

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Левченко Ольга Константиновна

**АНАЛГЕЗИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ И
БОЛЕВЫХ СИНДРОМАХ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
СИСТЕМЫ КРОВИ И ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА**

14.01.21 «Гематология и переливание крови».

14.01.20 «Анестезиология и реаниматология».

диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: член-корр. РАН Городецкий В.М.

Москва, 2014

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Особенности и возможности лечения боли у больных гемофилией.....	12
1.2 Тромбоцитопения - фактор, влияющий на выбор тактики и методов обезболивания.....	20
1.3 Постпункционная головная боль у доноров костного мозга после спинальной анестезии.....	25
ГЛАВА 2.МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	33
2.1 Аналгезия у больных гемофилией при проведении ортопедических операций.....	33
2.2 Аналгезия при проведении спленэктомии в условиях тромбоцитопении	37
2.3 Методы оценки эффективности и безопасности аналгезии.....	39
2.4 Факторы риска и профилактика постпункционной головной боли у доноров костного мозга после спинальной анестезии	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1 Сравнительное изучение различных схем аналгезии больных гемофилией, при проведении хирургического пособия.....	46
3.2 Эффективность и безопасность различных схем аналгезии больных тромбоцитопенией, перенесших лапароскопическую спленэктомию.....	58
3.3 Постпункционная головная боль у доноров при донации костного мозга после спинальной анестезии.....	67
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	76
4.1 Обсуждение результатов исследования по разработке схемы аналгезии у больных гемофилией, перенесших ортопедические операции.....	76
4.2 Обсуждение результатов исследования по разработке схемы аналгезии у больных тромбоцитопенией, перенесших спленэктомию.....	78

4.3 Обсуждение результатов изучения постпункционной головной боли у доноров костного мозга после спинальной анестезии.....	82
ВЫВОДЫ.....	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	100

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ASA - оценка физического состояния пациента по ASA (ASA-Американское общество анестезиологов, American Society of Anaesthesiologists)

ASA II - слабые или умеренные системные расстройства, связанные или не связанные с предстоящим хирургическим вмешательством

ASA III - выраженные системные расстройства, связанные или не связанные с предстоящим хирургическим вмешательством

CI-коагуляционный индекс

CYP2E1-цитохром 2E1

Hb-гемоглобин

HLA-человеческие лейкоцитарные антигены (Human Leucocyte Antigens)

K-параметр тромбоэластограммы, отражающий фазу усиления тромбообразования

MA- максимальная амплитуда, параметр тромбоэластограммы, отражающий плотность сгустка

NMDA-рецепторы -ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA).

NRS (Numeric Rating Scale)- числовая рейтинговая шкала

R-параметр тромбоэластограммы, отражающий инициацию тромбообразования

VAS (Visual Analogue Scale) -визуальная аналоговая шкала (ВАШ)

V.I.- вегетативный индекс

AA-апластическая анемия

АД-артериальное давление

АЛТ-аланинаминотрансфераза

АСТ- аспаратаминотрансфераза

АЧТВ- активированное частичное тромбопластиновое время

ВИГ-внутривенные иммуноглобулины

ГКС -глюкокортикостероиды

ГСК - гемопоэтические стволовые клетки

ДАД -диастолическое артериальное давление

ИТП-идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

ИМТ- индекс массы тела

КТ-концентрат тромбоцитов

ЛСЭ-лапароскопическая спленэктомия

МДС - миелодиспластический синдром

МРТ - магнитно-резонансная томография

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

ОЦК- объем циркулирующей крови

ППГБ - постпункционная головная боль

ППС - постпункционный синдром

РТПХ - реакция трансплантат против хозяина

СА-спинальная анестезия

САД - систолическое артериальное давление

Ср. АД - среднее артериальное давление

СЭ - спленэктомия

ТГСК-трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТМО-твердая мозговая оболочка

ТЭГ-тромбоэластограмма

Угол α -параметр тромбоэластограммы, отражающий фазу распространения тромбообразования

ЦОГ-1-циклооксигеназа 1

ЦОГ-2- циклооксигеназа 2

ЦОГ-3-циклооксигеназа 3

ЦСЖ-цереброспинальная жидкость

ЧСС-частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Хирургическое лечение заболеваний системы крови всегда занимало особое место в силу дополнительных трудностей вследствие выраженных нарушений системы гемостаза. У больных гематологической клиники преобладает повышенная кровоточивость вследствие нарушений плазменного (гемофилия, болезнь Виллебранда) или тромбоцитарного (тромбоцитопения при гемобластозах, апластической анемии) звеньев гемостаза. Благодаря развитию трансфузиологии и разработке новых путей коррекции нарушений системы гемостаза, существенно расширились показания и возможности хирургического лечения больных с заболеваниями системы крови: выполняется эндопротезирование крупных суставов больным гемофилией, расширяется перечень оперативных вмешательств у больных с тромбоцитопениями [7,12,19,42]. В настоящее время в послеоперационном периоде у гематологических больных используются преимущественно опиоидные анальгетики, что может способствовать формированию хронического болевого синдрома, патологической зависимости [6,117]. У пациентов с гемофилией болевой синдром зачастую наблюдается на протяжении всей жизни вследствие гемофилических артропатий, поэтому эта категория больных в анамнезе часто имеет длительное применение различных обезболивающих, что приводит к толерантности к анальгетикам. Учитывая эту особенность, а также высокую травматичность выполняемых операций (эндопротезирование суставов), послеоперационное обезболивание должно включать адекватную аналгезию, минимизирующую использование опиоидных препаратов. В настоящее время появилась опиоидсберегающая тенденция, основанная на том, что опиоиды активируют не только антиноцицептивную, но и проноцицептивную системы, т.е. на начальном этапе опиоиды оказывают анальгетический эффект, который сменяется формированием отсроченной гипералгезии. Даже непродолжительное введение опиоидов короткого действия, может сопровождаться развитием острой

толерантности со снижением анальгетического эффекта и повышением требуемых доз. Степень гипералгезии зависит от величины периоперационной дозы опиоидного анальгетика [9]. Именно поэтому столь актуальна разработка методов обезбоживания, способных уменьшить применение опиоидов.

В данной работе планируется изучить течение послеоперационного периода и предложить оптимальную схему обезбоживания у гематологических больных при выполнении оперативных вмешательств различной травматичности. Неадекватное лечение острой послеоперационной боли может привести к хронической боли, ухудшающей качество жизни человека, затрудняющей реабилитацию и увеличивающей сроки реконвалесценции. Учитывая многообразие механизмов послеоперационной боли, целесообразно использовать мультимодальные схемы обезбоживания.

В гематологической клинике особое место занимает донация костного мозга донорами для последующей его трансплантации. Учитывая очень трудную социально-этическую ситуацию, сложившуюся в семье больного и донора, особое внимание уделяется профилактике возможных послеоперационных осложнений у донора. Сама операция донации костного мозга, проводимая у здорового человека, предъявляет повышенные требования к проведению ее обезбоживания. Предупреждение любых возможных осложнений в этой ситуации становится главным условием при выборе метода обезбоживания, в том числе и послеоперационном периоде. В последние годы эксфузия костного мозга выполняется преимущественно в условиях спинальной, спинально-эпидуральной анестезии. Однако, известно, что у доноров может развиваться постпункционная головная боль (ППГБ), отягощающая послеоперационный период. Актуальность исследования факторов риска и мероприятий по профилактике ППГБ у доноров костного мозга не вызывают сомнений.

Цель исследования. Разработка комплексной специфической мультимодальной анальгезии в послеоперационном периоде у больных с заболеваниями системы крови, а также выявление факторов риска и разработка профилактики ППГБ у доноров костного мозга.

Задачи исследования:

1. Выявить у больных заболеваниями системы крови специфические характеристики болевого синдрома, затрудняющие проведение стандартных схем и способов периоперационного обезболивания.
2. Разработать показания и состав анальгезирующего комплекса препаратов для проведения периоперационной аналгезии у больных с заболеваниями системы крови.
3. Исследовать эффективность разработанных схем аналгезии.
4. Установить факторы риска развития ППГБ после проведения спинальной анестезии у доноров костного мозга.
5. Разработать способ профилактики развития ППГБ.

Объект исследования. Для решения первых трёх задач было проведено исследование разработанных оригинальных схем комплексного послеоперационного обезболивания у 63 больных различными заболеваниями системы крови, одним из клинических проявлений которых были выраженные нарушения в системе гемостаза (гемофилия А и В, аутоиммунные заболевания, опухоли системы крови) после хирургических вмешательств (эндопротезирование крупных суставов, лапароскопическая спленэктомия (ЛСЭ)). Ретроспективно изучена группа из 60 больных гемофилией, у которых проводилась монотерапия тримеперидином. Для решения последних двух задач проведено изучение у 59 доноров костного мозга факторов риска ППГБ после проведения им спинальной анестезии и эффективности разработанной схемы его профилактики.

Предмет исследования. Эффективность и безопасность применения современных анальгетических препаратов у больных с заболеваниями системы крови, а также выявление факторов риска и разработка мер профилактики ППГБ у доноров костного мозга.

Научная новизна. Впервые разработана оптимальная схема мультимодальной, опиоидсберегающей аналгезии для больных с заболеваниями системы крови, с учетом нарушений в системе гемостаза. Апробирован оригинальный способ

оценки факторов риска и предупреждения развития ППГБ у доноров костного мозга.

Практическая ценность. Результаты работы найдут практическое внедрение в лечебных учреждениях страны и позволят существенно улучшить послеоперационное обезболивание у пациентов с заболеваниями системы крови, значительно снизить риск возможных осложнений (в первую очередь со стороны системы гемостаза), а также на ранних этапах выявлять риск возникновения и профилактировать развитие ППГБ у доноров костного мозга.

Положения, выносимые на защиту:

1. Систематическое использование больными гемофилией анальгетиков сопровождается развитием толерантности и значительно затрудняет послеоперационное обезболивание. У больных гемофилией применение парацетамола с тримеперидином в первые сутки после операций достаточно эффективно и безопасно (даже при наличии маркеров гепатита С).
2. Использование в схемах послеоперационного обезболивания пациентов заболеваниями системы крови кетамина, нефопама, дексмедетомедина по сравнению с парацетамолом сопровождается несущественным снижением болевого синдрома, побочными эффектами.
3. Применение в послеоперационном периоде парацетамола у пациентов, получающих ГКС в рамках терапии основного заболевания, обеспечивает эффективное купирование болевого синдрома при наименьшем расходе наркотических анальгетиков.
4. Факторами риска возникновения ППГБ после выполнения спинномозговой пункции для проведения спинальной анестезии при донации костного мозга у взрослого пациента (донора) являются изменения гемодинамики и симпатического тонуса.
5. Предупреждение возникновения артериальной гипотензии с помощью 6% раствора гидроксиэтилкрахмала при проведении спинальной анестезии у доноров костного мозга является эффективной профилактикой развития ППГБ.

Апробация диссертационного материала.

Результаты исследования представлены на:

1. IV международной конференции «Pain in the Baltics 2013» (Эстония, Таллин, 2013г.);
2. VII съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада (Санкт-Петербург, 2013г.);
3. X научно-практической конференции «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии» (Москва, 2012г.);
4. IV Балтийском форуме «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Калининград, Светлогорск, 2012г.);
5. I Конгрессе гематологов России (Москва, 2012г.);
6. XX-м Всероссийском конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2013г.);
7. II Конгрессе гематологов России (Москва, 2014г.);
8. V Балтийском форуме «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Калининград, Светлогорск, 2014г.);
9. Московское научное общество анестезиологов-реаниматологов (Москва, 2014 г.);
10. Научная конференция молодых ученых в ФГБУ Гематологическом научном центре МЗ РФ (Москва, 2012г.).

Внедрение результатов в практику. Результаты работы внедрены в лечебный процесс отделения анестезиологии и реаниматологии с выездной специализированной бригадой ФГБУ Гематологического научного центра МЗ РФ.

Личный вклад автора. Автором разработан дизайн исследования, проводилось планирование работы, проведение всех этапов работы (периоперационное ведение пациентов, в т.ч. обеспечение анестезиологического пособия во время операций), непосредственно автором выполнялось лабораторное исследование (тромбоэластография), обобщение, статистическая обработка, обсуждение результатов исследования, формирование выводов и практических рекомендаций к применению в клинике.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных к изданию

ВАК РФ, 1 патент (Патент на изобретение № 2476145 от 24.09.12. О.К. Левченко, А.Ю. Буланов, Е.М. Шулутко, Е.О. Грибанова «Способ оценки риска постпункционного синдрома при проведении спинальной анестезии»).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 101 странице машинописного текста, содержит 14 таблиц и 15 рисунков. Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Библиографический указатель включает 121 источник литературы (из них 51 отечественный и 70 иностранных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности и возможности лечения боли у пациентов с гемофилией

Гемофилия - наследственное заболевание, связанное с нарушением плазменного звена гемостаза. Повышенная кровоточивость при гемофилии обусловлена нарушением процесса тромбопластинообразования во внутренней системе свертывания крови, что связано с дефицитом антигемофильного глобулина А (фактор VIII) или антигемофильного глобулина В (фактор IX). Первый (наиболее распространенный) тип был назван гемофилия А (или классическая гемофилия), второй – гемофилия В (или болезнь Кристмаса). Гемофилия передается по рецессивному признаку, сцепленному с полом. Страдают гемофилией только мальчики, унаследовавшие от матери патологически измененную X-хромосому [1].

Специфической особенностью гемофилии являются артропатии, вызванные кровоизлияниями в суставы. У большинства пациентов, страдающих гемофилией, тяжелый болевой синдром существует на протяжении всей жизни вследствие гемофилических артропатий. Вынужденное применение различных анальгетических препаратов у этой категории больных приводит к осложнениям. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) осложняется поражением слизистой желудка, дезагрегацией тромбоцитов и рецидивирующими кровотечениями [93]. Применение наркотических обезболивающих приводит к повышению толерантности к анальгетикам. Многие из больных гемофилией, у которых заболевание протекает с интенсивными болями, для их купирования принимают алкоголь и наркотические средства, вследствие чего у них развивается патологическая зависимость [32,40].

Острая боль у пациентов с гемофилией является одним из клинических проявлений гемартрозов. Патогенетическим лечением таких болей является

незамедлительное введение препарата концентрата фактора VIII или IX и остановка кровотечения [22].

Повторные кровотечения в тот же сустав способствуют разрушению нормальных тканей и развитию деформирующих артрозов. Благодаря созданию и организации серийного производства коммерческих вирус-безопасных препаратов VIII и IX факторов свертывания крови появилась возможность проводить эндопротезирование крупных суставов, существенно улучшая качество жизни этих больных [21,41]. Данные вмешательства относятся к операциям с высокой травматичностью, что требует разработки адекватных методов обезболивания. Послеоперационное дренирование раны, способствующее поддержанию боли, еще более повышает актуальность анальгезии.

Остается актуальной и нерешенной проблема лечения острой боли у больных гемофилией периоперационно. Учитывая ограничения в использовании обезболивающих препаратов, связанных с отрицательным воздействием на гемостаз, многие пациенты, перенесшие операцию, страдают от острой боли. Боль негативно влияет на течение болезни, послеоперационного периода и, при неадекватном лечении, может переходить в хроническую форму. Хронизация боли ухудшает качество жизни человека, затрудняет реабилитацию и увеличивает продолжительность пребывания в стационаре, повышая экономические затраты [32].

В 2012 году в США было проведено исследование, в которое вошли 764 больных гемофилией А или В, 39% его участников сообщили, что испытывают боль, плохо поддающуюся терапии. Интенсивность боли оценивалась по десятибалльной визуально-аналоговой шкале. Средняя оценка острой боли, вызванной кровотечением в крупные суставы, составила 6 баллов; средняя оценка хронической боли равнялась 4 баллам. При оценке характера боли наиболее часто встречались следующие определения: пульсирующая, изводящая, мучительная, резкая, легко возникающая при прикосновении. Данные опроса показали, что сами пациенты используют следующие методы облегчения острой или хронической боли: остановка кровотечения с помощью препарата

концентрата фактора VIII или IX и так называемый комплекс «RICE» (relax (отдых), ice (лед), compression (компрессия), exalted position (возвышенное положение конечности)). Компоненты «RICE» не всегда используются одновременно: 84% респондентов сообщили об использовании отдыха при постоянной боли, 78% сообщили об использовании льда, 69% создавали возвышенное положение конечности и 65% - компрессию. Среди наиболее часто используемых лекарственных средств: короткого действия опиоиды (острая боль - 55%, постоянные боли - 48%) и парацетамол (53% и 46% соответственно). Показательно, что только треть участников использовали анальгетики по рекомендации врача [119]. Даже непродолжительное введение опиоидов короткого действия может сопровождаться развитием острой толерантности со снижением анальгетического эффекта и повышением требуемых доз. Установлено, что опиоиды активируют не только антиноцицептивную, но и проноцицептивную системы, т.е. на начальном этапе оказывают анальгетический эффект, который сменяется формированием отсроченной гипералгезии [8].

Несмотря на большое количество больных гемофилией, имеющих сниженный болевой порог на фоне длительного приема анальгетиков, подробных обобщающих исследований и рекомендаций по их анестезиологическому пособию в настоящее время нет. Имеются лишь общие рекомендации по периоперационному ведению опиоид-толерантных пациентов (в том числе больных, длительно воздерживающихся от применения наркотических препаратов), которые сводятся к следующему: применение ненаркотических анальгетиков, регионарных методов анестезии, адекватная премедикация с целью снятия предоперационного стресса, максимально эффективное купирование болевого синдрома для предупреждения рецидивов наркомании [107].

У больных гемофилией отмечают значимое нарушение гемостаза и быстрая элиминация вводимого препарата VIII или IX фактора, что требует их повторного неоднократного введения, в связи, с чем использование отдельных анальгезирующих препаратов, а также регионарных методов обезболивания, является весьма рискованным и неоправданным из-за высокой вероятности

развития серьезных геморрагических осложнений. Применение спинально-эпидуральной анестезии может привести к возникновению эпидуральных гематом. Следовательно, оперативные вмешательства у больных гемофилией безопаснее проводить в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии. Отрицательной стороной этого метода является ятрогенная гипералгезия, индуцированная применением опиоидных анальгетиков короткого действия (фентанил, ремифентанил), развитие острой толерантности к наркотическим анальгетикам (повышение интенсивности послеоперационной боли, увеличение потребности в опиоидах). Формирование толерантности находится в прямой зависимости от величины интраоперационной дозы опиоидов. Развитие гипералгезии связано с центральной сенситизацией, когда происходит усиленное высвобождение глутамата из пресинаптических терминалей, в результате чего снижается анальгетический эффект опиоидов. Глутамат играет одну из ключевых ролей в механизмах передачи ноцицептивной информации на спинальном уровне. NMDA-рецепторы представляют собой основной тип глутаматовых рецепторов спинного мозга. Наркотические анальгетики короткого действия могут оказывать прямое активирующее действие на NMDA-рецепторы. С целью предупреждения развития острой толерантности к опиоидам, рекомендовано совместное использование препаратов, предотвращающих активацию NMDA-рецепторов (кетамин, нефопам) [38,65].

Интересны сообщения об анальгетических свойствах габапентина. Препарат впервые применен в 1993г. как антиконвульсант, позже в 2002 г. J.Dirks опубликовал данные, свидетельствующие о таких свойствах габапентина как предотвращение острой толерантности к опиоидам и снижение уже развившейся толерантности. Антигипералгезивный эффект обусловлен снижением глутаминергической передачи на уровне спинного мозга и подавлением активности потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов, что в совокупности снижает синаптическую передачу. Подтвержден 35% опиоид-сберегающий эффект габапентина [99]. Однако использование этого препарата у больных гемофилией в

периоперационном периоде затруднено в связи с отсутствием форм для внутривенного введения.

Применение НПВП традиционно считается нежелательным в связи с долгосрочным снижением агрегации тромбоцитов, повреждением слизистой желудка. Последнее является немаловажным, т.к. хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки являются второй по частоте встречаемости сопутствующей патологией (после вирусных гепатитов) у больных гемофилией [4]. Несмотря на риск кровотечения у этой категории пациентов, НПВП продолжают использоваться при острой и хронической боли [93]. Опубликованы данные исследований, в которых при длительном использовании ибупрофена у больных с гемофилической артропатией не обнаружено увеличение длительности кровотечения и нарастание геморрагического синдрома [81]. Однако, Всемирная федерация гемофилии (WHF) рекомендует избегать применения неселективных НПВП у больных гемофилией во время кровотечения (в том числе во время операций). Подчеркнуто, что наиболее предпочтительными из НПВП являются ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), обладающие противовоспалительным и болеутоляющим свойствами, и не оказывающие влияния на функцию тромбоцитов, в отличие от других НПВП [111]. Основными побочными эффектами, ограничивающими применение неселективных НПВП, являются сердечно-сосудистые осложнения (повышают риск развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта). При назначении этих препаратов должны учитываться сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет), табакокурение.

Имеются данные об успешном использовании рофекоксиба и целекоксиба у пациентов с гемофилической артропатией [103]. Американское исследование оценки целекоксиба в качестве дополнительной анальгетической терапии при гемофилии включало 12 пациентов с хронической болью в возрасте от 9 до 54 лет, которые получали целекоксиб в течение 14 дней. В 10 случаях отмечался существенный обезболивающий эффект. Никаких серьезных побочных эффектов не наблюдалось [104].

По данным западных рекомендаций по терапии боли у больных гемофилией в раннем послеоперационном периоде после ортопедических операций, выполняемых с целью лечения тяжелых артропатий, сводится к следующему: адекватное введение препаратов VIII или IX фактора и назначение перед операцией селективных НПВП [111]. Использование последних в периоперационном периоде в России затруднено из-за отсутствия внутривенных форм препаратов.

Всемирная федерация гемофилии (WHF) допускает к применению препарат из группы ненаркотических анальгетиков центрального действия (парацетамол). Парацетамол блокирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 преимущественно в центральной нервной системе (ЦНС), воздействуя на центры боли и терморегуляции [111]. В воспаленных тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ, что объясняет практически полное отсутствие противовоспалительного эффекта. Предполагают также, что препарат селективно блокирует ЦОГ-3, которая находится только в ЦНС. Этим объясняется выраженный анальгетический и жаропонижающий эффект, отсутствие противовоспалительного действия и отрицательного влияния на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. В то же время серьезным побочным эффектом парацетамола является гепатотоксичность [106]. В исследовании из Великобритании от 2008 года отмечено, что применение парацетамола у пациентов с гемофилией, страдающих гепатитом С, алкоголизмом, может приводить к печеночной недостаточности [115]. Фармакодинамика парацетамола достаточно сложная. Около 97 % препарата метаболизируется в печени: 80 % вступает в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами с образованием неактивных метаболитов (глюкуронида и сульфата парацетамола), 17 % подвергается гидроксилированию с образованием восьми активных метаболитов, которые конъюгируют с глутатионом, превращаясь в неактивные метаболиты. При недостатке глутатиона эти метаболиты могут блокировать ферментные системы гепатоцитов и вызывать их некроз. В метаболизме препарата также участвует изофермент CYP2E1. Окисление с участием CYP2E1

приводит к продукции промежуточного метаболита N-acetyl-p-benzo-quinone-imine (NAP-QI), который соединяется с глутатион-S-трансферазой и выводится из организма с мочой. В терапевтических дозах около 4% парацетамола метаболизируется этим путем, но в больших дозах возникает токсичность, связанная с избыточной продукцией NAP-QI и истощением запасов глутатиона. Образование фермента CYP2E1 такими веществами как этанол при хроническом алкоголизме, ацетон при голодании, противоэпилептическими и противотуберкулезными препаратами может приводить к нарастанию концентрации NAP-QI [76], что создает высокий риск развития токсичности даже при назначении парацетамола в терапевтических дозах. Частота гепатотоксичности парацетамола в терапевтических дозах до сих пор неизвестна и остается предметом дискуссий. Истощение глутатиона также описано при острых гепатитах, а также при ВИЧ-инфекции [55]. Фармакокинетика парацетамола зависит от индивидуальных и этнических особенностей пациента. Наиболее высок риск токсичности при совокупности нескольких факторов. Ретроспективное исследование, включающее 1039 пациентов (без гемофилии и вирусных гепатитов) [87], регулярно получавших парацетамол по поводу болей, обусловленных остеоартритом, выявило увеличение активности трансаминаз в первые дни лечения у 17,4 % пациентов. Однако только у 4,2% больных АЛТ возрастала в 1,5 раза, и ни у одного из наблюдаемых - в 3 и более раз. В 93,5% случаев при продолжительном лечении наблюдалась нормализация активности печеночных ферментов. Таким образом, учитывая частоту сопутствующего гепатита С среди больных с гемофилией (89%), при использовании парацетамола должны соблюдаться дозы и сроки применения, контролироваться функция печени[46,47].

Перспективным в качестве периоперационного обезболивания у больных гемофилией представляется использование неопиоидного анальгетика нефопама. Препарат известен с 1970 г. сначала как антидепрессант, затем как ненаркотический анальгетик центрального действия. Нефопам подавляет обратный синаптосомальный захват серотонина, дофамина и норадреналина,

усиливая, таким образом, нисходящие тормозные серотонинергические и норадренергические влияния. Нефопам также модулирует глутаминергическую передачу через модуляцию кальциевых и натриевых ионных каналов, подавляя активность NMDA-рецепторов. При раннем назначении в периоперационном периоде (рекомендуется интраоперационное введение первой дозы) нефопам обладает 30 - 40 % опиоидсберегающим эффектом, что позволяет проводить профилактику острой толерантности к опиоидам. В 2003г. В. DuManoir и соавт. [69] исследовали преимущества применения нефопама у пациентов, перенесших операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава: при использовании 80 мг/сутки нефопама количество морфина было достоверно ниже в группе нефопама, в сравнении с теми, кто получал плацебо ($21,2 \pm 15,3$ и $27,3 \pm 19,2$ мг соответственно). Морфинсберегающий эффект оценен в 22 %. Доказано превосходство обезболивания комбинацией нефопама и НПВП [66]. Преимущество этого метода заключается в использовании небольших доз обоих препаратов, что позволяет снизить риск их побочных эффектов. Интересно, что комбинация препаратов центрального действия нефопам + морфин или нефопам + трамадол обладает аддитивным обезболивающим эффектом. Одним из частых побочных действий, ограничивающих применение нефопама, является тахикардия, нарушения ритма. Однако, опыта применения у больных гемофилией в литературе не описано.

Дексмететомидин является высокоселективным агонистом α_2 -адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств. Обладает симпатолитическим эффектом благодаря снижению высвобождения норэпинефрина из окончаний симпатических нервов [70]. Седативный эффект обусловлен сниженным возбуждением голубого пятна, основного норадренергического ядра, которое находится в стволе мозга. Воздействуя на этот участок, дексмететомидин оказывает седативный эффект (подобный физиологическому сну), при этом одновременно позволяет пациенту находиться в пробужденном и активном состоянии [121]. По данным литературы, дексмететомидин оказывает умеренное обезболивающее действие и способен

профилактировать послеоперационную дрожь [61,68]. Влияние на сердечно-сосудистую систему: введение дексмететомидина в небольших дозах зачастую способствует уменьшению ЧСС и снижению АД, в связи с чем в некоторых случаях его используют в сочетании с кетамином [88]. При более высоких дозах преобладают периферические сосудосуживающие эффекты, что приводит к повышению системного сосудистого сопротивления и АД, в то время как брадикардия становится более выраженной. Дексмететомидин практически не оказывает угнетающего действия на дыхательную систему.

Таким образом, обезбоживание пациентов с гемофилией представляется актуальной, сложной и до сих пор нерешенной проблемой. Учитывая высокий риск развития геморрагических осложнений при использовании регионарных методов обезбоживания, оптимальным способом периоперационного обезбоживания у данной категории больных была бы мультимодальная аналгезия, т.е. одновременное назначение нескольких препаратов с различными механизмами действия с целью достижения максимального анальгетического эффекта и снижением частоты и выраженности побочных эффектов. Именно это и является задачей настоящего исследования.

1.2. Тромбоцитопения - фактор, влияющий на выбор тактики и способов обезбоживания

Тромбоцитопения – это состояние, при котором количество тромбоцитов меньше $150 \cdot 10^9/\text{л}$ [2,13]. Тромбоцитопения часто встречающийся симптом не только у пациентов с заболеваниями системы крови (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), апластическая анемия (АА), гемобластозы и т.п.), но и у больных с инфекционными заболеваниями (вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция, мононуклеоз), и у беременных с преэклампсией, с HELLP-синдромом, а также при системной красной волчанке, сепсисе. Тромбоцитопения также может возникать при назначении различных лекарственных препаратов (гепарининдуцированная тромбоцитопения, тромбоцитопения вследствие приема

противотуберкулезных, цитостатических и других препаратов). Благодаря современным возможностям диагностики и коррекции нарушений гемостаза, в настоящее время данной категории пациентов успешно выполняются различные оперативные вмешательства [19].

Первая спленэктомия (СЭ) при ИТП (болезнь Верльгофа) открытым способом была выполнена в нашей стране А.Н. Бакулевым в 1927г., а в 1991г. проведена первая ЛСЭ французским профессором В. Delaitre [120]. В настоящее время СЭ широко применяется при приобретенных аутоиммунных тромбоцитопениях (ИТП), угнетении пролиферации клеток костного мозга (АА), а также при отдельных формах гемобластозов, когда происходит повышенное разрушение тромбоцитов в увеличенной селезенке [18, 26,27,34].

При ИТП селезенка вырабатывает антитромбоцитарный патологический иммуноглобулин (IgG) и непосредственно участвует в разрушении тромбоцитов. В костном мозге при этом заболевании наблюдается мегакариоцитоз. Клинические проявления ИТП включают экхимозы, пурпуру, петехии. Распространены также носовые, десневые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия. Количество тромбоцитов, как правило, менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$. Селезенка обычно лишь слегка увеличена [28]. Показанием к началу терапии ИТП является наличие выраженного геморрагического синдрома при тромбоцитопении ниже $10\text{-}30 \cdot 10^9/\text{л}$. 1-й линией терапии ИТП является назначение глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе 1 мг/кг в течение 2-3 недель с последующей постепенной отменой. В случае первично резистентного к ГКС течения проводится введение внутривенных иммуноглобулинов (ВИГ). Терапией второй линии является СЭ, на сегодняшний день признанная наиболее эффективным методом лечения ИТП (80% ремиссий, длительностью более 5 лет у 32%) [33]. Очень важной частью оперативного вмешательства является тщательный поиск дополнительной селезенки. Незамеченная дополнительная селезенка может привести к рецидиву тромбоцитопении после СЭ [36].

АА - заболевание, при котором отмечается резкое угнетение костномозгового кроветворения, процесса созревания всех трех ростков костного

мозга, что приводит к глубокой панцитопении. В клинической картине у таких больных преобладают анемический и геморрагический синдромы, а также часты (вследствие нейтропении) инфекционные осложнения (пневмонии, тонзиллиты, отиты и т.д.), в связи с чем проводится противомикробная и противогрибковая терапия [2,7]. Все пациенты, как правило, нуждаются в регулярных заместительных гемотрансфузиях (переливание эритроцитов, концентрата тромбоцитов (КТ)). Патогенетическим методом терапии можно считать только трансплантацию костного мозга от совместимого донора, что, к сожалению, не всегда возможно. Существует многолетний опыт СЭ при АА[23]. После проведения СЭ положительная динамика течения заболевания наблюдалась у 73,3% больных с нетяжелой АА и у 18,2% с тяжелой АА. Трех- и пятилетняя выживаемость больных с нетяжелой АА после СЭ составила 80%. СЭ в программе комбинированной терапии у взрослых больных АА в сочетании с циклоспорином А рассматривается как метод лечения нетяжелой АА, альтернативной антилимфоцитарному глобулину [35]. При тяжелой АА СЭ может быть включена в программу лечения на первом этапе в случаях непереносимости антилимфоцитарного глобулина или временного отсутствия препарата, а на втором этапе лечения – с целью преодоления резистентности к проводимой терапии [45]. При отсутствии противопоказаний (большие размеры селезенки, спаечный процесс в брюшной полости) ЛСЭ является более предпочтительной по сравнению с открытой СЭ, т.к. является менее травматичным методом [57]. При использовании лапароскопической техники быстрее происходит восстановление после операции, сокращаются сроки госпитализации [113].

Обзор отечественной и зарубежной литературы показал, что сообщений о безопасных и эффективных способах обезболивания пациентов с тромбоцитопениями после СЭ практически нет. Таким образом, данный вопрос является актуальным. Такие стандарты обезболивания как эпидуральная анестезия, НПВП, абсолютно противопоказаны в связи с высоким риском возникновения геморрагических осложнений [94]. Люмбальная пункция может повлечь за собой такое грозное осложнение, как эпидуральная гематома [37].

Применение НПВП у больных с низким содержанием тромбоцитов приведет к полному подавлению их агрегации [31,52]. У пациентов с тромбоцитопенией очень часты геморрагические гастриты, поэтому использование НПВП также крайне нежелательно из-за уменьшения, оппостредованной простогландами выработки защитной слизи и бикарбонатов слизистой ЖКТ [58,93]. Применение у данной категории больных селективных НПВП - ингибиторов ЦОГ-2, не оказывающих влияния на функцию тромбоцитов и слизистую желудка, ограничено в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями [103]. В связи с высоким риском развития инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности назначение этих препаратов крайне нежелательно у пациентов с такими сопутствующими заболеваниями как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет. Частое выявление данных заболеваний у пациентов с ИТП обусловлено медикаментозным синдромом Иценко-Кушинга вследствие длительного приема ГКС. Необходимо учитывать, что выбор обезболивания во многом зависит от травматичности операции. ЛСЭ, по данным литературы, может быть отнесена к хирургическим вмешательствам со средней травматичностью [39].

В настоящем исследовании одним из базисных препаратов мультимодальной анальгезии был выбран ненаркотический анальгетик центрального действия - парацетамол, обладающий обезболивающим и жаропонижающим эффектом. Парацетамол, не подавляя активности фермента циклооксигеназы на периферии, не воздействует на слизистую желудка и агрегацию тромбоцитов и этим выгодно отличается от НПВП. Однако в редких случаях может вызывать тромбоцитопению [62,96]. При лапароскопических операциях многими авторами рекомендуется применение парацетамола с НПВП, однако, учитывая ограничения по использованию НПВП у больных с тромбоцитопенией, с целью усиления обезболивающего эффекта при недостаточности действия парацетамола, мы использовали опиоидный анальгетик - тримеперидин. Для сравнения в качестве еще одного базисного препарата мультимодальной анальгезии у больных с тромбоцитопенией был выбран

неопиоидный анальгетик - нефопам. Механизм действия последнего следующий: подавляет обратный синапсосомальный захват серотонина, дофамина и норадреналина, усиливая, таким образом, нисходящие тормозные серотонинергические и норадренергические влияния. Нефопам также способствует глутаминергической передаче через модуляцию кальциевых и натриевых ионных каналов, подавляя активность NMDA-рецепторов [69]. Отрицательных влияний на гемостаз и слизистую желудка, как у НПВП, у этого препарата не описано, однако, в литературе не найдено наблюдений по применению нефопама у гематологических больных, его влиянию на гемостаз.

Как уже отмечалось выше, пациенты с приобретенными тромбоцитопениями, как правило, длительно принимают ГКС. Резкая отмена ГКС на время операции может провоцировать развитие надпочечниковой недостаточности [7,56], особенно учитывая то, что операционный стресс сопровождается мобилизацией деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая при длительном применении ГКС истощена. Для профилактики тяжелой надпочечниковой недостаточности в периоперационном периоде пациенту продолжается гормональное лечение [109]. Существуют исследования, которые показали, что включение ГКС в схему обезболивания способствует снижению боли [67,91]. Динамика болевого синдрома у гематологических пациентов, получающих ГКС и перенесших СЭ в настоящее время не изучена. Назначение ГКС исключительно с целью обезболивания (не в рамках лечения заболеваний системы крови) является весьма неоднозначным, поскольку может иметь осложнения. Среди побочных эффектов ГКС: артериальная гипертензия, нарушение водно-электролитного баланса, гипергликемия, язвы слизистых оболочек (в т.ч. желудка) и, что самое главное, иммуносупрессивное действие ГКС [95]. Применение ГКС периоперационно может привести к увеличению инфекционных осложнений, замедлению заживления послеоперационных ран [11,75]. Следовательно, необходимо изучить тактику применения ГКС с целью потенцирования обезболивания у больных с заболеваниями системы крови.

1.3. Постпункционная головная боль у доноров костного мозга после спинальной анестезии

В последние годы все большую популярность получают методы регионарного обезболивания: спинальная, эпидуральная и комбинированная спинально-эпидуральная анестезия [37]. Востребованность регионарных методов анестезии обусловлена их относительной простотой, доступностью, экономической целесообразностью [48]. Клиницистами накоплен большой опыт, наглядно демонстрирующий высокую эффективность регионарной анестезии, её способность надёжно блокировать ноцицептивную афферентацию, предотвращать нейровегетативные реакции, обеспечивать хорошую миорелаксацию [16]. Вместе с тем, как и любому другому способу обезболивания, регионарной анестезии присущи определённые недостатки, осложнения и побочные эффекты.

Одной из наиболее значимых проблем регионарной анестезии является ППГБ – достаточно распространённое осложнение спинальной анестезии.

По данным работ отечественных и зарубежных авторов, опубликованных в 2004-2007гг., частота развития ППГБ после проведения СА может достигать 30% [48,49,101].

По данным Международного общества головной боли ППГБ – это боли соответствующие следующим диагностическим критериям: а) двухсторонняя головная боль, развивающаяся менее, чем через 7 дней после люмбальной пункции; б) головная боль, усиливающаяся менее чем через 15 минут после принятия вертикального положения, интенсивность которой уменьшается менее, чем через 30 минут после перехода в горизонтальное положение (т.е. носит ортостатический характер); в) головная боль, проходящая в сроки до 14 дней после люмбальной пункции. Если продолжительность болей более 14 дней, то их рассматривают как головные боли, вызванные ликворной фистулой. Наиболее часто ППГБ локализуется в области иннервации тройничного нерва и затылочной области, нередко сопровождается головокружением, тошнотой, ригидностью

затылочных мышц. Причины возникновения ППГБ до конца не ясны [77]. По данным некоторых авторов, ППГБ возникает вследствие натяжения чувствительных к боли мозговых оболочек и сосудов, за счёт истечения цереброспинальной жидкости через отверстие от прокола в твёрдой оболочке спинного мозга и развития ликворной гипотензии [59]. Исследование цереброспинальной жидкости на высоте цефалгии обнаруживает значительно сниженное ликворное давление при неизменно нормальном составе жидкости [114]. Существует несколько описаний магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы и позвоночника у больных с тяжелой и длительной ППГБ. Наиболее распространенная находка МРТ головного мозга: уменьшение размеров желудочков головного мозга. Другие авторы описывают опущение миндалин мозжечка, уменьшение размера мостовой цистерны, смещение оптического перекреста, расширение гипофиза, венозных синусов и удлинения ствола мозга в переднезадней плоскости. При МРТ спинного мозга - застой в эпидуральном венозном сплетении, накопление ликвора в области конского хвоста, оказывающего давление на нервные корешки [78].

В настоящее время известны несколько факторов риска развития ППГБ:

1. Возраст и пол. По данным литературы ППГБ чаще встречается у молодых пациенток. Объясняется этот факт тем, что у женщин эстрогены увеличивают чувствительность рецепторов к субстанции P, что в свою очередь может увеличить вероятность возникновения головной боли [48].
2. Беременность. Почти в 10 раз чаще ППГБ развивается у беременных. Этому способствует увеличение истечения церебро-спинальной жидкости (ЦСЖ) во время потуг, схваток, снижение ликворопродукции вследствие кровопотери и увеличения диуреза, снижения давления в эпидуральном пространстве после извлечения плода [49].
3. Травматичность пункции (количество попыток), диаметр спинальной иглы и тип её кончика (предпочтительны иглы с кончиком в виде заточенного карандаша, типа "pencil-point"). Проходя через твёрдую мозговую оболочку

(ТМО), такие иглы в большей степени раздвигают её волокна, чем пересекают, что способствует быстрому закрытию дефекта [54].

4. Определенный риск возникновения ППГБ возникает при удалении иглы без стилета. Происходит это из-за возникновения отрицательного градиента давления между атмосферным воздухом и ЦСЖ, который приводит к увеличению дефекта в твердой мозговой оболочке.

5. Дозы одномоментно вводимых субарахноидально анестетиков, их качественный состав, и скорость введения. Быстрое, одномоментное введение высоких доз местных анестетиков, токсичность препаратов оказывает сильный повреждающий эффект на нервную ткань. Экспериментальные данные показывают, что все местные анестетики в большей или меньшей степени обладают нейротоксическими свойствами. После выполнения спинальной анестезии у животных различными фармакологическими средствами проводилось гистологическое исследование ткани спинного мозга. Было показано, что в нервных клетках спинного мозга происходят изменения разной степени выраженности. Тяжесть подобных изменений зависит от вида и дозы местного анестетика [77]. В практике встречается использование с целью потенцирования действия местных анестетиков наркотических анальгетиков. Отмечено, что субарахноидальное введение фентанила уменьшает риск возникновения ППГБ, а использование морфина не влияет на частоту развития ППГБ, однако может вызывать сильнейший зуд кожи [48].

6. Двойное отношение к использованию постельного режима в послеоперационном периоде. Schmittner M.D. et al. считают раннюю вертикализацию фактором риска возникновения ППГБ, т.к. усиливается ликворея, другие же утверждают, что длительный постельный режим лишь оттягивает диагностику, маскирует осложнение [108].

7. Головные боли в анамнезе, перенесенная ППГБ, а также лабильность и неустойчивость в психоэмоциональной сфере, также являются факторами риска ППГБ [101].

Итак, основной возможной причиной возникновения ППГБ является утечка спинномозговой жидкости, приводящая к смещению и тракции чувствительных к боли структур мозга, активации аденозиновых рецепторов и дилатации сосудов мозга. Учитывая теорию ликворной гипотензии, основанную на многочисленных данных о снижении количества случаев головной боли при использовании методов, направленных на уменьшение потерь ЦСЖ после пункции, уменьшению ликвореи могут способствовать следующие мероприятия:

1. Использование сверхтонких игл (24-29G) с закругленным концом, атравматичных игл со срезом «pencil-point» (Sprrrote, Whitcre и др). Отмечено, что при использовании атравматичных игл более четко идентифицируется прокол ТМО. Такое качество игл со срезом типа «pencil-point» способствует существенному снижению количества неудачных пункций субарахноидального пространства [5,54]. В случае непреднамеренной пункции ТМО, с целью снижения возникновения ППГБ, некоторыми авторами рекомендуется последующее размещение катетера для послеоперационного обезболивания на 36-72 ч. в эпидуральном пространстве. Отсутствие ППГБ при таком ведении можно объяснить быстрым закрытием и заживлением дефекта в результате развития воспалительной реакции в ткани ТМО [48, 84].

2. Продольное рассечение волокон ТМО. При использовании данного приема срез иглы направляют параллельно оси позвоночника, при этом волокна ТМО не рассекаются, а раздвигаются, после чего дефект ТМО быстро закрывается [63].

3. С целью остановки ликвореи в тяжелых случаях используется кровяной патч, - введение в эпидуральное пространство около 10 мл аутокрови [84]. Кровь, смешиваясь с ликвором, образует пломбу, которая блокирует ликворею. Однако применение данной процедуры обосновано лишь в тяжелых случаях ППГБ, т.к. существуют многочисленные осложнения данной процедуры: преходящие параличи, парестезии, субдуральная гематома, корешковые боли, хроническая радикулопатия, арахноидит, менингит.

4. Использование кофеина (вызывает вазоконстрикцию мозговых сосудов, блокируя аденозиновые рецепторы) [63,77]. Снижение интенсивности головных болей отмечаются также при использовании габапентина, теофиллина и гидрокортизона по сравнению с плацебо.

5. Существуют данные об использовании положения Тренделенбурга с целью скрининга на наличие синдрома низкого давления ликвора и облегчения ППГБ [105].

Однако, многие авторы, несмотря на применение выше указанных мер профилактики, продолжают фиксировать высокий процент ППГБ [101]. Данный факт говорит об актуальности разработки дальнейших мер профилактики.

В настоящее время отсутствует анализ клинико-физиологических изменений в организме, а также выявление факторов риска ППГБ у доноров костного мозга при спинальной анестезии. Существенное значение имеет и то обстоятельство, что все приведенные литературные сведения о ППГБ касаются пациентов, страдающих различными заболеваниями. В гематологической клинике донорами костного мозга являются здоровые люди. Проведение у них обезболивания при операции донация костного мозга должно быть максимально безопасным. Донор должен после операции остаться абсолютно здоровым и быстро вернуться к привычной жизни. Именно этот тезис постулирует необходимость исследования факторов риска и мер профилактики ППГБ у здоровых лиц.

Костный мозг является традиционным источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для трансплантации и используется в этих целях уже более 30 лет [13]. ГСК - это клетки, способные к самовоспроизведению и дифференцировке в любую линию клеток крови и иммунной системы. ГСК можно получить из костного мозга, периферической и пуповинной/плацентарной крови [43]. Способность этих клеток восстанавливать функцию дефектного или поврежденного ятрогенными (миелотоксические химио- или радиотерапевтические режимы) воздействиями костного мозга и иммунного гемостаза оказались перспективной для лечения фатальных наследственных и

приобретенных иммунодефицитов, болезней обмена, гематологических и онкологических заболеваний. ГСК морфологически выглядят как малые лимфоциты (более ранние стволовые клетки) или в случае более зрелых предшественников как бластные формы, и, следовательно, при отсутствии единых морфологических признаков они могут быть идентифицированы только путем определения функциональной активности или путем иммунофенотипического анализа поверхностных маркеров [2]. Методом проточной цитометрии производится определение антигенной активности ГСК. Идентификация поверхностных антигенов стволовых клеток с использованием антител против специфичных поверхностных маркеров клеток основывается преимущественно на определении кластера дифференцировки CD34. Эта молекула маркирует как наиболее примитивные стволовые клетки, так и более дифференцированные клетки-предшественники, однако отсутствует на зрелых гемопоэтических клетках. Известно, что количество CD34 хорошо коррелирует с КФУ функциональной активности гемопоэтических предшественников, а также коррелирует с приживлением трансплантата. Большинство гемопоэтических клеток предшественников находится в костном мозге, однако в нормальных условиях только 1-3% клеток костного мозга имеют маркеры CD34. При эксфузии КМ 25-75% полученного материала фактически составляет периферическая кровь, поэтому подсчет количества CD34 костного мозга в значительной степени зависит от качества полученного материала. Практически целью забора костного мозга в операционной, как правило, является получение достаточного общего объема или общего числа ядродержащих клеток в большей степени, чем получение общего числа исключительно CD34 (требует значительной затраты времени). Обычно костный мозг забирается из расчета 10 мл/кг массы тела реципиента, что позволяет получить окончательную дозу ядродержащих клеток в пределах $1-4 \times 10^8$ клеток/кг. Это количество составляет только 1-5% общего объема костного мозга донора. Изменение гематокрита у донора пропорционально тому, что произошло бы при потере аналогичного объема периферической крови. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

(ТГСК) костного мозга и периферических стволовых клеток является одним из ведущих методов лечения пациентов, страдающих злокачественными опухолями системы крови [18]. Главным барьером на пути рутинного использования аллогенной трансплантации является существование различий в гистосовместимости между индивидуумами. Одним из основных факторов, определяющих успешность выполнения аллогенной трансплантации костного мозга, является подбор совместимого по HLA (человеческий лейкоцитарный антиген) - системе донора костного мозга (периферических стволовых клеток). Существует также значительное число второстепенных локусов гистосовместимости, которые влияют на исход трансплантации, но остаются относительно плохо определяемыми на молекулярном уровне [43]. Таким образом, даже если донорами являются сиблинги, которые полностью HLA – совместимы по всем определяемым HLA локусам, частота острой и хронической РТПХ (реакция «трансплантат против хозяина») остается на уровне 30-60%. Донором костного мозга может являться полностью совместимый по HLA-системе здоровый человек в возрасте до 50 лет. Эксфузия костного мозга выполняется путем чрескожной аспирации из задних гребней подвздошной кости. В случаях, когда невозможно получить достаточного количества костного мозга из задних гребней (например, различие размеров донора и реципиента, повреждение вследствие облучения, травма) или когда выполнение пункции невозможно (например, ожирение), могут быть использованы передние гребни подвздошных костей [7]. Необходимость переливания крови или ее компонентов во время или после забора костного мозга во многом зависит от исходного количества эритроцитов и объема кровопотери вследствие забора костного мозга. Следует учитывать, что ни аутологичная, ни, тем более, аллогенная кровь не являются безопасными. В случае, если предполагаемый объем забора крови более 20мл/кг (т.е. более 15% ОЦК) необходимо заготавливать аутоэритроцитную массу для переливания [2]. Однако, как правило, гемодилюции и последующего приема железосодержащих препаратов достаточно для восстановления.

Следовательно, эксфузия костного мозга – дозируемая и контролируемая кровопотеря, оперативное вмешательство с минимальной травматизацией. Эксфузию костного мозга целесообразно выполнять в условиях спинномозговой или спинально-эпидуральной анестезии, хотя возможно использование общей анестезии. Оценка частоты возникновения неудач, осложнений и побочных эффектов регионарной анестезии, разработка эффективных методов предупреждения и лечения осложнений, и в частности ППГБ, является весьма актуальной проблемой.

Таким образом, анестезиолог в гематологической клинике при проведении анестезиологического пособия для обеспечения хирургических методов лечения заболеваний системы крови очень часто сталкивается с проблемой выбора способов анальгезии, минимально влияющих на исходно нарушенный гемостаз. Другой чрезвычайно важной особенностью работы анестезиолога в гематологии, является то, что он при донации костного мозга проводит обезболивание донора - здорового человека, т.е. вероятность возможных осложнений должна быть сведена к минимуму. Исследованию возможных методов достижения оптимального обезболивания, учитывающих эти специфические условия, посвящена данная работа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Аналгезия у больных гемофилией при проведении ортопедических операций

В проспективное исследование вошли 36 пациентов в возрасте от 22 до 57 лет (медиана – 38 лет), страдающих тяжелой формой (уровень VIII или IX фактора свертывания крови ниже 2%) врожденной гемофилии А (n=32) и В (n=4), которым в 2013г. в ФГБУ Гематологическом научном центре Минздрава России выполнено эндопротезирование коленного сустава (n=28) или тазобедренного сустава (n=8).

Физическое состояние пациентов оценивалось по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA): состояние 4-х пациентов было оценено как ASA III (пациенты с тяжелым системным некомпенсированным заболеванием), остальные 32 – ASA II (пациенты с системными расстройствами средней тяжести). Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто регистрировались: хронический вирусный гепатит С (94%), хронический гастрит (53%), язвенная болезнь желудка (11%), гипертоническая болезнь II-III стадии (14%). С целью определения возможной толерантности к периоперационному обезболиванию и выявления предикторов боли, проводился сбор информации о предыдущем введении анальгетиков. Учитывались такие анамнестические сведения у пациентов, как количество предыдущих эндопротезирований, ранее применяемые наркотические и ненаркотические анальгетики для лечения хронических болей, злоупотребление алкоголем, применение запрещенных наркотических препаратов, курение.

В качестве премедикации пациентам за 12 часов до операции назначался феназепам 2 мг, а за 1 час (с гемостатической целью) – препараты VIII или IX факторов в дозах, рассчитанных по формулам, рекомендованным инструкцией по применению препаратов. Для препарата VIII фактора: требуемая доза = 0,5 x масса тела (кг) x (планируемое повышение активности фактора VIII). Для

препарата IX фактора: требуемая доза = $0,8 \times \text{масса тела (кг)} \times (\text{планируемое повышение активности фактора VIII})$. Всем пациентам эндопротезирование суставов выполнялось в условиях эндотрахеальной анестезии с использованием традиционных схем: премедикация – атропин, димедрол, вводная анестезия – диприван, фентанил (дробно), миорелаксация - тракриум + листенон. Поддержание анестезии осуществлялось севораном, закисью азота и фентанилом. Инфузионно-трансфузионная терапия проводилась с использованием кристаллоидных и коллоидных растворов, а также свежезамороженной плазмы, иногда эритроцитной массы. Длительность анестезии: 4,0–5,5 часов. Интраоперационная доза фентанила от 0,7 до 1,2 мг.

У 14 (из 36) пациентов периоперационная анальгезия проводилась парацетамолом (Перфалган, Франция) (4 г/сутки) и тримеперидином (Промедол, Россия) (по требованию), у 10 (из 36) – использовалась схема обезболивания, включающая малые дозы кетамина (Кетамин, Россия) с парацетамолом (4г/сутки) и тримеперидином (по требованию), у 10 (из 36)-дексмедетомидин (Дексдор, Финляндия) с тримеперидином, у 2(из 36) – нефопам (Акупан, Франция) с тримеперидином. Парацетамол вводился в дозе 1 г до начала операции и затем в той же дозе каждые 6 часов (т.е. суточная доза составляла 4 г) внутривенно капельно в течение 20 минут. Кетамин вводился сразу после индукции анестезии: вначале болюсно (0,1–0,2 мг/кг), потом инфузией (2 мкг/кг/мин в течение 24 часов). Введение дексмедетомидина начинали после окончания анестезии и пробуждения больного. Препарат вводили внутривенно медленно, используя перфузор, с начальной скоростью инфузии 0,7 мкг/кг/ч, которую постепенно корректировали в пределах – 0,2–1,4 мкг/кг/ч. Нефопам начинали использовать за 40-50 минут до окончания операции в дозе 20 мг внутривенно капельно в течение 40 минут.

Для оценки боли через 4, 8, 12 и 18 часов после окончания операции использовали параллельно две балльные шкалы: визуально-аналоговую (VAS) и цифровую рейтинговую (NRS). При использовании визуально-аналоговой непрерывной шкалы VAS (Visual Analog Scale) пациент отмечает на

неградуированной линейке (длиной 100 мм) точку, соответствующую боли. При использовании цифровой рейтинговой категориальной шкалы NRS (Numeric Rating Scale) пациент даёт словесную оценку боли от 0 (нет боли) до 10 (максимальная боль) [80].

Ретроспективно у больных гемофилией (60 пациентов), оперированных ранее (в 2009г. и 2010г.) изучалась средняя суточная доза тримеперидина при монотерапии опиоидным анальгетиком.

Изучена возможность применения препаратов для профилактики или лечения послеоперационной дрожи. Послеоперационная дрожь является частым осложнением, возникает у 5-65% пациентов, восстанавливающихся после общей анестезии. Это на первый взгляд кратковременное и несущественное явление, очень тяжело переносится больными и остается крайне неприятным воспоминанием. Чрезмерная дрожь увеличивает потребность в кислороде, вызывает нарушения обмена веществ, такие как гипоксемия, лактат-ацидоз и гиперкапния. Следовательно, дрожь может осложнить состояние больных с сердечно-легочными заболеваниями [73].

Дизайн исследования. Выбор дизайна исследования определялся стремлением подобрать наиболее эффективную схему мультимодальной анальгезии с оценкой влияния парацетамола (ее основного компонента) на гемостаз и выявлением неблагоприятных его воздействий на системы организма (гепатотоксичность, желудочно-кишечные кровотечения).

Первое введение парацетамола выполнялось до начала операции. Влияние парацетамола на гемостаз оценивалось с помощью коагулограммы и тромбоэластограммы (ТЭГ). Производился (до и после введения парацетамола) мониторинг активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), а также активности VIII или IX факторов свертывания крови. В связи с выраженной врожденной гипокоагуляцией у больных гемофилией все коагулологические тесты проводились только после введения препаратов VIII или IX факторов. Парацетамол всем больным, согласно инструкции, вводился внутривенно в течение 20 минут. В промежутке между тестированием

показателей «до» и «после» введения парацетамола какие-либо другие вещества не использовались.

Постановка гемостазиологических тестов проводилась в четырех временных точках (Рисунок 1). 1 и 2 точки до операции: 1- через 60 минут после введения расчетной дозы препарата фактора VIII или IX; 2- через 100 минут после введения расчетной дозы препарата фактора VIII или IX и 20 минут от момента окончания инфузии парацетамола (т.е. на пике активности анальгетика). 3 и 4 точки – после операции: 3- через 3 часа после введения расчетной дозы препарата фактора VIII или IX (через 18 часов после операции); 4- через 20 минут от момента окончания инфузии парацетамола и спустя 220 минут после введения расчетной дозы препарата фактора VIII или IX. Таким образом, первые две пробы выполнены на пике действия препаратов факторов свёртывания крови, а третья и четвертая – во время стабилизации активности факторов в крови (т.е. на плато их действия). Данный дизайн исследования был выбран также для того, чтобы более точно оценить вклад парацетамола в гемостаз на различных этапах периоперационного периода.

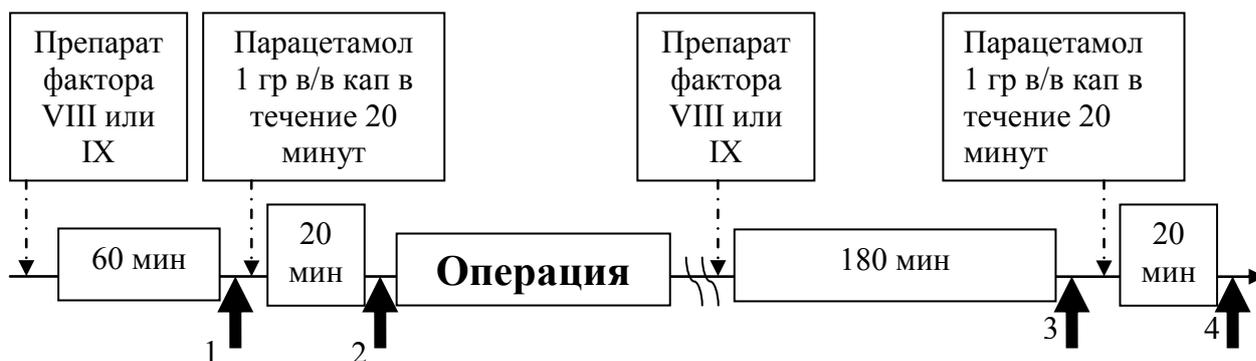


Рисунок 1. Дизайн исследования влияния парацетамола на гемостаз (стрелки указывают на моменты взятия коагулологических проб)

Изучение влияния парацетамола на гемостаз выполнено у 18 пациентов с гемофилией А и В. По этическим соображениям (кратность заборов крови) сразу

все четыре точки у одного пациента не исследовались: у половины пациентов пробы выполнены до операции, у второй половины – после операции.

Учитывая тот факт, что практически все больные гемофилией являются носителями вирусного гепатита С (вероятно вследствие трансфузионной трансмиссии) [15], проводилась оценка изменения печеночных ферментов до начала терапии парацетамолом и спустя сутки после первого введения препарата.

Статистический анализ. Динамику изменения мониторируемых показателей оценивали по различию средних, используя двусторонний одновыборочной t-критерий Стьюдента при сравнении изменения показателя одной и той же группы и двухвыборочный – разных групп. Выбор средней арифметической для характеристики распределений переменных и t-критерия для оценки их различия обусловлен свойствами распределений. Для категориальных переменных применили частотный анализ. Учитывая особенности оценок по шкалам боли, следовали апробированной методике статистической обработки измерений по этим шкалам. Для расчётов использовали статистический пакет SAS 9.3. Данные представили в виде арифметических средних и стандартных отклонений.

2.2. Аналгезия при проведении спленэктомии в условиях тромбоцитопении

В исследование вошли 27 пациентов с различными заболеваниями системы крови, ведущим клиническим симптомом которых была тромбоцитопения, которая служила основным показанием к проведению СЭ. В исследуемой группе: 16 женщин, 11 мужчин в возрасте от 29 до 63 лет (медиана – 48 лет), которые были обеспечены анестезиологическим пособием при проведении ЛСЭ в течение 2013г. в ФГБУ Гематологического научного центра Минздрава России. У 59% исследованных пациентов количество тромбоцитов в среднем $37 \cdot 10^9/\text{л}$. Распределение по нозологиям следующее: 12 пациентов - ИТП, 4 - АА, 6 - различные лимфатические опухоли, 5 – хронические миелопролиферативные заболевания. По классификации ASA: 37% относятся к группе ASA III (пациенты с тяжелым системным некомпенсированным заболеванием), остальные - ASA II

(пациенты с системными расстройствами средней тяжести). У 22% пациентов наблюдался геморрагический синдром в виде экхимозов на коже, спонтанных носовых, десневых кровотечений, у остальных – геморрагическая сыпь на коже. Все пациенты имели сопутствующие хронические заболевания, среди которых наиболее часто: осложнения терапии ГКС - сахарный диабет II типа, гипертоническая болезнь (очень часто в рамках медикаментозного синдрома Иценко-Кушинга) (33%), хронический гастрит (63%), хронический бронхит (37%), мочевиная инфекция (11%), варикозное расширение вен нижних конечностей (55%). Все оперативные вмешательства выполнялись в плановом порядке. Накануне операции анестезиологом проводился целевой сбор информации относительно наличия хронического болевого синдрома, употребления наркотических и ненаркотических анальгетиков. В качестве предоперационной подготовки проводилась гастропротекторная терапия (ингибиторы протонной помпы - омепразол), профилактика инфекционных (использование антимикробных препаратов широкого спектра действия как правило цефалоспоринов III или IV поколения за 20-30 минут до операционного разреза) и тромботических (компрессионный трикотаж на ноги накануне операции) осложнений. При глубокой анемии (Hb ниже 70 г/л) - трансфузии эритроцитной массы. 10 пациентам, которые до операции получали ГКС в рамках основного заболевания, с целью коррекции аутоиммунной тромбоцитопении и профилактики надпочечниковой недостаточности, проводилась терапия ГКС (преднизолон в дозе 0,5-1 мг/кг вводился в/в капельно до или сразу после индукции анестезии). В случае выраженного геморрагического синдрома производилась трансфузия КТ непосредственно перед началом оперативного вмешательства. В 11% случаев кровопотеря составила 700-800 мл, в остальных - либо минимальная, либо 100-400 мл. Четкой связи величины кровопотери с глубиной тромбоцитопении не отмечалось, скорее, зависела от технических трудностей. В качестве премедикации пациентам за 12 часов до операции назначался феназепам 2 мг.

Всем пациентам ЛСЭ выполнялась в условиях эндотрахеальной анестезии с использованием стандартных схем: премедикация - атропин, димедрол; вводная анестезия - диприван, фентанил, миорелаксация - тракриум + листенон. Поддержание анестезии: севоран, закись азота, фентанил. Длительность анестезии от 1ч. 40 мин. до 2ч. 25 мин. Интраоперационное обезбоживание проводилось фентанилом (от 0,5 до 1,2 мг) (у всех пациентов), а за 50 минут до окончания операции – нефопамом (20 мг, в/в капельно медленно, в течение 40 минут) – у 7 пациентов или парацетамолом (1 г в/в капельно) - у 20 пациентов. В послеоперационном периоде проводили обезбоживание нефопамом по 20 мг (в/в капельно, медленно, в течение часа) каждые 4 часа (суточная доза - 100 мг/сутки), парацетамолом по 1 г в/в капельно каждые 6 часов (суммарная суточная доза - 4г/сутки). Изучали анальгетические свойства и опиоидсберегающий эффект трех схем: 1) нефопам с тримеперидином (n=7); 2) парацетамол с тримеперидином (n=10); 3) ГКС и парацетамол с тримеперидином (n=10). Для оценки боли через 4, 8, 12 и 18 часов после окончания операции использовали параллельно две балльные шкалы: цифровую рейтинговую (NRS) и визуально-аналоговую (VAS).

Исследование состояния гемостаза проводилось после выполнения ЛСЭ (в отсутствие повышенной кровоточивости) при помощи ТЭГ. Взятие крови для ТЭГ осуществлялось из периферической вены дважды: до введения парацетамола или нефопама и через 15-20 минут после введения, что соответствовало развитию максимальной концентрации анальгетика. В интервале между двумя пробами не допускалось введение каких-либо препаратов. Агрегация тромбоцитов не изучалась в связи с глубокой тромбоцитопенией. У всех пациентов операция заканчивалась дренированием брюшной полости, что позволяло оценивать потери в послеоперационном периоде. Объем потерь по дренажу позволяет судить о гемостатическом эффекте СЭ.

2.3. Методы оценки эффективности и безопасности аналгезии

2.3.1. Лабораторные исследования

Коагулологические тесты. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) высчитывали с помощью диагностического набора АЧТВ-тест (лиофильно высушенный АЧТВ-реагент, содержащий фосфолипиды сои и эллаговую кислоту, 0,025 М раствор кальция хлорида) НПО «Ренам» (Россия).

Активность VIII фактора свертывания изучали при помощи одностадийного метода, используя набор реагентов Фактор VIII-тест (лиофильно высушенный эририд, суспензия каолина, лиофильно высушенная субстратная плазма, лиофильно высушенная контрольная плазма, концентрат буфера, 0,025 М раствор кальция хлорида) (НПО «Ренам», Россия).

Активность IX фактора свертывания крови определяли аналогично активности VIII фактора свертывания, используя набор реагентов Фактор IX-тест (НПО «Ренам», Россия).

Определение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) проводилось на биохимическом анализаторе Cobas c111, фирмы ROCHE.

Определение количества тромбоцитов выполнялось с помощью автоматического счетчика клеток крови ABX MICROSot фирмы ABX Hematologie, Франция.

Коагулологические тесты, определение печеночных ферментов и количества тромбоцитов выполнялись в лаборатории экспресс-диагностики ФГБУ ГНЦ МЗ РФ (зав. к.м.н. А.В. Кречетова).

Основным методом оценки интегральных показателей гемостаза до и после введения анальгетиков в настоящей работе является ТЭГ. Использовался тромбоэластограф TEG 5000 производство Hemoscor corp. (США). С целью исключения возможных ошибок все постановки проб выполнялись лично автором.

Первые сообщения о ТЭГ появились в 1948г., автором которых являлся Н. Harter. [3]. Огромное развитие ТЭГ приобрела с 1990г., когда стала возможной компьютерная версия метода. С помощью ТЭГ возможно полноценное исследование вязко-эластических свойств тромба [60]. Рабочий элемент ТЭГ – чашка с образцом крови фиксирована в источнике круговых возвратно-

поступательных движений на небольшой угол. В нее погружен стержень, соединенный с датчиком движений [25]. Таким образом, источник и датчик движений разделены образцом крови. Пока кровь жидкая – источник и датчик механически изолированы друг от друга. Выпадение нитей фибрина связывает их и по мере роста сгустка и увеличения его плотности увеличивается и степень передачи движений с источника на датчик [24]. Лизис тромба демонстрирует обратную картину. Результат компьютерной обработки полученной информации – характерная кривая, графически отражающая процесс тромбообразования и фибринолиза. Основные показатели ТЭГ - это интервалы R и K, угол α , MA (максимальная амплитуда), 30LY. Первые три показателя, описывая динамику тромбообразования, характеризуют, главным образом, состояние системы свертывания, MA характеризует свойства получившегося тромба, а 30LY отражает интенсивность процесса его лизиса (Рисунок 2) [25,29,30].

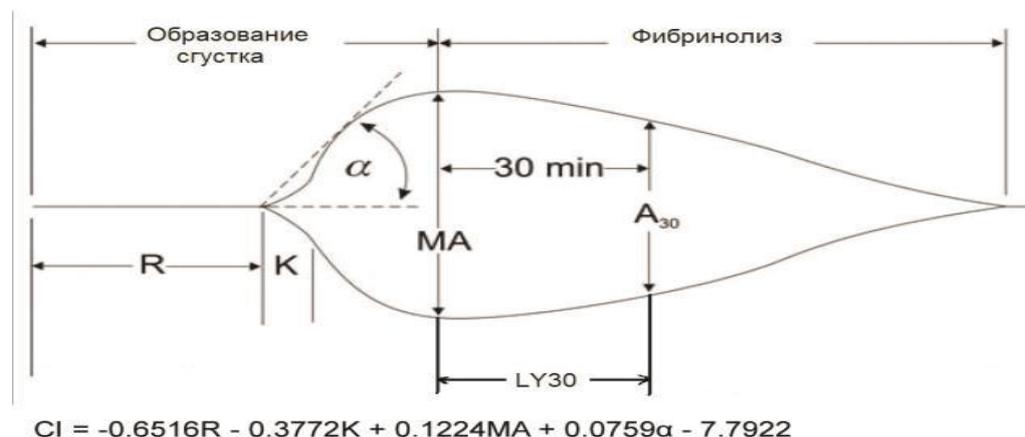


Рисунок 2. Схема ТЭГ (Источник: Руководство пользователя «Исследование гемостаза с помощью TEG5000»,. Hemoscor corp., USA, 2003)

По данным ряда работ многих исследователей [53,83,86] отмечено соответствие основных показателей ТЭГ фазам свертывания – инициации, усиления и распространения. Установлено, что интервал R отражает инициацию тромбообразования (initiation), K – фазу усиления (amplification), а угол α – фазу распространения (propagation) [85]. Максимальная амплитуда (MA) отражает свойства собственно сформированного тромба. В основном MA зависит от

функциональных свойств тромбоцитов и их количества (на 80%), в меньшей степени – от плазменного фактора фибриногена [72]. Коагуляционный индекс (CI) является расчетным, исходя из R, K, α и MA, и характеризует направленность изменений гемостаза и степень их компенсации [50].

Суть ТЭГ в интегральной оценке состояния системы гемостаза. Принципиальное отличие ТЭГ от стандартных коагулологических тестов состоит в том, что ТЭГ характеризует одновременно четыре основных компонента в их взаимодействии: коагуляционный каскад, тромбоциты, противосвертывающие механизмы и систему фибринолиза [74]. Таким образом, ТЭГ позволяет судить о состоянии гемостаза в целом, диагностировать наличие и степень компенсации нарушений в этой системе, наглядно видеть динамику и ответ на введение препаратов.

Основные определения используемых в ТЭГ терминов:

Нативная кровь (нативная проба крови, native blood) – проба крови, взятая без использования консервантов [82].

Цитрат-стабилизированная кровь (цитрат-стабилизированная проба крови, citrated blood) – проба крови, стабилизированная цитратом натрия (0,106 моль/л) в соотношении 1:9 [53].

Нативная тромбоэластограмма (нативный тест, нативная кривая, native-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная без использования стимуляторов.

2.3.2. Методы оценки боли

Для суждения о динамике болевого синдрома мы использовали две методики. Первая - визуальная аналоговая шкала (ВАШ), Visual Analogue Scale (VAS), описана в 1974 году Huskisson E.C. [118].

Данный метод оценки боли проводится следующим образом: пациента просят на неградуированной линии (длиной 10 см), изображенной на бумаге, обозначить точку, соответствующую интенсивности боли, учитывая, что начало линии подразумевает отсутствие боли, а конец – «самую сильную боль» (Рисунок

обеспечить достаточной информацией об интенсивности боли и ее динамике, обладают надежностью и хорошей чувствительностью, следовательно, возможно их использование в клинике и клинических исследованиях [71, 90]. По данным зарубежных авторов, NRS не должна считаться взаимозаменяемой с VAS. Обе шкалы коррелируют и хорошо дополняют друг друга [97].

2.3 Факторы риска и профилактика постпункционной головной боли у доноров костного мозга после спинальной анестезии

В исследование включены 59 доноров костного мозга, оперированных в ФГБУ Гематологическом научном центре МЗ РФ. Все доноры – практически здоровые люди в возрасте от 18 до 50 лет. Всем пациентам выполнена операция: эксфузия костного мозга в условиях спинальной анестезии. Техника: люмбальная пункция на уровне L4-L5, диаметр спинальной иглы 22G, 27G, анестетик Marcain Spinal Heavy (бупивакаин). Положение пациента на операционном столе во время эксфузии костного мозга – на животе. Седация: мидазолам или пропофол. Ранний послеоперационный период – постельный режим.

Исследуемые параметры: возраст, индекс массы тела (ИМТ), доза анестетика, толщина пункционной иглы, объём эксфузии костного мозга, объём инфузионной терапии во время операции. Отдельно учитывались инфузии коллоидных и кристаллоидных растворов, показатели артериального давления во время проведения анестезии: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое (ДАД), среднее артериальное давление (АД среднее), частота сердечных сокращений (ЧСС), вегетативный индекс (индекс Кердо).

Особое внимание уделено состоянию вегетативной нервной системы, посредством которой регулируется деятельность всех органов в целях поддержания жизнедеятельности, уравнивания внешних воздействий и адаптации организма. С целью отслеживания клинического течения анестезии, мониторировать направление и величину изменений вегетативного тонуса, представилось возможным с помощью вегетативного индекса (V.I.) [10].

Вегетативный индекс вычисляется следующим образом:

$V.I. = 100 \cdot (1 - \text{АД диаст.} / \text{Пульс})$, где

ДАД — диастолическое артериальное давление (мм. рт. ст.);

Пульс — частота пульса (уд. в мин).

Если значение вегетативного индекса больше нуля, то преобладают возбуждающие влияния в деятельности вегетативной нервной системы (симпатикотония). Если меньше нуля, — тормозные (парасимпатикотония). Если V.I. равен нулю, то это свидетельствует о функциональном равновесии.

Исследование носит ретроспективный описательный и аналитический характер. После завершения протокола по указанным параметрам сформированы две группы пациентов: 1-я группа — доноры костного мозга без осложнений (50 пациентов); 2-я группа — доноры костного мозга с осложнением в виде ППГБ (9 пациентов).

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи стандартных программ BIOSSTAT, для оценки достоверности различия использовали t-критерий Стьюдента. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Сравнительное изучение различных схем анальгезии больных гемофилией, при проведении хирургического пособия

3.1.1. Результаты предоперационного анкетирования по поводу болевого синдрома у больных гемофилией

Предоперационное анкетирование показало, что в анамнезе у 66% пациентов - 1 или 2 ортопедические операции в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии с последующим длительным обезболиванием, в том числе наркотическими анальгетиками. 12% опрошенных признали злоупотребление алкоголем и 8% – употребление запрещенных (наркотических) средств. 83% – курильщики. 29% опрошенных часто принимали трамадол или омнопон. 66% пациентов признали необходимость постоянного применения НПВП. Среди наиболее часто используемых НПВП: кетонал, кеторол, пенталгин, найз, диклофенак. Необходимо отметить, что большая часть больных информированы о побочных эффектах НПВП, однако, учитывая интенсивность болей и отсутствие альтернативных доступных препаратов, продолжали принимать препараты этой группы годами, иногда в дозировках, превышающих терапевтические.

3.1.2. Результаты анальгетического эффекта комбинации парацетамол и тримеперидин

Анальгетический эффект комбинации парацетамола (4 г/сутки) и тримеперидина (по требованию) изучен в группе из 14 пациентов с гемофилией. Уровень послеоперационной боли (по шкале VAS) у всех больных через 8 часов после операции статистически значимо снизился (Таблица 1, Рисунок 5).

Таблица 1. Уровень послеоперационной боли у больных гемофилией после эндопротезирования крупных суставов (n=14) при использовании схемы парацетамол 4г/сутки + тримеперидин (по требованию)

Время после операции, часы	Среднее значение по шкале VAS, баллы	Границы 95% ДИ	
		Нижняя	Верхняя
4	39.8	26.8	52.8
8	43.7*	29.3	58.0
12	37.6	28.4	46.8
18	4.9*	25.0	44.9

*Статистически значимо различаются ($p = 0,05$)

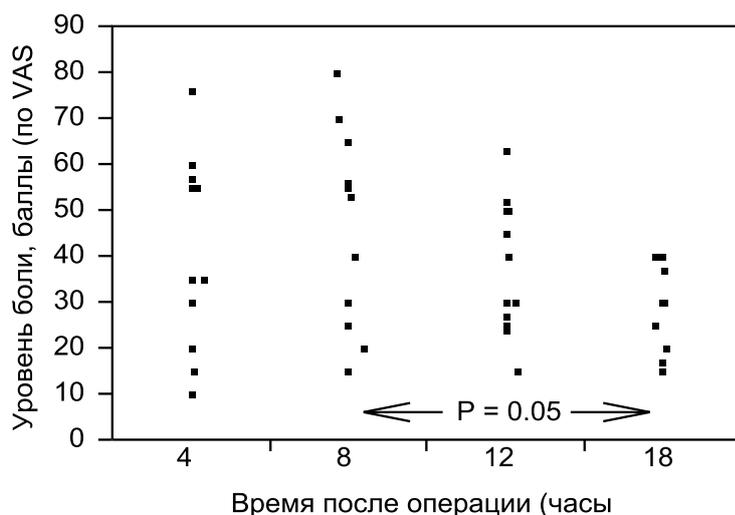


Рисунок 5. Динамика снижения боли у больных гемофилией после ортопедической операции при использовании схемы парацетамол + тримеперидин

Трое из 14 пациентов в послеоперационном периоде полностью обошлись без введения наркотических анальгетиков: интенсивность послеоперационной боли у них не превышала 40–50 баллов (по шкале VAS) и 3–4 балла (по шкале NRS) и была купирована назначением парацетамола. Семи пациентам, у которых при плановом введении парацетамола отмечалось однократное усиление болей до 60–70 баллов (по шкале VAS) и 6–7 баллов (по шкале NRS), дополнительно

вводился тримеперидин с эффектом в виде снижения боли до умеренной и слабой. Средняя суточная доза тримеперидина составила 45 мг/сутки. Четверо больных имели очень сильные боли в послеоперационном периоде: через 4 часа после операции – 80–100 баллов и 8–10 баллов, через 8 часов – 50–90 баллов и 7-9 баллов, через 12 часов – 70–90 баллов и 7–8 баллов, через 18 часов – 45–70 баллов и 5–7 баллов по шкалам VAS и NRS соответственно. Несмотря на увеличение дозы наркотических анальгетиков (тримеперидин до 80 мг/сутки или использование трансдермальной системы с фентанилом) достаточного купирования болей достичь не удалось. Причиной такой толерантности к анальгетической терапии, скорее всего, был имевшийся до операции хронический болевой синдром и прием наркотических препаратов (отмеченный в анамнезе): трое из четырех пациентов в связи с хроническим болевым синдромом регулярно получали трамадол, один отмечал регулярный прием НПВП и злоупотребление алкоголем. Все эти пациенты перенесли по две крупные операции с последующим длительным применением опиоидов, что говорит о возможности ятрогенной гипералгезии.

При ретроспективном анализе послеоперационной потребности в наркотических анальгетиках у больных гемофилией (60 пациентов), оперированных ранее (в 2009г. и 2010г.) выявлено, что средняя суточная доза тримеперидина при монотерапии у пациентов, отмечавших послеоперационную боль в диапазоне "средняя – слабая", составила 80 мг. Сравнение этих данных позволяет сделать заключение, что применение разработанной нами схемы, включающей парацетамол в периоперационном обезболивании больных гемофилией при ортопедических операциях, сопровождается опиоидсберегающим эффектом равным примерно 40%.

3.1.3. Результаты применения схемы кетамин + парацетамол и тримеперидин

Схема обезбоживания, включающая малые дозы кетамина 1 мкг/кг/мин, парацетамол 4г/сутки и тримеперидин 45 мг/сутки применена у 10 пациентов.

Включение в терапию кетамина привело к снижению боли с 5 до 4 баллов (по шкале NRS) и с 54 до 39 баллов (по шкале VAS), при этом боль снизилась по сравнению с исходной на 30% ($p < 0,05$) при использовании кетамина, тогда как без кетамина – на 20%. Следовательно, в обеих группах (с кетамином и без него) в течение интервала от 8 до 18 часов после операции наблюдалось небольшое клинически и статистически значимое снижение боли (Рисунок 6).

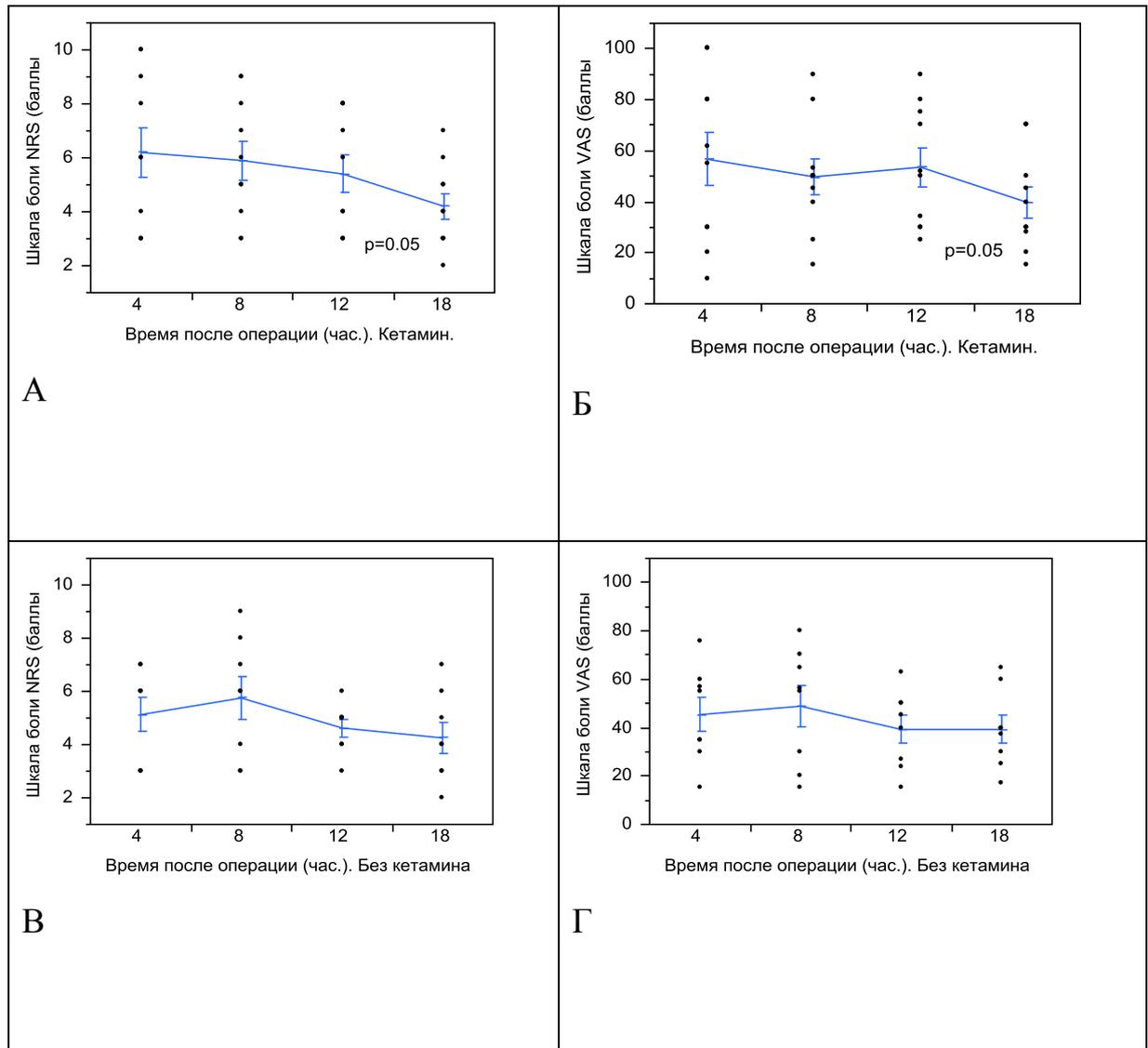


Рисунок 6. Динамика боли у пациентов с гемофилией после эндопротезирования крупных суставов: с использованием малых доз кетамина (а – шкала VAS, б-шкала NRS) и без кетамина (в – шкала VAS, г- шкала NRS)

Однако в группе больных, получавших кетамин, достаточно часто регистрировались побочные явления: длительный период пробуждения после анестезии, неадекватность, спутанность сознания в послеоперационном периоде (n=7), повышение АД и ЧСС (n=5), послеоперационная дрожь (n=3) и рвота (n=1). Таким образом, включение кетамина в схему обезболивания в периоперационном периоде у пациентов с гемофилией, перенесших тотальное эндопротезирование суставов, несколько повышает анальгезирующее действие схемы парацетамол+тримеперидин, но сопровождается побочными эффектами.

3.1.4. Результаты применения схемы дексмететомидин с тримеперидином

У 10 (из 36) больных гемофилией с целью послеоперационного обезболивания использовалась схема дексмететомидин с тримеперидином. При назначении дексмететомидина после ортопедических операций (эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава) в дозе 0,2-0,7 мкг/кг/ч уровень боли в послеоперационном периоде оставался достаточно высоким в диапазоне от 6 до 7 баллов по NRS (Рисунок 7).

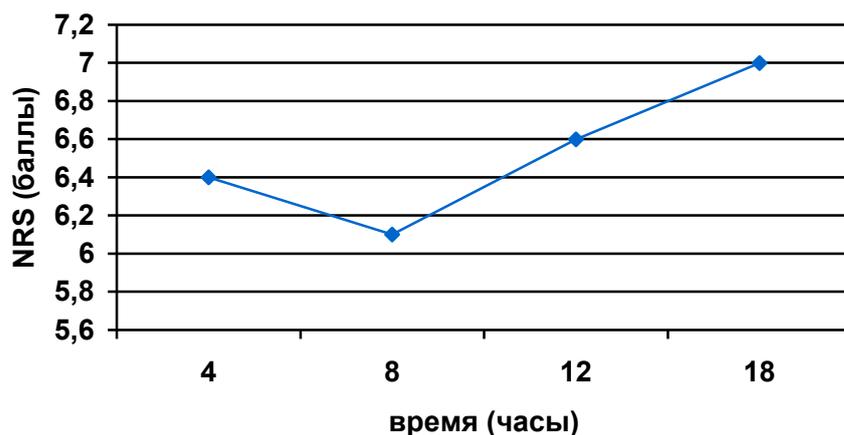


Рисунок 7. Динамика изменения уровня (средние значения) боли по шкале NRS (в баллах) при обезболивании с помощью схемы дексмететомидин с тримеперидином

Расход наркотического анальгетика тримеперидина в среднем составил 70 мг/сутки, что при сравнении с монотерапией опиоидами (тримеперидин 80 мг/сутки) не демонстрирует существенного опиоидсберегающего эффекта дексмететомидина. Из положительных моментов можно отметить, что введение дексмететомидина в послеоперационном периоде способствовало снижению ажитации, возбуждения, тахикардии, нормализации сна. Также оказалось, что дексмететомидин эффективен в отношении профилактики послеоперационной дрожи. В группе из 10 пациентов с гемофилией при применении схемы дексмететомидин + тримеперидин ни у одного пациента не отмечалось дрожи в послеоперационном периоде. Однако у всех пациентов наблюдались гемодинамические колебания: у 4 (из 10) пациентов отмечалось снижение артериального давления до 70/40 мм.рт.ст. в первые 2 часа введения, что быстро корректировалось снижением скорости введения. У одного пациента мы были вынуждены полностью прекратить введение препарата после 9 часов введения ввиду трудноуправляемой гипотензии. У остальных пациентов отмечалась тенденция к гипотензии, однако эпизодов снижения АД ниже 90/60 мм.рт.ст. не отмечалось. Гипотензия сопровождалась, как правило, снижением ЧСС, при этом уменьшения ЧСС ниже 80 ударов в минуту не регистрировалось.

3.1.5. Результаты применения схемы нефопам с тримеперидином

Схема нефопам + тримеперидин применялась только у двух пациентов с гемофилией. В обоих случаях введение нефопама приходилось прекратить в связи с развившимся побочным действием нефопама: синусовой тахикардией. В первом случае после введения нефопама ЧСС повысилась со 100 до 160 уд. в минуту, через 1 час после прекращения введения отмечалось снижение ЧСС до исходных значений. В другом случае, в связи с выраженной длительно сохраняющейся синусовой тахикардией с ЧСС свыше 150 уд. в минуту, мы были вынуждены использовать бета-адреноблокаторы.

3.1.6. Влияние парацетамола на гемостаз у больных гемофилией

Показатели ТЭГ, позволяющие судить о влиянии парацетамола на состояние гемостаза у пациентов с гемофилией представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Показатели ТЭГ у больных гемофилией до и после введения парацетамола (на пике активности введенного фактора VIII или IX) (n=9)

Параметр	Норма	До парацетамола	После	P
R, min	9-27	12,6±1,5	11,1±3,3	0,19
K, min	2-9	3,7±0,8	3,0±0,8	0,06
Angle, deg	22-58	44,2±6,9	49,7±9,1	0,27
MA, mm	44-64	57,6±5,7	59,6±6,1	0,29
CI	-3-3	0,66 ±1,1	1,66±1,2	0,04

Таблица 3. Показатели ТЭГ у больных гемофилией до и после введения парацетамола (на плато активности введенного фактора VIII или IX) (n=9)

Параметр	Норма	До парацетамола	После	P
R, min	9-27	13,0±3,6	13,7±3,1	0,37
K, min	2-9	4,1±2,6	3,8±1,9	0,39
Angle, deg	2-58	44,2±12,2	46,7±12,6	0,74
MA, mm	44-64	55,7±8,2	57±7,1	0,31
CI	-3-3	0,71 ±0,8	1,31±0,9	0,03

Интервал R, характеризующий состояние I фазы свертывания крови, до и после введения парацетамола сохранялся в пределах нормальных значений. Скорость формирования фибринового сгустка (показатель K) также оставался в

пределах нормы, и даже отмечалась некоторая тенденция к гиперкоагуляции. Скорость роста фибриновой сети и ее структурообразования (угловая константа, angle) во всех четырех временных точках была практически неизменной с некоторой транзиторной тенденцией к гиперкоагуляции. Максимальная амплитуда (МА), отражающая плотность сгустка и зависящая от количества тромбоцитов и концентрации фибриногена, изменялась в пределах нормальных значений (от 44 до 64 мм), что можно трактовать как слабую тенденцию к гиперкоагуляции. Наконец, в сторону гиперкоагуляции изменялся незначительно, но статистически значимо, и коагуляционный индекс (СІ).

Исходя из полученных данных ТЭГ, можно говорить о том, что назначение парацетамола с целью послеоперационного обезболивания у больных гемофилией при их хирургическом лечении приводит к усилению гемостазиологического потенциала, что, учитывая исходную гипокоагуляцию и риск кровотечений у больных гемофилией, имеет положительное значение.

Клинический пример. Пациент Б., 22 лет, диагноз: Гемофилия А, тяжелая форма (уровень VIII фактора - 0,6%). Гемофилическая артропатия. Деформирующий артроз левого коленного сустава. Хронический неактивный гепатит С. Пациенту выполнена операция: Тотальное эндопротезирование левого коленного сустава в условиях эндотрахеальной анестезии. До начала анестезии проведены коагулологические тесты: ТЭГ (Рисунок 8, красный график), АЧТВ 58сек, фактор VIII 0,6%, затем пациенту введено 3000 МЕ препарата VIII фактора свертывания. Через час от момента введения фактора, пациент подан в операционную, где вновь выполнен контроль ТЭГ (Рисунок 8, белый график), АЧТВ 36 сек, уровень фактора VIII 99%. С целью периоперационного обезболивания в/в капельно в течение 15 минут введен парацетамол в дозе 1 г. Через 20 минут от момента окончания введения парацетамола (т.е. на пике его активности) вновь проведены коагулологические тесты: ТЭГ (Рисунок 8, зеленый график), АЧТВ 38 сек, уровень фактора VIII 99%. В перерыве между лабораторными тестами никаких препаратов не вводилось. Введение парацетамола не оказало какого-либо значимого влияния на гемостаз, но

отмечалась небольшая тенденция к гиперкоагуляции. Начат вводный наркоз. Интраоперационная кровопотеря 700 мл, по дренажу за сутки 350 мл. При оценке боли по шкалам VAS и NRS через 4, 8, 12, 18 после операции получены следующие результаты: 30 и 4, 15 и 3, 40 и 4, 40 и 4 баллов соответственно. Таким образом, эффективность обезболивания была достаточной. Расход наркотического анальгетика (тримеперидина) составил 40 мг/сутки. Побочных эффектов не наблюдалось. При сравнении печеночных трансаминаз до (АСТ 35 Ед/л, АЛТ 32 Ед/л) и через сутки (АСТ 29 Ед/л, АЛТ 21 Ед/л) после введения парацетамола в его максимальной суточной дозе 4 г/сутки динамики не отмечалось.

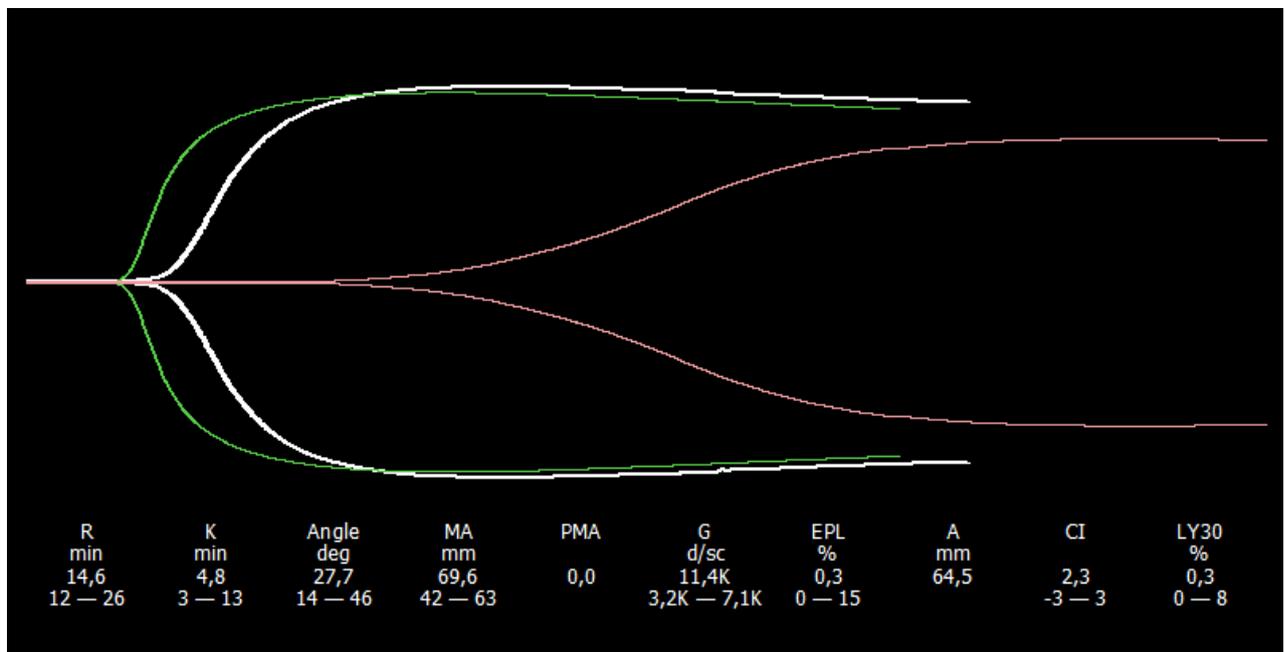


Рисунок 8. Тромбоэластограмма пациента с гемофилией А до введения препарата VIII фактора (красный график), после введения расчетной дозы препарата VIII фактора (белый график); после введения расчетной дозы препарата VIII фактора и парацетамола в дозе 1 г (зеленый график)

Для того чтобы определить вклад вводимых факторов VIII или IX в отмеченную выше тенденцию к гиперкоагуляции, была изучена динамика активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), зависящего от значений факторов I, II, V, VIII–XII (Таблица 4).

Таблица 4. Изменения АЧТВ и факторов VIII и IX (при гемофилии А и В соответственно) до и после введения парацетамола

Показатель	Норма	До парацетамола	После	P
АЧТВ, сек	29-34	37,4±5,2	38,8 ± 4,3	0,09
Фактор VIII,%	60-120	119,6±18,2	107,1±13,0	0,12
Фактор IX, %	60-90	67,1±2,8	66,5±9,2	0,11

Результаты показывают, что значения АЧТВ и уровень факторов свёртывания VIII и IX до и после введения парацетамола статистически не изменяются.

Таким образом, нет оснований считать, что парацетамол в используемой дозе отрицательно воздействует на гемостаз у группы пациентов с врожденной гипокоагуляцией.

3.1.7. Оценка гепатотоксичности парацетамола у пациентов с гемофилией и гепатитом С

Пациенты с гемофилией, имеющие гепатит С, относятся к группе высокого риска в связи с возможной гепатотоксичностью применяемых анестезиологических препаратов, применяемых с целью периоперационного обезболивания, в связи с чем изучалось изменение активности печеночных ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) до и через сутки после начала использования парацетамола. Показатели ферментов АЛТ и АСТ до использования парацетамола были следующими: 36,3±19,3 и 40,8±25,1 Ед/л, после: 35,2±11,4, и 33,8±18,2 Ед/л соответственно (Таблица 5). Изменения активности ферментов обнаружено не было, следовательно, не выявлено гепатотоксичности парацетамола при применении его в дозе 4 г в течение суток у пациентов с гемофилией и гепатитом С.

Таблица 5. Динамика АСТ, АЛТ до и через сутки после анестезии, периоперационного обезболивания парацетамолом 4 г/сутки

Показатель (n=10)	Норма	До парацетамола	После	p
АЛТ, Ед/л	до 40	36,3±19,3	35,2±11,4	0,11
АСТ, Ед/л	до 40	40,8±25,1	33,8±18,2	0,09

3.1.8 Влияние парацетамола на слизистую оболочку желудка

Влияние парацетамола на слизистую оболочку желудка у больных гемофилией и гепатитом С оценивалось на основании клинической картины. Необходимо отметить, что ни один из пациентов не предъявлял жалоб на изжогу или боли в эпигастрии, что могло бы указывать на обострение хронического гастрита. Ни в одном из случаев не отмечено признаков желудочно-кишечного кровотечения в послеоперационном периоде.

3.1.9. Обобщение полученных результатов по применению анальгетиков у больных гемофилией

Как показало проведенное исследование, препаратом выбора при периоперационном обезболивании больных гемофилией является ненаркотический анальгетик, ингибитор циклооксигеназы в ЦНС - парацетамол, обладающий хорошим анальгетическим эффектом и отсутствием влияния на гемостаз. С целью сокращения введения наркотических анальгетиков, также рекомендуется использовать парацетамол, обладающий 40% опиоидсберегающим эффектом (Рисунок 9). При использовании парацетамола у больных гемофилией и гепатитом С в периоперационном периоде в течение первых суток побочных эффектов не возникало. Применение опиоидных анальгетиков, обладающих

мощным обезболивающим эффектом, неизбежно в периоперационном периоде у больных гемофилией, однако, учитывая индуцируемую ими гипералгезию, рекомендовано в схеме мультимодальной анальгезии с ненаркотическими препаратами (в частности, с парацетамолем). С целью профилактики и лечения послеоперационной дрожи, ажитации, нормализации сна в послеоперационном периоде рекомендуется добавление в схему высокоселективного агониста α_2 -адренорецепторов - дексмедетомедина, однако, при этом следует учитывать, что анальгетический и опиоидсберегающий эффект препарата незначительный. Неконкурентный агонист NMDA-рецепторов, кетамин, может использоваться с целью небольшого усиления анальгетического эффекта, однако, необходимо учитывать его частые побочные явления: затруднение при пробуждении, психомоторное возбуждение в периоде выхода из наркоза, послеоперационную дрожь. В таблице 6 приведен обзор эффективности и безопасности применения различных современных анальгетиков у больных гемофилией после ортопедических операций (эндопротезирование крупных суставов).

Таблица 6. Сравнительная характеристика различных групп препаратов для периоперационного обезболивания больных гемофилией

Фармакологическая группа	Препарат	Обезболивающий эффект	Послеоперационная дрожь	Влияние на гемостаз	Частые побочные эффекты	Рекомендации по использованию
Анилиды	Парацетамол	++	Редко	-	-	Препарат выбора

Опиоидные анальгетики	Фентанил, тримепери- дин	+++	++	-	Наркотическая зависимость, гипералгезия	Рекомендованы при высокотравматичных операциях, только в сочетании с ненаркотическими препаратами
Седативное средство	Дексметет- омидин	-	-	-	Артериальная гипотензия, брадикардия	Для профилактики послеоперационной дрожи
Наркозные средства	Кетамин	+	++	-	Затруднение пробуждения, психомоторное возбуждение в периоде выхода из наркоза.	Не рекомендован, часты побочные эффекты
Неопиоидный анальгетик центрального действия	Нефопам	+	редко	-	Тахикардия, нарушения ритма	Не рекомендован, часты побочные эффекты

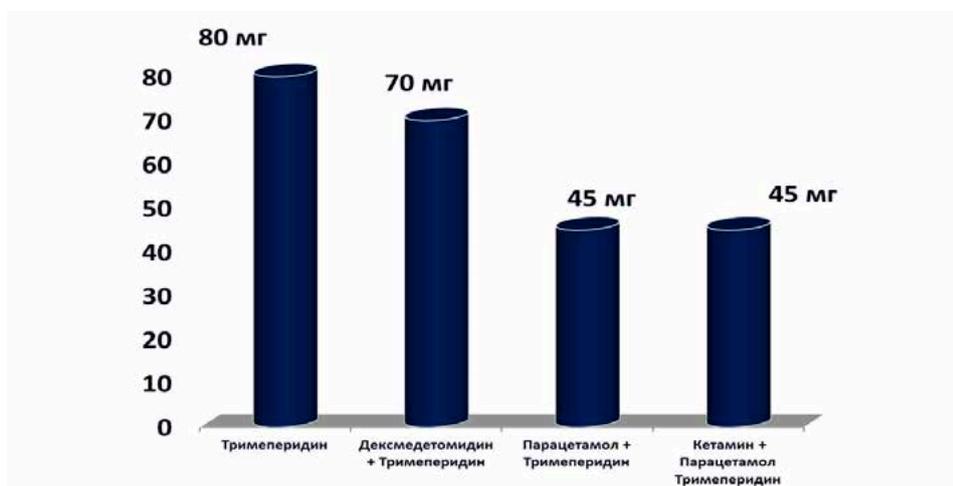


Рисунок 9. Опиоидсберегающий эффект (по оси ординат - количество наркотического анальгетика тримеперидина, мг/сутки) анальгетиков при использовании у больных гемофилией при ортопедических операциях

3.2. Эффективность и безопасность различных схем анальгезии больных тромбоцитопенией, перенесших лапароскопическую спленэктомию

3.2.1. Результаты предоперационного опроса по поводу болевого синдрома у больных тромбоцитопенией

Целью предоперационного анкетирования больных тромбоцитопенией было выяснение у них наличия какого-либо хронического болевого синдрома и возможного его лечения с помощью анальгетических препаратов. Кроме того, опрашивали относительно наличия вредных привычек и наркотической зависимости. Ни один из опрошенных (27 пациентов) не имел в анамнезе хронического болевого синдрома, не использовал обезболивающих. Также не было указаний на наркотическую или алкогольную зависимость. Основными жалобами пациентов с цитопениями являлись слабость, усталость, раздражительность, быстрая утомляемость, снижение качества жизни, синяки на теле, носовые, десневые кровотечения.

3.2.2. Результаты исследования обезболивающего эффекта применяемых схем анальгетиков у больных тромбоцитопенией

У пациентов, перенесших ЛСЭ по поводу заболевания системы крови, протекающего с тромбоцитопенией, в раннем послеоперационном периоде изучали анальгетические свойства и опиоидсберегающий эффект трех схем: 1) нефопам + тримеперидин (n=7); 2) парацетамол + тримеперидин (n=10); 3) ГКС + парацетамол и тримеперидин (n=10). Для оценки боли через 4, 8, 12 и 18 часов после окончания операции использовали параллельно две шкалы: цифровую рейтинговую (NRS) и визуальную аналоговую (VAS).

Сравнение кривых боли по их динамике при трёх разных схемах обезболивания показывает, что все три кривые имеют однонаправленность изменения боли (в сторону снижения) от исходной величины к конечной: 1) для схемы обезболивания нефопамом с тримеперидином: с 5,3 до 4,3 (по шкале NRS) и с 46,5 до 37,1 (по шкале VAS); 2) для схемы парацетамола с тримеперидином: с 5,0 до 4,0 (шкала NRS) и с 43,8 до 34,3 (шкала VAS) и 3) для схемы ГКС с

парацетамолом и тримеперидином: с 2,6 до 2,3 (шкала NRS) и с 21,4 до 18,1 (шкала VAS) (Рисунок 10). На фоне первых двух схем обезболивания выделяется обезболивание ГКС с парацетамолом и тримеперидином (статистически значимо отличная от первых двух, $p < 0,05$) – здесь изначально уровень боли сравнительно низкий и эффективно достигается его дальнейшее снижение.



Рисунок 10. Динамика изменения уровня (средние значения) боли по шкале NRS (в баллах) при трёх схемах обезболивания (слева направо): 1) нефопам с тримеперидином; 2) парацетамол с тримеперидином; 3) ГКС с парацетамолом и тримеперидином

Сглаживание кривых боли (построенных по средним) линейными трендами (Рисунок 11) показывает, что снижение уровня боли при использовании парацетамола с тримеперидином выгодно отличается не только отсутствием локального пика боли к 12 часам после операции, но и более быстрым за мониторируемый период времени снижением боли в целом по сравнению с обезболиванием нефопамом с тримеперидином: $-0,07$ (угловой коэффициент прямой) и $0,65$ (коэффициент детерминации) против $(-0,04)$ и $0,26$.

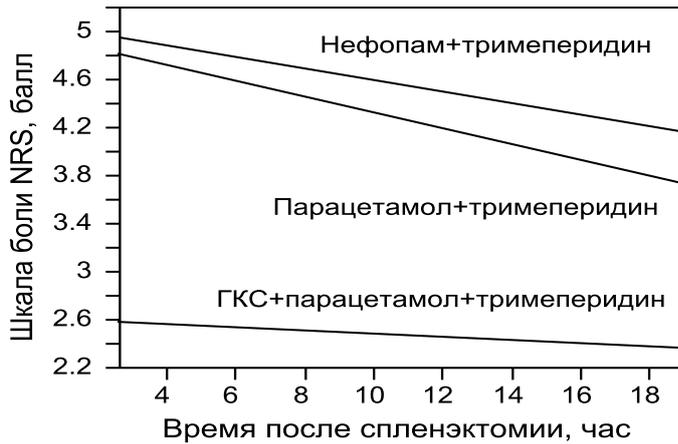


Рисунок 11. Динамика изменения уровня боли по шкале NRS при трёх схемах обезболивания (линейный тренд)

При сравнении расхода наркотических анальгетиков выявлено, что при применении нефопама средняя суточная доза тримеперидина составила 43 мг, парацетамола - 28 мг, комбинации парацетамола с ГКС - 20 мг. При использовании нефопама отмечалась синусовая тахикардия: ЧСС возрастала с $79,86 \pm 14,23$ уд/мин (до введения нефопама) до $112,91 \pm 22,33$ уд/мин (после введения нефопама) ($p=0,006$), что потребовало прекращения введения препарата, и даже применения β -адреноблокаторов. Вероятность связи тахикардии с быстрым введением препарата была исключена, скорость введения соблюдалась в соответствии с инструкцией по применению. Необходимо отметить, что у этих пациентов не было глубокой анемии (Hb 94-160 г/л), повышенной кровопотери (суммарно за сутки от 150 до 400мл) и гиповолемии. Среди других побочных эффектов наблюдалась жажда, что психологически тяжело переносилось больными, при том, что в первые сутки после операции на брюшной полости приём жидкости per os ограничен. Наличие столь часто регистрируемых побочных эффектов при использовании нефопама вынудило нас ограничить его применение 7 пациентами.

При применении парацетамола особое внимание уделялось уровню тромбоцитов, т.к. известно, что в очень редких случаях препарат может вызывать тромбоцитопению [96].

Как показано в таблице 7, в течение первых суток наблюдения у всех пациентов сохраняется тромбоцитопения, т.е. уровень тромбоцитов не превышает $150 \cdot 10^9/\text{л}$. Почти у всех больных на следующие сутки после СЭ отмечался «прирост» тромбоцитов. Существенный, статистически значимый «прирост» тромбоцитов через 18 часов после СЭ был отмечен в группах с ИТП и хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Увеличение количества тромбоцитов наблюдалось также в группе пациентов с различными лимфатическими опухолями, однако, статистически незначимое. В группе больных АА уровень тромбоцитов низкий, быстрого «прироста» не наблюдается, периоперационно этой группе пациентов выполнялись трансфузии тромбоцитов. У двух пациентов с АА тромбоциты снизились, что объяснялось, в одном случае - наличием не удаленной добавочной селезенки, обнаруженной при МРТ после операции, и резистентным течением АА - в другом.

Таблица 7. Динамика показателей тромбоцитов до и через 18 часов после ЛСЭ, выполнение трансфузий тромбоцитов в периоперационном периоде

Диагноз (количество больных)	Количество тромбоцитов ($10^9/\text{л}$) до СЭ	Количество тромбоцитов ($10^9/\text{л}$) через 18 часов после СЭ	P	Трансфузии тромбоцитов
ИТП (n=12)	37,67±26,65	100,1±43,59	0,002	-
Хронические миелопролиферативные заболевания (n=5)	43,2±35,21	88,4±18,88	0,035	-
АА (n=4)	37±4,2	34,5±13,4	0,825	+
Различные лимфатические опухоли (n=6)	88,75±44,89	116±42,29	0,411	-

3.2.3. Результаты исследования по влиянию анальгетиков на гемостаз у больных тромбоцитопенией

По данным ТЭГ (Таблица 8), выполненной до и после введения нефопама, подтверждено отсутствие какого-либо достоверного воздействия анальгетика на гемостаз. При использовании парацетамола по данным ТЭГ (Таблица 9) отмечалась статистически незначимая тенденция к гиперкоагуляции. Также, при оценке величины послеоперационных потерь по дренажу, можно заключить, что объем отделяемого был весьма небольшим и практически одинаковым при использовании двух препаратов нефопама ($136 \pm 95,3$ мл/сутки) и парацетамола ($158,9 \pm 102,3$ мл/сутки). Кровотечений в послеоперационном периоде не возникало.

Таблица 8. Показатели ТЭГ до и после введения нефопама

Параметр	Норма	До нефопама	После нефопама	p
R, min	9-27	$14,57 \pm 4,39$	$13,14 \pm 4,85$	0,57
K, min	2-9	$6 \pm 3,05$	$6 \pm 2,31$	0,99
Angle, deg	22-58	$33,43 \pm 14,02$	$36 \pm 11,75$	0,67
MA, mm	44-64	$48,71 \pm 11,04$	$46,57 \pm 10,44$	0,69
CI	-3-3	$0,86 \pm 1,3$	$1,75 \pm 1,4$	0,09

Таблица 9. Показатели ТЭГ до и после введения парацетамола

Параметр	Норма	До парацетамола	После парацетамола	p
R, min	9-27	$20 \pm 2,8$	$14 \pm 7,78$	0,45
K, min	2-9	$10,5 \pm 2,12$	$5 \pm 2,31$	0,37
Angle, deg	22-58	$21,5 \pm 4,95$	$31,5 \pm 3,54$	0,17
MA, mm	44-64	$41,5 \pm 10,61$	$47 \pm 4,24$	0,65
CI	-3-3	-1 ± 2	$-2,3 \pm 3,05$	0,11

В качестве иллюстрации приводим два клинических наблюдения.

Пациент Н., 29 лет, диагноз: ИТП. В качестве терапии второй линии больному выполнена ЛСЭ в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии. Число тромбоцитов в начале операции было $36 \cdot 10^9/\text{л}$. Интраоперационная кровопотеря минимальна. Трансфузия концентрата тромбоцитов не проводилась, ГКС не вводились. За 40 минут до окончания операции внутривенно капельно медленно введен нефопам 20 мг. В послеоперационном периоде нефопам вводился каждые 4 часа (суммарная доза 100 мг/сутки). При проведении ТЭГ получены следующие значения: до введения нефопама R 15,6 мин, K 8,9 мин, angle 23,2, MA 40,3 мм и на пике действия препарата: R 14,1 мин, K 6,8 мин, angle 28,7, MA 41 мм (Рисунок 12). Таким образом, введение нефопама не оказало какого-либо значимого влияния на гемостаз. Число тромбоцитов через 18 часов после операции составило $130 \cdot 10^9/\text{л}$, потери по дренажу 50 мл за сутки. При оценке боли по шкалам VAS и NRS через 4, 8, 12, 18 часов после операции получены следующие результаты: 52 и 5, 43 и 4, 67 и 7, 25 и 3 баллов соответственно. Таким образом, эффективность обезболивания была достаточной. Расход наркотического анальгетика (тримеперидина) составил 40 мг/сутки. Однако наблюдался побочный эффект применения нефопама – зарегистрирована синусовая тахикардия с ЧСС свыше 120 ударов/мин. и жажда. При этом признаков гиповолемии не было, объем инфузионной терапии составил 3000 мл за первые послеоперационные сутки.

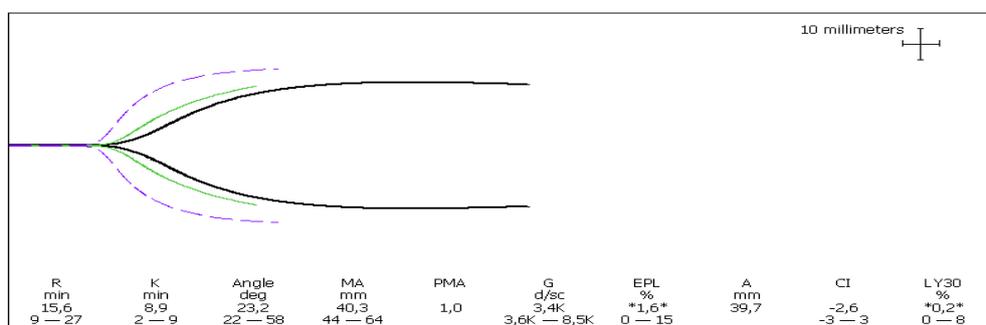


Рисунок 12. ТЭГ до и после введения нефопама у пациента Н. Черным цветом обозначена исходная ТЭГ, зеленым – ТЭГ, выполненная на высоте действия нефопама. Пунктиром обозначена нормальная ТЭГ.

Пациентка Х., 36 лет, диагноз: ИТП. В качестве терапии второй линии выполнена ЛСЭ. Тромбоциты на начало операции составили $16 \cdot 10^9/\text{л}$. На операционном столе введен преднизолон 50 мг, т.к. пациентка уже получала ГКС в рамках терапии основного заболевания. Интраоперационная кровопотеря минимальна. За 40 минут до окончания операции введен парацетамол 1г внутривенно капельно, затем повторно каждые 6 часов (суммарная доза 4г/сутки). При анализе ТЭГ до и после введения парацетамола выявлена небольшая тенденция к усилению свертывания крови (до введения парацетамола: R 22,2 мин, K 8,8 мин, angle 24,9, MA 48,6 мм; после введения парацетамола: R 20,1 мин, K 5,3 мин, angle 29,7, MA 49,7 мм). По дренажу за сутки выделилось 100 мл серозно-геморрагического отделяемого. На следующий день число тромбоцитов составило $170 \cdot 10^9/\text{л}$. Таким образом, не выявлено отрицательного воздействия парацетамола на систему гемостаза. При оценке боли по шкалам VAS и NRS через 4, 8, 12, 18 часов после операции получены следующие результаты: 25 и 3, 10 и 1, 22 и 2, 31 и 3 баллов соответственно. Из них следует, что на всём протяжении первых послеоперационных суток вследствие применения ГКС и парацетамола боль постоянно оставалась слабой. Наркотические анальгетики не использовались. Побочных эффектов не наблюдалось.

3.2.3. Обобщение результатов по применению анальгетиков различных групп у пациентов с тромбоцитопенией после лапароскопической спленэктомии

На основании полученных в нашем исследовании данных можно утверждать, что препаратом выбора при периоперационном обезболивании у пациентов с тромбоцитопениями после ЛСЭ является ингибитор циклооксигеназы в ЦНС - парацетамол (Таблица 10). Парацетамол обладает достаточным анальгетическим эффектом, опиоидсберегающим эффектом (Рисунок13). Не выявлено отрицательного воздействия на гемостаз, побочных эффектов данного препарата. Не отмечалось случаев индуцируемой парацетамолом тромбоцитопении. Применение опиоидных анальгетиков после ЛСЭ у больных с

тромбоцитопенией, учитывая их побочные эффекты, должно быть ограничено и применяться в схеме мультимодальной аналгезии.

Таблица 10. Эффективность и безопасность применения анальгетиков различных групп у пациентов с тромбоцитопенией после ЛСЭ.

Фармакологическая группа	Препарат	Обезболивающий эффект	Послеоперационная дрожь	Влияние на гемостаз	Частые побочные эффекты	Рекомендации по использованию препаратов у больных с тромбоцитопенией (после спленэктомии)
Анилиды	Парацетамол	++	редко	-	-	Рекомендован к применению
Опиоидные анальгетики	Фентанил, тримеперидин	+++	++	-	Послеоперационная тошнота и рвота, наркотическая зависимость, гипералгезия	Лишь как дополнительный препарат, в небольших дозировках
Неопиоидный анальгетик центрального действия	Нефопам	+	редко	-	Тахикардия, нарушения ритма, жажда.	Осторожно, в связи с частыми побочными эффектами
ГКС	Дексаметазон преднизолон	+++	редко	-	Инфекционные осложнения	Только в рамках терапии основного заболевания

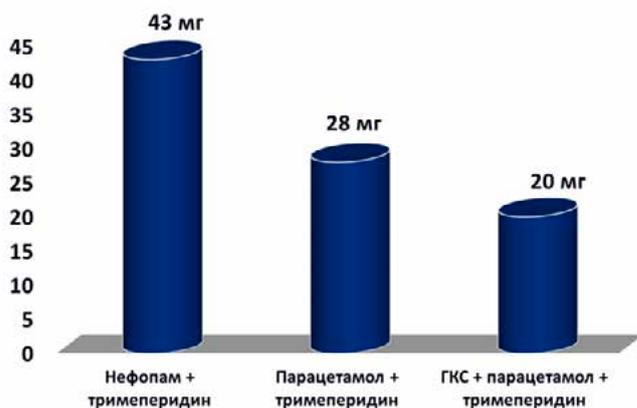


Рисунок 13. Опиоидсберегающий эффект схем анальгезии при послеоперационном обезболивании спленэктомии, выполняемой в условиях тромбоцитопении (по оси ординат – доза наркотического анальгетика тримеперидина, мг/сутки)

Как показало исследование, ингибитор обратного захвата серотонина, норадреналина, дофамина - нефопам, не влияет негативно на гемостаз (по данным ТЭГ), следовательно, применение данного препарата у пациентов с тромбоцитопениями в периоперационном периоде возможно, однако, выявленные частые побочные эффекты затрудняют его использование.

Применение ГКС периоперационно у пациентов с тромбоцитопениями приводит к значительному снижению интенсивности послеоперационной боли и уменьшению расхода наркотических анальгетиков. При этом ГКС, обладая иммуносупрессивным действием, могут способствовать росту инфекционных осложнений, в связи с чем, использовать ГКС лишь с целью усиления обезболивания не целесообразно. Однако продолжать применение ГКС в целях усиления обезболивания у пациентов, получавших ГКС ранее, в рамках основного заболевания, вполне правомочно.

3.3. Постпункционная головная боль у доноров при донации костного мозга после спинальной анестезии

3.3.1. Результаты исследования по изучению факторов риска постпункционной головной боли у доноров костного мозга

В ходе проведённого исследования изучено 59 спинальных анестезий у доноров костного мозга, 9 из которых имели осложнение в виде возникновения ППГБ (Таблица 11).

Таблица 11. Изучаемые факторы риска развития ППГБ у доноров костного мозга

Критерий/ Группа	1-я группа М ± n (50)	2-я группа М ± n (9)	Достоверность различий, p
ИМТ (кг/м ²)	24,5± 4,5	26,3± 5,8	0,261
Доза бупивакаина, мг	15,4± 3,1	14,6 ±1,4	0,418
Объём эксфузии костного мозга, мл	1527,0± 610,4	1600,0± 442,6	0,747
Общий объём инфузии растворов, мл	2529,0± 744,2	2622,0± 746,0	0,731
Объём инфузии коллоидных растворов, мл	826,0± 261,2	722,0± 263,5	0,276
ОЦК, мл	4833,0± 1271,0	4733,0± 1354,0	0,831
ЭКС,%	31,0 ± 12,3	34,0 ± 14,5	0,544
ОИ, %	55,0 ± 21,4	60,0± 29,6	0,600
КР,%	18,7±8,4	15,5±6,2	0,290
КР/ОИ, %	34,1 ± 12,1	26,3 ± 9,6	0,087

Примечания. ИМТ – индекс массы тела; ОЦК – расчётный объём циркулирующей крови; ЭКС,% – отношение объёма эксфузированного костного мозга к ОЦК; ОИ, % – отношение общего объёма инфузии к ОЦК; КР,%- отношение объёма инфузии коллоидных растворов к ОЦК; КР/ОИ, % – отношение объёма инфузии коллоидных растворов к общему объёму инфузии.

Как видно из таблицы 11, при изучении показателя ИМТ не отмечалось достоверных различий при его сравнении в 1-й и 2-й группах, хотя средний ИМТ

в 1-ой группе составлял $24,5 \pm 4,5$ кг/м², что не выходит за рамки показателя общепринятой нормы (до 25 кг/м²). В 2-ой группе ИМТ составлял $26,3 \pm 5,8$ кг/м², что попадает в категорию с избыточной массой тела. Таким образом, по нашим наблюдениям, ИМТ у доноров костного мозга не может являться достоверным фактором риска ($p=0,261$) при ППГБ, хотя в литературе есть данные о преимущественном развитии ППГБ у женщин со сниженным ИМТ [59,112].

Результаты анализа показали отсутствие зависимости развития постпункционного синдрома от средней дозы анестетика Маркаин Спинал Хеви (бупивакаин). Во 2-й группе расход анестетика $15,4 \pm 3,1$ мг, а в 1-й – $14,6 \pm 1,4$ мг, что в пересчёте на кг массы тела составляло, соответственно, 0,22 и 0,19 мг/кг. Это различие было статистически недостоверным ($p=0,418$).

Ранее не изучалась связь развития ППГБ с объёмом эксфузии костного мозга доноров костного мозга. Проведенное исследование не выявило такой зависимости. Во 2-й группе объём эксфузии костного мозга у доноров составлял $1600,0 \pm 442,6$ мл, незначительно превышая показатель в 1-й группе – $1527,0 \pm 610,4$ мл. Это различие было статистически недостоверным ($p=0,747$). Та же тенденция при расчёте объёма эксфузии костного мозга в процентах от объёма циркулирующей крови (ОЦК): во 2-й группе этот показатель $34,0 \pm 14,5\%$, в 1-й – $31,0 \pm 12,3\%$ ($p=0,544$).

Представлялось важным изучить и сопоставить влияние объёма инфузии коллоидных растворов (6% раствор гидроксиэтилового крахмала – препарат волювен) на развитие ППГБ. Мы предположили, что инфузия объемозамещающего раствора, каким является 6% гидроксиэтилкрахмал, станет важным патогенетическим звеном в заместительной терапии достаточно существенной операционной кровопотери у доноров костного мозга. Общий объём инфузии во 2-й группе 2622 ± 746 мл или $60,0 \pm 29,7\%$ от ОЦК, что выше, чем в 1-й группе – $2529,0 \pm 744,2$ мл или $55,0 \pm 21,4\%$ от ОЦК. Количество коллоидных растворов во 2-й группе составляло $722,0 \pm 263,5$ мл, что ниже чем в 1-й – $826,0 \pm 261,2$ мл ($p > 0,05$). При изучении доли коллоидных растворов из общего объёма инфузии у доноров костного мозга отмечалась следующая

тенденция: во 2-й группе объём заместительной терапии коллоидами ниже - $26,3 \pm 9,6\%$, чем в 1-й группе - $34,1 \pm 12,1\%$ ($p=0,087$). Выраженность такой тенденции может служить основанием к рекомендации увеличения доли коллоидных растворов до их уровня в 1-й группе, т.е. не менее 34% от общего объёма инфузии (Рисунок 14).

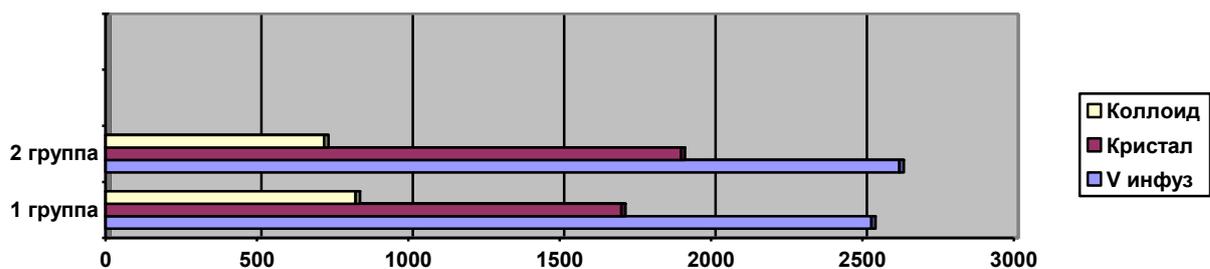


Рисунок 14. Объем инфузионной терапии, в частности, коллоидных и кристаллоидных растворов во 2-й и 1-й группах.

При проведении люмбальной пункции с одинаковой частотой в обеих группах использовались иглы толщиной 22G и 27G. Таким образом, диаметр пункционной иглы в обеих группах не отличался. В среднем пункционные иглы 22G и более тонкие 27G использовали в соотношении 1:4. В литературе имеются данные о менее травматичном воздействии игл меньшего диаметра [116].

При анализе возрастных категорий, пола пациентов с достоверной точностью удалось установить, что среди доноров костного мозга наиболее подвержены изучаемому осложнению женщины среднего возраста $42,8 \pm 13,3$ лет ($p=0,009$).

Проведен анализ состояния сердечно-сосудистой и нервной (вегетативной) систем во время проведения спинальной анестезии.

Таблица 12. Факторы риска развития ППГБ у доноров костного мозга

Группа/Критерий	Возраст	АД сistol.	АД диаст.	АД среднее	ЧСС
1-я группа M±n (50)	30,9±12,0	96,5±13,4	55,4± 10,2	69,6± 10,2	79,0±15,6
2-я группа M±n (9)	42,8±13,3	90,0±12,3	47,8 ±10,0	68,2 ±9,6	70,3±18,7
Достоверность различий, p	0,009	0,180	0,044	0,026	0,204

Примечание. АД систол.– минимальное систолическое артериальное давление; АД диастол.– минимальное диастолическое артериальное давление; АД среднее – минимальное среднее артериальное давление (мм.рт.ст.); ЧСС частота сердечных сокращений (уд. в мин).

В ходе спинномозговой анестезии у доноров костного мозга проводилась сравнительная оценка деятельности вегетативной нервной системы во 2-й и 1-й группах. После статистической обработки полученного материала установлено, что у пациентов 2-й группы в ходе анестезии преобладает парасимпатикотония (на Рисунке 15, графики, обозначенные красным цветом) по сравнению с контрольной группой, в которой сохраняется симпатикотония (графики, обозначенные зеленым цветом). Через 1 час после начала анестезии (развитие максимального действия местного анестетика) у пациентов 2-й группы средние значения V.I. через час от начала анестезии = -2,07, в 1-й группе средние значения V.I. через час от начала анестезии = 40,7.

осуществляется следующим образом: до и во время проведения спинальной анестезии осуществляется контроль диастолического и среднего артериального давления, и при их значениях ниже 47 и 68 мм.рт.ст, соответственно, риск развития постпункционной головной боли оценивается как высокий.

Пример 1: Донор П., женщина, 40 лет. Проводилась эксфузия костного мозга в условиях спинальной анестезии. Во время проведения анестезии в течение 20 минут отмечалось снижение диастолического артериального давления до 40 мм.рт.ст и среднего артериального давления до 61 мм.рт.ст. Других нарушений во время проведения анестезии и операции не было. Через 12 часов после проведения спинальной анестезии у пациентки появились жалобы на интенсивную головную боль, боль в шее, тошноту, была однократная рвота. При осмотре невропатологом отмечался слабopоложительный симптом ригидности шейных мышц. Проводилось лечение: постельный режим, кофеин, инфузионная терапия. Лишь через неделю после операции отмечалось полное купирование ППГБ. Данный пример иллюстрирует, полученные результаты - достаточно глубокое снижение диастолического и среднего артериального давления во время проведения спинальной анестезии является маркером возникновения постпункционного синдрома.

Пример 2: Донор костного мозга Н., женщина, 42 лет. Проводилась эксфузия костного мозга в условиях спинальной анестезии. Во время проведения анестезии отмечалось снижение диастолического артериального давления до 42 мм.рт.ст и среднего артериального давления до 64 мм.рт.ст. Вегетативный индекс через 1 час от начала анестезии -16. В остальном,- по органам и системам без особенностей. Через 10 часов после проведения спинальной анестезии у пациентки развилась интенсивная головная боль, усиливающаяся через 5 минут после принятия вертикального положения. Проводилось лечение: постельный режим, кофеин, инфузионная терапия (раствор Рингера, физиологический раствор). Спустя неделю после операции и анестезии отмечалось полное купирование ППГБ. Данный пример иллюстрирует предвестники ППГБ: артериальная гипотензия и парасимпатикотония.

3.3.3. Результаты исследования по профилактике ППГБ у доноров костного мозга

Исходя из предположения, что в основе патогенеза возникновения головных болей после пункции спинального пространства лежит ликворная гипотензия [110,112], нами рассмотрены возможные варианты усиления ликворопродукции, с помощью оптимизации инфузионной терапии во время проведения спинальной анестезии у доноров костного мозга. Проведен сравнительный анализ инфузионной терапии у пациентов двух групп. При изучении доли коллоидных растворов от общего объема инфузии у доноров костного мозга выявлена следующая статистически значимая тенденция (достоверность различий $p=0,087$): во 2-й группе объем заместительной терапии коллоидами в процентах от объема инфузии ниже ($26,3 \pm 9,6\%$), чем в 1-й группе ($34,1 \pm 12,1\%$). Учитывая представленный выше патогенез осложнения, а также наличие артериальной гипотензии и парасимпатикотонии в ходе анестезии, рекомендуется увеличение доли коллоидных растворов не ниже 34% от общего объема инфузии с целью профилактики ППГБ. Было выявлено также, что стабилизации гемодинамики, отсутствию парасимпатической реакции и профилактике ППГБ, способствует введение коллоидных растворов в виде преинфузии в начале анестезии. При изучении времени начала введения коллоидных растворов были получены следующие данные: во 2-й группе введение коллоидных растворов проводилось на 60-80 минуте и позднее, что соответствовало началу снижения артериального давления (АД среднее ниже 60 мм.рт.ст.). В 1-й группе введение коллоидных растворов производилось с целью профилактики артериальной гипотензии и проводилось до начала спинальной анестезии или в первые 30-40 минут после введения местного анестетика в субдуральное пространство. В обеих группах использовался 6% гидроксиэтилкрахмал – волювен. Таким образом, большую роль в профилактике интраоперационной гипотензии и парасимпатикотонии, профилактике ППГБ имеет преинфузия коллоидных растворов.

Предложен способ профилактики ППГБ (подана заявка на патент № 2012149046). Способ осуществляется следующим образом: в течение 30 минут до люмбальной пункции для проведения спинальной анестезии при донации костного мозга у взрослого пациента (донора) или в течение 30 минут после спинно-мозговой пункции проводится внутривенная инфузия 500 мл 6% раствора гидроксиэтилкрахмала, благодаря которой происходит увеличение объема циркулирующей крови, профилактируется артериальная гипотензия, являющаяся фактором риска возникновения ППГБ. Предложенный способ позволяет на этапе спинальной анестезии проводить раннюю профилактику, предотвращающую развитие ППГБ.

Пример 1: Донор костного мозга Д., 53 лет. Проводилась эксфузия костного мозга в условиях спинальной анестезии. Через один час от начала анестезии отмечалось снижение среднего артериального давления до 65 мм.рт.ст. и диастолического артериального давления до 38 мм.рт.ст., а также снижение вегетативного индекса до -1, что соответствовало парасимпатикотонии. В связи с развившейся артериальной гипотензией было введено 500 мл коллоидного раствора. Суммарно за время анестезии общий объем инфузии составил 3000 мл, из них коллоиды - 20%, остальное – кристаллоидные растворы. Через 20 часов после проведения спинальной анестезии у донора появилась головная боль, тошнота, рвота. В течение 7 дней проводилась симптоматическая терапия, позволившая купировать ППГБ.

Пример 2: Донор костного мозга Н., 42 лет. Эксфузия костного мозга в условиях спинальной анестезии. За 30 минут до начала спинальной анестезии было введено 500 мл 6% раствора гидроксиэтилкрахмала. Течение интраоперационного периода гладкое. Во время проведения анестезии вентиляционных и гемодинамических нарушений не отмечалось. По органам и системам без особенностей. В послеоперационном периоде ППГБ не возникло. Таким образом, предварительное введение внутривенно коллоидного раствора в объеме 500 мл предупреждает развитие ППГБ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Обсуждение результатов исследования по разработке схемы анальгезии у больных гемофилией, перенесших ортопедические операции

Эффективность и безопасность применения современных анальгетических препаратов (парацетамол, кетамин, дексмететомидин, нефопам, тримеперидин) у пациентов с гемофилией ранее не изучались. Как показало наше исследование, больные гемофилией представляют достаточно специфическую и сложную группу в плане проведения послеоперационного обезбоживания. У них часто наблюдается низкий болевой порог, сформировавшийся из-за вынужденного длительного использования обезболивающих препаратов в связи с хроническим болевым синдромом и перенесенными операциями по поводу рецидивирующих гемартрозов. Установлено, что 66% больных гемофилией регулярно принимают анальгетики, 29% используют наркотические препараты.

Использование регионарных методов (спинально-эпидуральная анестезия, различные виды блокад) у больных с врожденной гипокоагуляцией чревато развитием геморрагических осложнений [37]. Несмотря на то, что в общей популяции процент эпидуральных гематом невелик и регионарные методы анальгезии выполняются пациентам, принимающим антикоагулянты, необходимо осознавать, что преимущества регионарной анестезии должны быть существенно большими, чем риск эпидуральной гематомы. Значимое нарушение гемостаза и быстрая элиминация вводимого препарата фактора VIII или IX у больных гемофилией не позволяют предположить этого. Учитывая опасность регионарных методов анестезии, оперативные вмешательства у больных гемофилией проводятся в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии [111]. Отрицательной стороной этого метода является гипералгезия, индуцированная применением опиоидных анальгетиков короткого действия (фентанил, ремифентанил), развитие острой толерантности к опиоидам (повышение

интенсивности послеоперационной боли, увеличение потребности в опиоидах)[117].

Мощное противовоспалительное, анальгетическое, опиоидсберегающее действие НПВП, делает их «золотым стандартом» обезболивания [9]. Однако назначение НПВП больным гемофилией сопряжено с двумя серьезными проблемами: гастропатия и нарушение гемокоагуляции. Как известно, простагландины (PGE1, PGE2), участвуют в сохранении целостности клеток слизистой оболочки желудка, снижают кислотность, улучшают кровоснабжение, способствуют выработке слизи. Подавление простагландинов НПВП приводит к нарушению их гастропротекторной функции и изъязвлению слизистой оболочки желудка [31]. Данное обстоятельство является немаловажным, т.к., как подтвердило наше исследование, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки являются второй по частоте встречаемости патологией у больных гемофилией. Кроме того, НПВП вызывают дезагрегацию тромбоцитов, блокируя ЦОГ-1. Функция тромбоцитов возвращается к нормальным значениям через 5 периодов полураспада НПВП[93]. Столь долгосрочная дезагрегация тромбоцитов у больных гемофилией (с уже нарушенным плазменным гемостазом) в разы увеличивает риск кровотечения.

Проведённое исследование показало, что у больных гемофилией эффективное снижение интенсивной боли в раннем послеоперационном периоде после эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов достигается мультимодальной анальгезией с использованием парацетамола (4 г/сут) и тримеперидина (45 мг/сут). По нашим оценкам, парацетамол обладает 40% опиоидсберегающим эффектом. Изменений активности печеночных ферментов обнаружено не было, следовательно, не выявлено гепатотоксичности парацетамола при применении его в дозе 4 г в течение суток у больных гемофилией и гепатитом С. Результаты исследования показателей гемостаза на фоне применения парацетамола позволяют заключить, что препарат может безопасно использоваться у пациентов с гемофилиями и, возможно, с гипокоагуляционными состояниями другого генеза. По данным ТЭГ отмечается

даже некоторая тенденция к гиперкоагуляции, что, учитывая исходную гипокоагуляцию и высокий риск кровотечений у больных гемофилией, имеет положительное значение.

Установили, что при включении в периоперационное обезболивание небольших доз кетамина интенсивность послеоперационной боли несколько снижается, однако при этом отмечаются побочные эффекты, в частности, спутанность сознания при пробуждении после анестезии, послеоперационная дрожь.

При назначении в послеоперационном периоде дексметомидина анальгетического и опиоидсберегающего эффектов не выявлено. Хотя назначение этого препарата больным гемофилией в послеоперационном периоде способствовало снижению ажитации, возбуждения, тахикардии, нормализации сна. При применении дексметомидина не отмечалось послеоперационной дрожи.

Изучение особенностей нефопама у пациентов с гемофилией было ограничено, т.к. сопровождалось развитием труднокупируемой выраженной синусовой тахикардии.

4.2 Обсуждение результатов исследования по разработке схем анальгезии у больных тромбоцитопенией, перенесших спленэктомию

Обзор отечественной и зарубежной литературы показал, что сообщений о периоперационном обезболивании пациентов с заболеваниями системы крови, протекающих с тромбоцитопенией, после спленэктомий недостаточно. Эта проблема актуальна, требует разработки современных схем обезбоживания, не влияющих на гемостаз и эффективно купирующих болевой синдром.

По данным литературы, уровень тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ обычно достаточен для гемостаза, даже при выполнении полостных хирургических вмешательств, и не требует проведения трансфузий [17]. По данным нашего

исследования установлено, что у 46% пациентов на момент операции тромбоциты менее $50 \times 10^9/\text{л}$, а у 77% ниже $150 \times 10^9/\text{л}$. Учитывая столь часто встречающуюся глубокую тромбоцитопению, такие стандарты обезболивания как эпидуральная анестезия, НПВП абсолютно противопоказаны в связи с высоким риском возникновения геморрагических осложнений [37]. Как уже отмечалось ранее, применение НПВП у больных с низким содержанием тромбоцитов приведет к полному подавлению их агрегации. У пациентов с тромбоцитопенией очень часты геморрагические гастриты, поэтому использование НПВП крайне нежелательно также из-за их отрицательного воздействия на слизистую оболочку желудка [93].

Применение у данной категории больных селективных НПВП - ингибиторов ЦОГ-2, не оказывающих влияния на функцию тромбоцитов и слизистую желудка, ограничено в связи с вызываемыми ими побочными эффектами в виде кардиоваскулярных осложнений (инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть, тромботические осложнения) [103]. Поскольку большей части пациентов до операции проводилось длительное лечение ГКС по поводу гематологического заболевания, часто отмечались артериальная гипертензия, сахарный диабет (в рамках медикаментозного синдрома Иценко-Кушинга), т.е. патологии, при которых нежелательно использование селективных НПВП.

Необходимо учитывать, что выбор обезболивания во многом зависит от травматичности операции. Так, например, кетамин используется, в основном, при операциях с высокой травматичностью, в то время как ЛСЭ относится к хирургическим вмешательствам с низкой травматичностью [39].

В настоящем исследовании одним из базисных препаратов мультимодальной анальгезии при проведении ЛСЭ у гематологических пациентов был выбран ненаркотический анальгетик - парацетамол. Парацетамол, не подавляя активности ЦОГ на периферии, не воздействует на слизистую желудка и агрегацию тромбоцитов и этим выгодно отличается от НПВП, однако, в редких случаях, может вызывать тромбоцитопению [96]. Установлено, что парацетамол обладает достаточным анальгетическим и опиоидсберегающим эффектом, а также выгодно отличается тем, что не влияет (по данным ТЭГ) на гемостаз. При

использовании парацетамола не было отмечено индуцированного им углубления тромбоцитопении.

Для сравнения в качестве еще одного базисного препарата мультимодальной анальгезии у больных с тромбоцитопенией был выбран неопиоидный анальгетик - нефопам. Отрицательного воздействия на гемостаз и слизистую желудка, как у НПВП, у этого препарата не описано [66], однако при этом в доступной литературе не найдено наблюдений по применению нефопама у гематологических больных и его влиянию на гемостаз. В настоящем исследовании показано, что нефопам несколько уступает парацетамолу по анальгетическим свойствам и обладает частыми побочными эффектами. Установлено, что нефопам не влияет на уровень тромбоцитов, а также на состояние гемостаза по данным ТЭГ и может использоваться у пациентов с нарушениями свертывающей системы крови.

Отличительной особенностью пациентов с приобретенной тромбоцитопенией является то, что большинство из них в предоперационном периоде получали ГКС в рамках терапии основного заболевания. Во время операции этим пациентам продолжали вводиться ГКС. В результате исследования установлено, что добавление ГКС к схеме обезболивания парацетамол+тримеперидин значительно снижает интенсивность послеоперационной боли и позволяет существенно снизить расход наркотических анальгетиков в периоперационном периоде.

Необходимо отметить, что ГКС помимо противовоспалительного и обезболивающего эффектов, повышают риск инфекционных осложнений вследствие иммуносупрессивного воздействия. По данным литературы, инфекционные осложнения (в т.ч. бактериемия, пневмония, парапроктит) возникали достоверно чаще у больных, которым назначали ГКС (66,2% против 33,8%)[11]. Невозможно не учитывать также постспленэктомическую повышенную склонность к инфекционным заболеваниям [28]. В связи с этим, лишь с целью усиления обезболивания, ГКС использовать нецелесообразно,

однако прогнозировать наилучшее обезболивание у больных, получающих периоперационно ГКС весьма обоснованно.

Таким образом, в работе проведено изучение особенностей применения современных анальгетиков в периоперационном периоде у больных с заболеваниями системы крови. Суммируя полученные данные, составлен обзор эффективности и безопасности применения современных обезболивающих препаратов у данной категории пациентов (Таблица 14).

Таблица 14. Эффективность и безопасность применения современных анальгетиков у пациентов с заболеваниями системы крови

Фармакологическая группа	Препарат	Обезболивающий эффект	Послеоперационная дрожь	Влияние на гемостаз	Частые побочные эффекты	Рекомендации по использованию препаратов у больных:	
						гемофилией (после ортопедических операций)	тромбоцитопенией (после ЛСЭ)
Анилиды	Парацетамол	++	Редко	-	-	+++	+++
Опиоидные анальгетики	Фентанил, тримеперидин	+++	++	-	Наркотическая зависимость, гипералгезия	++	+
Седативное средство	Дексметомидин	-	-	-	Артериальная гипотензия, брадикардия	+	-
Наркозное средство	Кетамин	+	++	-	Возбуждение и галлюцинации в периоде выхода из наркоза.	+	-
Неопиоидный анальгетик центрального действия	Нефопам	+	Редко	-	Тахикардия, нарушения ритма, жажда.	-	+
НПВП: неселективные **	Декскетопрофен, диклофенак, мовалис, кетопрофен	++	-	++	Дезагрегация тромбоцитов, повреждение слизистой желудка	-	-

НПВП: Селективные ингибиторы ЦОГ-2*	Найз, целекоксиб, эторикоксиб	++	-	-	Кардиоваскуляр ные осложнения	-	-
Антиконвульс анты *	Габапентин Прегабалин	+		-	Головокружение тошнота	-	-

* - действие препарата не изучалось, т.к. он не имеет форм для внутривенного введения, следовательно, затруднено введение периоперационно

** - препараты не использовались вследствие известного отрицательного воздействия на гемостаз и повреждение слизистой желудка.

4.3 Обсуждение результатов изучения постпункционной головной боли у доноров костного мозга после спинальной анестезии

В ходе проведённого исследования разработан метод, сущность которого состоит в том, что с целью оценки риска ППГБ проводят до и во время спинальной анестезии постоянный мониторинг диастолического и среднего АД и при их значениях ниже 47 и 68 мм.рт.ст., соответственно, и нарушения вегетативной регуляции в виде преобладания парасимпатикотонии оценивают риск развития ППГБ как высокий, что является критерием для проведения мероприятий по его профилактики.

Данный способ позволяет на этапе спинальной анестезии выявить высокий риск последующего развития ППГБ. В зависимости от диагностических находок на ранних сроках может проводиться профилактика и предотвращение данного вида осложнения.

В ходе настоящего исследования был также разработан способ профилактики ППГБ при проведении спинальной анестезии у доноров костного мозга. Существуют способы профилактики ППГБ при пункции субарахноидального пространства, основанные на использовании игл малого диаметра с тупым концом, со срезом, параллельным волокнам твердой мозговой оболочки и под более острым (15 градусов) углом направления иглы по отношению к дуральному мешку [114].

Известные способы имеют существенные недостатки, так как далеко не всегда позволяют проводить профилактику данного осложнения. Описаны случаи, когда, несмотря на использование игл малого диаметра с тупым концом, возникали осложнения в виде ППГБ [108].

Сущность разработанного метода состоит в том, что с целью профилактики ППГБ в течение 30 минут до спинномозговой пункции для проведения спинальной анестезии при донации костного мозга у взрослого пациента (донора) или в течение 30 минут после спинномозговой пункции проводится внутривенная инфузия 500 мл 6% раствора гидроксиэтилкрахмала, благодаря которой происходит увеличение объема циркулирующей крови, профилактируется артериальная гипотензия, являющаяся фактором риска возникновения ППГБ.

Учитывая, что объем эксфузии костного мозга достаточно высокий и приравнивается к кровопотери, введение коллоидных растворов весьма обосновано. Преинфузия 6% раствора гидроксиэтилкрахмала поддерживает стабильную гемодинамику при спинальной анестезии, а также эффективно улучшает перфузию тканей, микроциркуляцию, увеличивая тем самым поступление кислорода к тканям. Объем заместительной терапии коллоидами рекомендован в пределах $34 \pm 1,2\%$ от общего объема инфузии.

ВЫВОДЫ

1. Основными проблемами проведения анестезиологического пособия при хирургическом лечении заболеваний системы крови являются высокая частота хронического болевого синдрома (66% больных гемофилией регулярно принимают анальгетики, 29% используют наркотические препараты) и выраженные исходные нарушения системы гемостаза, в том числе и тромбоцитарного звена (77% пациентов, перенесших лапароскопическую спленэктомию имеют тромбоцитопению менее $150 \times 10^9/\text{л}$, а у 46% - число тромбоцитов не превышает $50 \times 10^9/\text{л}$).
2. Апробация различных схем мультимодального комплексного периоперационного обезболивания у пациентов с гипокоагуляцией показала, что применение ненаркотического анальгетика парацетамола в дозе 4г/сутки эффективно купирует послеоперационный болевой синдром, сопровождается существенным снижением суточной дозы вводимых наркотических анальгетиков, при этом отсутствует по данным тромбоэластографии отрицательное влияние на систему гемостаза.
3. Использование в схемах послеоперационного обезболивания пациентов заболеваниями системы крови кетамина, нефопама, дексмедетомидина по сравнению с парацетамолом сопровождается несущественным (не более 10%) снижением болевого синдрома, не приводит к уменьшению расхода опиоидов и сопровождается более чем в 50% случаев различными побочными эффектами, что не позволяет рекомендовать их для применения в лечебной практике.
4. Оптимальный обезболивающий эффект у больных с заболеваниями системы крови при их хирургическом лечении в условиях тромбоцитопении может быть получен при продолжении терапии глюкокортикостероидами у тех пациентов, которые получали её ранее при терапии основного заболевания и добавлении схемы парацетамол+тримеперидин. Применение глюкокортикостероидов в

периоперационном периоде позволяет значительно усилить анальгетический эффект и снизить расход опиоидных анальгетиков.

5. Факторами риска развития постпункционной головной боли у доноров при эксфузии костного мозга в условиях спинальной анестезии являются нарушения вегетативной регуляции (парасимпатикотония) и гемодинамические изменения (снижение диастолического АД ниже 47 мм.рт.ст. и среднего АД ниже 61 мм.рт.ст.) во время анестезии. Установлено, что ППГБ развивается чаще у доноров женского пола в возрасте около 42 лет.

6. Профилактирует развитие постпункционной головной боли преинфузия коллоидных растворов (6% гидроксиэтилкрахмал) до начала анестезии, при этом объем заместительной терапии коллоидами должен быть в пределах $34 \pm 1,2\%$ от общего объема инфузии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для проведения послеоперационного обезболивания у больных врождёнными нарушениями плазменного гемостаза (гемофилия) и больных, оперируемых при наличии глубокой тромбоцитопении, оптимальной является использование схемы парацетамол (4 г/сутки) и тримеперидин (по требованию).
2. Больным, получавшим ГКС в рамках терапии основного заболевания до операции, рекомендовано продолжить введение ГКС (в дозе 0,5-1 мг/кг) в интраоперационном периоде с целью профилактики надпочечниковой недостаточности и достижения наилучшего обезболивания (совместно со схемой парацетамол (4 г/сутки) и тримеперидин (по требованию)).
3. С целью оценки риска ППГБ у доноров костного мозга (при эксфузии костного мозга) проводят до и во время спинальной анестезии постоянный мониторинг диастолического и среднего АД и расчет вегетативного индекса. При значениях диастолического и среднего АД ниже 47 и 61 мм.рт.ст., соответственно, а также снижении показателей вегетативного индекса ниже 0, что соответствует парасимпатикотонии, риск развития ППГБ оценивают как высокий.
4. Для профилактики постпункционной головной боли у доноров костного мозга при его эксфузии под спинальной анестезией рекомендуется в течение 30 минут до или в течение 30 минут после спинномозговой пункции проводить внутривенную инфузию 500мл 6% раствора гидроксипроксиэтилкрахмала.
5. При проведении профилактики ППГБ суммарный объём заместительной терапии коллоидными растворами (6% раствора гидроксипроксиэтилкрахмала) должен составлять $34 \pm 12\%$ от общего объема инфузии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед, 2006. 5с.
2. Афанасьев Б.В., Волкова О.Я. Гематология: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2008. 539-554с.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 25 с.
4. Блажиевич И.А., Поспелова Т.И. Терапевтические проблемы больных гемофилией// Бюллетень сибирской медицины. 2008. №2.С 9-10.
5. Блаженков М.Б. Влияние применения различных типов игл для спинальной анестезии на частоту постспинальных головных болей и болей в области пункции у детей от 2 до 16 лет // Вестн. интенс. терап. 2006. № 2. С. 30-35.
6. Бутров А.В., Борисов А.Ю. Современные подходы к фармакотерапии послеоперационной боли с применением синтетических опиоидов и ненаркотических анальгетиков // Русский медицинский журнал. 2004.№24.С.14-34
7. Бутров А.В., Городецкий В.М. Общая анестезия при заболеваниях системы крови. М: Изд-во УДН, 1986 г. 27с
8. Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н. Современные подходы к фармакотерапии послеоперационной боли с применением ненаркотических анальгетиков // Врачебный консилиум. 2009. №9. С.45.
9. Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н. Пути оптимизации послеоперационного обезболивания // Русский медицинский журнал. 2012.№18. С. 904-908.
10. Вейн А.М., Соловьева О.А., Колосова О.А. Вегето-сосудистая дистония. М.: Медицина, 1981г. 320с.
11. Виноградова М.А., Клясова Г.А., Трушина Е.Е., Устинова Е.Н., Михайлова Е.А. Инфекционные осложнения в дебюте апластической анемии//Гематология и трансфузиология. 2007. № 4. С. 16-21.

12. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулутко Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. М.: ГЭОТАР- МЕД, 2001. 178с.
13. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2005.-Т.2.- С.114-119
14. Галстян Г.М. Протокол выполнения люмбальной пункции. В сборнике: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. ФГБУ «Гематологический научный центр Министерства здравоохранения России»; под ред. В.Г. Савченко. Москва, 2012 г. С. 1041-1052.
15. Гармаева Т.Ц., Куликов С.М., Михайлова Е.А.,Игла Р.Е., Шматова Т.Ф., Гемджян Э.Г., Грумбкова Л.О., Ярославцева Н.Г., Сомова А.В., Туполева Т.А., Макарик Т.В., Глинщикова О.А., Февралева И.С., Судариков А.Б., Филатов Ф.П., Савченко В.Г. Динамика инфицирования вирусами гепатитов В и С больных с заболеваниями системы крови// Гематология и трансфузиология. 2009. №5. С.16-23
16. Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Гриненко Т.Ф. Анестезиология и интенсивная терапия: практическое руководство для врачей. М.: Литтера, 2006. 102с.
17. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. Интенсивная терапия: Национальное руководство. 2009 г. Том 2. 93с.
18. Городецкий В.М. Осложнения противоопухолевой терапии// Гематология и трансфузиология. 1998. № 1. С. 11.
19. Городецкий В.М. Интенсивная терапия и анестезия у больных с заболеваниями системы крови: Автореф. дис. Доктора мед. наук: 14.00.29 и 14.00.37; [Место защиты: Всесоюзный ордена Ленина и Трудового красного Знамени гематологический научный центр МЗ СССР]. — М., 1991. — 58 с.
20. Городецкий В.М., Шулутко Е.М., Галстян Г.М. Рождение и современное состояние реанимационной гематологии // Гематология и трансфузиология. 2001. № 3. С. 11.

21. Жулев Ю.А. Всероссийское общество гемофилии: опыт работы по улучшению лекарственного обеспечения больных с наследственными коагулопатиями // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2008. № 5. С. 3-7.
22. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е. Опыт применения в ортопедической практике рекомбинантных концентратов фактора VIII у больных гемофилией А. // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2008. № 1. С. 22-24.
23. Идельсон Л.И., Погорельская Е.П., Ильин Г.П., Городецкий В.М. Оценка эффективности лечения тяжелой апластической анемии (спленэктомия и иммунодепрессия)//Терапевтический архив. 1984. № 6. С. 93.
24. Израелян Л. А., Лубнин А. Ю., Громова В. В., Имаев А. А., Шмигельский А. В., Степаненко А. Ю. Тромбоэластография как метод предоперационного скрининга состояния системы гемостаза у нейрохирургических больных //Анестезиология и реаниматология. 2009. №3. С. 24-30.
25. Исследование гемостаза с помощью TEG5000 (Hemoscop corp., USA): руководство пользователя. Hemoscop corp.. USA. 2003.
26. Карагюлян С.Р., Шавлохов В.С., Галузьяк В.С., Шулутко Е.М., Звонков Е.Е. Хирургические вмешательства у больных старших возрастных групп при заболеваниях системы крови // Гериатрическая гематология. М.: Медиум. 2012. С.599
27. Ковалева Л.Г., Карагюлян С.Р., Колосова Л.Ю. Спленэктомия при сублейкемическом миелозе // Гематология и трансфузиология. 2004. №5. С.14–20.
28. Ковалева Л.Г., Пустовая Е.И., Сафонова Т.И., Колосова Е.Н. Пути совершенствования терапии первичной иммунной тромбоцитопении // Гематология и трансфузиология. 2012. №3. С.14.
29. Кондратьев А.Н., Тиглиев Г.С., Адуева С.А. Свертывающая и противосвертывающая система крови у нейроонкологических больных в связи с операцией // Поленовские чтения. СПб. 1995. № 1. С. 153–156.

30. Кузник Б.И. Цитокины и система гемостаза II. Цитокины и коагуляционный гемостаз // Тромбоз, гемостаз и реология. 2012. №3. С. 9-29.
31. Куртов И. В., Давыдкин И. Л., Кондурцев В. А. Приобретенная лекарственная коагулопатия, обусловленная приемом больших доз нестероидных противовоспалительных препаратов // Гематология и трансфузиология. 2009. № 4. С. 45-47.
32. Лопатина Е.Г., Плющ О.П., Копылов К.Г., Кудрявцева Л.М. Оценка показателя «качество жизни» у взрослых больных гемофилией, находящихся на «домашнем лечении»// Новое в трансфузиологии. 2004. № 39. С. 5.
33. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г. и др. Рекомендации российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией//Онкогематология. 2010. № 3. С. 36-45.
34. Меликян А.Л., Колосова Л.Ю., Соколова М.А. и др. Роль спленэктомии при лечении больных миелофиброзом // Терапевтический архив. 2013. № 8. С. 69–76.
35. Михайлова Е.А., Савченко В.Г., Устинова Е.И. Эффективность циклоспорина А в лечении взрослых больных апластической анемией // Терапевтический архив. 2001. № 7. С. 56.
36. Михайлова Е.А., Савченко В.Г., Устинова Е.Н., Виноградова М.А., Кохно А.В., Карагюлян С.Р., Данишян К.И., Гржимоловский А.В., Захаров Г.Н. Спленэктомия в программной терапии апластической анемии // Терапевтический архив. 2006. № 8. С. 52-57.
37. Морган Дж. Эд., Михаил М.С. Клиническая анестезиология. 2-е изд., М.-СПб.: БИНОМ-Невский диалект, 2001. Книга 1. 135с.
38. Овечкин А.М., Ефременко И.В. Фармакотерапия острой послеоперационной боли, основанная на применении препаратов, воздействующих на NMDA-рецепторный комплекс // Анестезиология и реаниматология. 2013. № 3. С. 63-69.

39. Овечкин А.М., Горобец Е.С., Шифман Е.М. Избранные лекции по регионарной анестезии и лечению послеоперационной боли // Петрозаводск: ИнтелТек, 2009 г. 332с.
40. Плющ О.П., Копылов К.Г. Амбулаторное лечение больных гемофилией и болезнью Виллебранда // Гематология и трансфузиология. 2002. № 3. С. 30-34.
41. Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю. Современные аспекты хирургического лечения опорно-двигательного аппарата у больных гемофилией // Гематология и трансфузиология. 2008. № 5. С. 24-27.
42. Руднов В.А., Зубарев А.С., Бутров А.В. Современная практика инфузионно-трансфузионной терапии в отделениях анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии России // Интенсивная терапия. 2007. №9. С.4.
43. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство. 2003. 18-67с.
44. Савин И.А., Лубнин А.Ю., Горшков К.М., Попугаев К.А., Горячев А.С. Тяжелые тромботические осложнения в послеоперационном периоде у ребенка после удаления краниофарингиомы //Анестезиология и реаниматология. 2011. №1. С. 62-65.
45. Савченко В.Г., Михайлова Е., Любимова Л.С. Сравнительная эффективность спленэктомии и терапии антилимфоцитарным глобулином у больных апластической анемией // Терапевтический архив. 1990. № 7. С. 76.
46. Снегирева И.Б., Плющ О.П., Кузин С.Н., Вязов С.О. Гепатит С у больных гемофилией. Эпидемиология и генотипы // Гематология и трансфузиология. 1996. № 5. С. 20.
47. Снегирева-Давыденко И.Б., Плющ О.П. Парентеральные вирусные гепатиты В, С, G и TT у больных гемофилией широта распространения, особенности течения и терапии // Гематология и трансфузиология. 2002. №3. С. 20 - 23.

48. Шифман Е.М. 100 лет головной боли: клиническая физиология постпункционной головной боли: пособие для врачей. Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. 64 с.
49. Шифман Е.М., Филиппович Г.В. Спинномозговая анестезия в акушерстве. Петрозаводск: ИнтелТек, 2005. 558 с.
50. Шулутко Е.М., Щербакова О.В., Городецкий В.М. и др. Коагулогические и трансфизиологические аспекты лапароскопической спленэктомии у пациентов с заболеваниями системы крови. Тезисы докладов VI всероссийского симпозиума по эндохирургии. Москва, 2003 г. С. 159.
51. Шутов С.А., Данишян К.И., Карагюлян С.Р., Гемджян Э.Г., Левина А.А., Яковлева Е.В., Журавлев В.В., Савченко В.Г. Исследование концентрации β -эндорфина у больных гемофилией // Терапевтический архив. 2013. № 12. С. 90-94.
52. Acharbert G., Gebhardt K., Sow Z. et al. Point-of-care platelet function tests: detection of platelet inhibition induced by nonopioid analgetic drugs. Blood coagul. Fibrinolysis. 2007; 18: 775-780.
53. Alexander D.C., Butt W.W., Best J.D. et al. Correlation of thromboelastography with standard tests of anticoagulation in paediatric patients receiving extracorporeal life support. Thromb. Res. 2010; 125(5): 387-392.
54. Arendt K., Demaerschalk B.M., Wingerchuk D.M., Camann W. Atraumatic lumbar puncture needles: after all these years, are we still missing the point // Neurologist. 2009. Vol. 15 (1). P. 17-20.
55. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M et al. Hepatic glutathione deficiency in chronic hepatitis C quantitative evaluation in patients who are HIV positive and HIV negative and correlations with plasmatic and lymphocytic concentrations and with the activity of the liver disease. Am J Gastroenterol 1996; 91: 2569-2573.
56. Barros A¹, Vale CP, Oliveira FC, Ventura C . Dexamethasone effect on postoperative pain and tramadol requirement after thyroidectomy. Pharmacology 2013;91(3-4):153-7.

57. Beilin B., Mayburd E., Yardeni I.Z., Dessler H. Rheological events following laparoscopic and conventional laparotomy. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2005; 32(2): 151-157
58. Bercovitz R.S., Josephson C.D. Thrombocytopenia and bleeding in pediatric oncology patients. *Hematology.* 2012; 2012: 499-505.
59. Bezov D., Lipton R.B., Ashina S. Post-dural puncture headache: part I diagnosis, epidemiology, etiology, and pathophysiology // *Headache.* 2010. Vol. 50 (7). P. 1144-1152.
60. Bischof D., Dalbert S., Zollinger A et al. Thrombelastography in the surgical patient. *Minerva Anest.* 2010; 76: 131-137.
61. Blaine Easley R, Brady KM, Tobias JD. Dexmedetomidine for the treatment of postanesthesia shivering in children. *Pediatr Anesth.* 2007;17:341–6.
62. Bougie DW, Benito AI, Sanchez-Abarca LI, Torres R, Birenbaum J Acute thrombocytopenia caused by sensitivity to the glucuronide conjugate of acetaminophen. *Blood.* 2007 Apr 15;109(8):3608
63. Candido K.D., Stevens R.A. Post-dural puncture headache: pathophysiology, prevention and treatment // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2003. Vol. 17. P. 451-469.
64. Carpenter JS, Brockopp D Comparison of patients' ratings and examination of nurses' responses to pain intensity rating scales. *Cancer Nurs.* 1995 Aug;18(4):292-8.
65. Dal D, Kose A, Honca M. et al. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *Br J Anaesth.* 2005;95:189–92.
66. Delage N., Maaliki H., Beloeil H. Median effective dose (ED₅₀) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients. *Anesthesiology* 2005; 102: 1211-1216.
67. Demirhan A, Tekelioglu UY, Akkaya A, Bilgi M, Apuhan T, Karabekmez FE, Bayir H, Kurt AD, Kocoglu H. Effect of pregabalin and dexamethasone addition to multimodal analgesia on postoperative analgesia following rhinoplasty surgery. *Aesthetic Plast Surg.* 2013 Dec;37(6):1100-6.

68. Demuro JP, Botros D, Nedeau E, Hanna AF. Use of dexmedetomidine for postoperative analgesia in spine patients. *J Neurosurg Sci.* 2013 Jun;57(2):171-4.
69. DuManoir B., Aubrun F., Langlois M. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br.J.Anaesth.* 2003; 91: 836-841.
70. El-Tahir KE-DH. Dexmedetomidine a sedative-analgesic drug for the 21st century. *Middle East J anesthesiol.* 2002;16:577–85.
71. Englbrecht M, Turner IH, van der Heijde DM, Manger B, Bombardier C, Müller-Ladner U. Measuring pain and efficacy of pain treatment in inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl.* 2012 Sep;90:3-10.
72. Forfori F., Ferro B., Mancini B. et al. Role of thromboelastography in monitoring perioperative coagulation status and effect of thromboprophylaxis in bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2012; 22(1): 113-118.
73. Frank SM, Fleisher LA, Olson KF. et al. Multivariate determinants of early postoperative oxygen consumption in elderly patients. Effect of shivering, body temperature, and gender. *Anesthesiology.* 1995;83:241–9.
74. Ganter M.T., Hofer C.K. Principles of perioperative coagulation management. *Chirurg.* 2011; 82: 635-643.
75. Goetzl L, Zigelboim I, Badell M, Rivers J, Mastrangèlo MA, Tweardy D, Suresh MS. Effect of prednisolone on the systemic response and wound healing after colonic surgery. *Arch Surg.* 1997 Feb;132(2):129-35.
76. Grady JG. Droadening the view of acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology* 2005; 42: 1252-1254.
77. Grygorczuk S., Pancewicz S., Zajkowska J. et al. Post-lumbar puncture syndrome – its pathogenesis, prophylaxis and treatment // *Neurol. Neurochir. Pol.* 2006. Vol. 40 (5). P. 434-440.
78. Hannerz J, Ericson K, Bro Skejød HP. MR imaging with gadolinium in patients with and without post-lumbar puncture headache. // *Acta Radiol.* 1999 Mar; 40(2):135-41.

79. Hartrick CT, Kovan JP, Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? *Pain Pract.* 2003 Dec;3(4):310-6.
80. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov; 63 Suppl 11:S240-52.
81. Inwood MJ, Killackey B, Startup SJ. The use and safety of Ibuprofen in the hemophiliac. *Blood* 1983;61(4):709-11.
82. Johansson P.I., Stissing T, Bochsén L., Ostrowsky S.R. Thrombelastography and thrombelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scan. J. Trauma, Res. Emer. Med.* 2009; 17: 45-53.
83. Johansson P.I., Svenders M.S., Salado J. et al. Investigation of thrombin-generating capacity, evaluated by thrombelastogram, and clot formation by thrombelastography on platelets stored in the blood bank for up to 7 days. *Vox Sang.* 2008; 94: 113-118.
84. Kanazi G, Abdallah F, Dabbous A, Atweh S, El-Khatib M. Headache and nuchal rigidity and photophobia after an epidural blood patch: diagnosis by exclusion of persistent post-dural puncture headache mimicking meningitis. *J Anesth.* 2009;23(1):31-5. Epub 2009 Feb 22.
85. Kaufmann C.R., Dwyer K.M., Crews J.D. et al. Usefulness of thromboelastography in assessment of trauma patients coagulation. *J. Trauma.* 1997; 42: 716-720.
86. Kawassaki J., Katori N., Kodaka M. et al. Electron microscopic evaluation of clot morphology during thrombelastography. *Anesth. Analg.* 2004; 99: 1440-1444.
87. Kuffner E.K., Temple A.R., Cooper K.M., Baddish J.S, Parenti D.L. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2137-48

88. Lee W, Shin JD, Choe K, Kim MH. Comparison of dexmedetomidine and ketamine for the analgesic effect using intravenous patient-controlled analgesia after gynecological abdominal surgery. *Korean J Anesthesiol*. 2013 Dec;65(6 Suppl):S132-4.
89. Li L, Liu X, Herr K. Postoperative pain intensity assessment: a comparison of four scales in Chinese adults. *Pain Med*. 2007 Apr;8(3):223-34.
90. Lundeberg T, Lund I, Dahlin L, Borg E, Gustafsson C, Sandin L, Rosén A, Kowalski J, Eriksson SV. Reliability and responsiveness of three different pain assessments. *J Rehabil Med*. 2001 Nov;33(6):279-83.
91. Lunn TH, Kristensen BB, Andersen LØ, Husted H, Otte KS, Gaarn-Larsen L, Kehlet H. Effect of high-dose preoperative methylprednisolone on pain and recovery after total knee arthroplasty: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*. 2011 Feb;106(2):230-8.
92. Madi-Jebara S, Ghosn A, Sleilaty G, Richa F, Cherfane A, Haddad F, Yazigi A, Antakly MC. Prevention of hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: 6% hydroxyethyl starch130/0.4(Voluven) versus lactated Ringer's solution.// *J Med Liban*. 2008 Oct-Dec;56(4):203-7
93. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1592-601.
94. McLure H. A., Trenfield S., A. Quereshi, J. Williams Post-splenectomy thrombocytopenia: implications for regional analgesia *Anaesthesia* Volume 58, Issue 11, pages 1106–1110, November 2003
95. Miralles FS, Cárceles MD, Micol JA, Hernández J, del Pino A. Postoperative analgesia and dexamethasone *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1989 Nov-Dec;36(6):315-21
96. Moulis G, Sommet A, Sailer L, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL Drug-induced immune thrombocytopenia: a descriptive survey in the French Pharmacovigilance database. *Platelets*. 2012;23(6):490-4.

97. Paice JA¹, Cohen FL. Validity of a verbally administered numeric rating to measure cancer pain intensity. *Cancer Nurs.* 1997 Apr;20(2):88-93.
98. Pardo C, Muñoz T, Chamorro C Monitoring of pain. Recommendations of the Analgesia and Sedation Work Group of SEMICYUC. *Med Intensiva.* 2008 Feb;32 Spec No. 1:38-44. Spanish.
99. Peng PW, Wijeyesundera DN, Li CC Use of gabapentin for perioperative pain control -- a meta-analysis. *Pain Res Manag* 2007;12(2):85-92.
100. Polomano R., Dunwoody C., Krenzischer D. Perspective on pain management in the 21st century. *Pain Management Nurs.* 2008; 9: 3-10
101. Popp J., Riad M., Freymann K., Jessen F. Diagnostic lumbar puncture performed in the outpatient setting of a memory clinic. Frequency and risk factors of post-lumbar puncture headache // *Nervenarzt.* 2007. Vol. 78 (5). P. 547-551
102. Ramsay MA, Newman KB, Leeper B Dexmedetomidine infusion for analgesia up to 48 hours after lung surgery performed by lateral thoracotomy. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2014 Jan;27(1):3-10
103. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Rofecoxib as adjunctive therapy for haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2005; 11(3): 240–4.
104. Rattray B, Nugent DJ, Young G Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006; 12: 514–7.
105. Rozen T, Swidan S, Hamel R, Saper J. Trendelenburg position: a tool to screen for the presence of a low CSF pressure syndrome in daily headache patients. // *Headache.* 2008 Oct;48(9):1366-71. Epub 2008 Jan 11.
106. Rumack B.H. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 3-20.
107. Rundshagen I. Drug addiction and anaesthesia: most popular recreational drugs in Germany and anaesthesiological management of drug addicts. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010;45(5):304-313.
108. Schmittner M.D., Urban N., Janke A. et al. Influence of the pre-operative time in upright sitting position and the needle type on the incidence of post-dural

- puncture headache (PDPH) in patients receiving a spinal saddle block for anorectal surgery // *Int. J. Colorectal. Dis.* 2011. Vol. 26 (1). P. 97-102.
109. Schulze S¹, Andersen J, Overgaard H, Nørgard P, Nielsen HJ, Aasen A, Gottrup F, Kehlet H. Maternal corticosteroids to prevent intrauterine exposure to hyperthermia and inflammation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Oct;195(4):1031-7.
 110. Shuai B, Peng XM, Li RM, Li YL, Hu DH. Stereological study of the placenta in parturients with different prophylactic measures for hypotension during spinal anesthesia for cesarean section. // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2011 Jun;31(7):1240-4.
 111. Srivastava, A. K. Brewer, E. P. Mauser-Bunschoten et al Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19(1):1–47
 112. Strupp M., Katsarava Z. Post-lumbar puncture syndrome and spontaneous low CSF pressure syndrome // *Nervenarzt.* 2009. Vol. 80 (12). P. 1509-1519.
 113. Tanoue K, Okita K, Akahoshi T, Konishi K, Gotoh N, Tsutsumi N, Tomikawa M, Hashizume M. Laparoscopic splenectomy for hematologic diseases. *Surgery.* 2002 Jan;131(1 Suppl):S318-23.
 114. Turnbull D.K., Shepherd D.B. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment // *Br. J. Anaesth.* 2003. Vol. 91. P. 718-729
 115. VanVeen JJ, Gleeson DC, Makris M. Paracetamol/acetaminophen usage in haemophilia: more caution needed? *Haemophilia* 2008;14(3):434-435
 116. Vilming S., Kloster R., Sandvik L: The importance of sex, age, needle size, height and body mass index in post-lumbar puncture headache // *Cephalalgia.* 2001. Vol. 21. P. 738-743.
 117. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA et al. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *Pain* 2002; 3(3):159-80.
 118. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs.* 2005 Aug;14(7):798-804.

119. Witkop M., Lambing A., Divine G. et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia* 2012;18(3):115-119
120. Worni M, Schudel HH, Güller U Elective splenectomy in adults - preparation, operation, and postoperative treatment. *Ther Umsch.* 2013 Mar;70(3):171-6.
121. Zhang X, Bai X. New therapeutic uses for an alpha2 adrenergic receptor agonist - Dexmedetomidine in pain management. *Neurosci Lett.* 2014 Feb 21;561:7-12.

ПРИЛОЖЕНИЕ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2476145

**СПОСОБ ОЦЕНКИ РИСКА ПОСТПУНКЦИОННОГО
СИНДРОМА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СПИНАЛЬНОЙ
АНЕСТЕЗИИ**

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное бюджетное учреждение "Гематологический научный центр" Министерства здравоохранения и социального развития РФ (ФГБУ ГНЦ Минздравсоцразвития России) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2011132951

Приоритет изобретения **05 августа 2011 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **27 февраля 2013 г.**

Срок действия патента истекает **05 августа 2031 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 476 145** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК
A61B 5/02 (2006.01)
A61M 19/00 (2006.01)

(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21)(22) Заявка: 2011132951/14, 05.08.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.08.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 05.08.2011

(45) Опубликовано: 27.02.2013 Бюл. № 6

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Морган-мл. Дж.Э. и др. Клиническая анестезиология, кн.1. - М.: Бином, 1998, с.296-297. RU 2309737 C1, 10.11.2007. RU 2310375 C1, 20.11.2007. RU 2317815 C1, 27.02.2008. US 20080065017 A1, 13.03.2008, реферат. ZENGLEIN JP. Et al., Effect of tiapride on the side effects of cerebrospinal fluid depletions in spinal puncture, pneumoencephalography and (см. прод.)

Адрес для переписки:

125167, Москва, Новый Зыковский пр., 4А,
ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Левченко Ольга Константиновна (RU),
Буланов Андрей Юльевич (RU),
Грибанова Елена Олеговна (RU),
Шулушко Елена Марковна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Гематологический научный центр" Министерства здравоохранения и социального развития РФ (ФГБУ ГНЦ Минздравсоцразвития России) (RU)

(54) СПОСОБ ОЦЕНКИ РИСКА ПОСТПУНКЦИОННОГО СИНДРОМА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ**(57) Формула изобретения**

Способ оценки риска постпункционного синдрома при проведении спинальной анестезии, включающий мониторинг артериального давления, отличающийся тем, что до и во время спинальной анестезии осуществляется постоянный мониторинг диастолического и среднего артериального давления, и при их значениях ниже 47 и 68 мм рт. ст. соответственно оценивают риск развития постпункционного синдрома, как высокий, что является критерием для проведения мероприятий по его профилактике.

(56) (продолжение):

air myelography., Sem Нор.1978 Apr; 54(9-12):413-23, реферат, Найдено из Интернет на сайте: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, PMID:210512 [PubMed - indexed for MEDLINE]. GRYGORCZUK S, yet al., Post-lumbar puncture syndrome-its pathogenesis, prophylaxis and treatment., Neurol Neurochir Pol. 2006 Sep-Oct; 40(5):434-40, реферат, Найдено из Интернет на сайте: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103357>.