

К. П. Кірпічнікова, О. М. Салех, Д. В. Давидович

## МІСЦЕ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ У КОМПЛЕКСІ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТОК З ТЯЖКОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 618.3-06:616.151.5-084

Е. П. Кирпичникова, Е. Н. Салех, Д. В. Давидович

### МЕСТО СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ В КОМПЛЕКСЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК С ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

**Цель.** Повышение эффективности лечения тромботических осложнений у беременных и рожениц с тяжелой преэклампсией.

**Материалы и методы.** Исследование проведено у 59 пациенток с тяжелой преэклампсией в сроке гестации 28–36 нед. Все беременные были родоразрешены оперативным путем (2-я категория ургентности) под спинальной анестезией 0,5 % раствором бупивакаина (омникаина) в дозировке от 12 до 15 мг после предварительной инфузионной нагрузки 400–800 мл кристаллоидов. В послеоперационном периоде профилактика тромбоэмболических осложнений проводилась бемипарином через 12 ч после окончания операции в дозировке 2500 МЕ 1 раз в сутки.

Систему гемостаза исследовали методом низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемовискозиметрии до и во время кесарева сечения.

**Результаты.** В результате проведенного исследования системы гемостаза у пациенток с тяжелой преэклампсией методом низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемовискозиметрии была определена активация всех звеньев свертывания крови.

В ходе проведения кесаревого сечения под спинальной анестезией выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение интенсивности сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Об этом свидетельствует снижение показателя интенсивности контактной фазы коагуляции и удлинение интервала контактной фазы коагуляции. При анализе полученных показателей, характеризующих коагуляционную (вторую) фазу гемостаза, отмечено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение их значений: интенсивность контактной фазы коагуляции снизилась на 19 %, константа тромбиновой активности — на 20 %, интенсивность коагуляционного драйва — на 25 %.

Выявлено снижение значений показателей плотности и скорости образования фибринового сгустка. Данные изменения происходят в результате симпатического блока: снижения агрегации тромбоцитов, улучшения микроциркуляции, замедления скорости протромбино- и тромбинообразования.

**Выводы.** На фоне симпатического блока происходит статистически значимое снижение показателей гемовискозиметрии, характеризующих сосудисто-тромбоцитарную и коагуляционную составляющие звеньев гемостаза.

**Ключевые слова:** беременность, гемостаз, преэклампсия, спинальная анестезия.

**PLACE OF SPINAL ANESTHESIA IN A COMPLEX OF PREVENTIVE MEASURES FOR THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SEVERE PREECLAMPSIA**

**Background.** Improving the efficiency of treatment of thrombotic complications in pregnant women and mothers with severe preeclampsia.

**Methods.** The study was conducted in 59 patients with severe preeclampsia at gestational age 28–36 weeks at the Odessa Regional Perinatal Center. All pregnant women had operative delivery (urgency category 2) under spinal anesthesia 0.5 % solution of bupivacaine (omnicaine) at a dosage of 12 to 15 mg after previous infusion load 400–800 ml of crystalloids. Postoperative prevention with bemparin was carried out in 12 hrs after the operation at a dosage of 2500 IU 1 time per day. Hemostatic system was investigated by low-frequency vibration of piezoelectric hemoviscosimetry before and during cesarean section.

**Results.** During spinal anesthesia it is statistically significant ( $p < 0.05$ ) decreased the intensity of vascular-platelet hemostasis level in all study groups. These are the decrease in the intensity of the contact phase of coagulation (ICC) and the extension of the contact phase of coagulation interval (T1).

In the analysis of the indicators characterizing coagulation (second) phase of hemostasis observed statistically significant ( $p < 0.05$ ) decrease their values: ICC reduced by 19 %, CTA — by 20 %, ICD — by 25 %.

Density and the rate of fibrin clot parameters characterizing MA, IPC, ITC. The maximum amplitude (MA) represents the density of the formed clot. Against the background of sympathetic block was a statistically significant reduction ( $p < 0.05$ ) MA indicator by 20 %. However, the slowdown in fibrine formation block explains a significant decrease in IPC ( $p < 0.05$ ).

The intensity of the total coagulation (ITC) describes the density of platelet-fibrin clot structure, integrative interaction of all components involved in the formation of a clot. Statistically significant reduction ITC ( $p < 0.05$ ) during spinal anesthesia due to several changes that occur as a result of sympathetic block: reducing platelet aggregation, improve microcirculation, slowing the speed prothrombin and thrombosis formation.

**Conclusions.** Amid sympathetic block is a statistically significant decline in hemoviscosimetry characterizing vascular-platelet hemostasis and coagulation level.

**Key words:** pregnancy, hemostasis, preeclampsia, spinal anesthesia.

За даними МОЗ України, пreeклaмпсія у 2012 та 2013 рр. посідала 5-те місце у структурі материнської смертності й становила у 2012 р. — 3,1 %, а в 2013 р. — 8,6 %. Одним із провокуючих факторів розвитку пreeклaмпсії є екстрагенітальна патологія [5]. Це сприяє розширенню показань до оперативного розродження, яке підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) у 10–15 разів. Висока частота розвитку ТЕУ під час вагітності (у 5 разів частіше порівняно з невагітними) та у післяпологовому періоді роблять проблему профілактики ТЕУ у вагітних із пreeклaмпсією актуальною й соціально вагомою [1]. У генезі тромбоутворення усі ланки гемостазу: судинна стінка, клітини крові, фактори згортання — відіграють однакові за важливістю ролі. Тому вивчення їх у комплексі дає повну картину порушення. Перелік робіт, присвячених дослідженню коагулологічних властивостей крові, дуже широкий. Результати проведених досліджень свідчать про великий прогрес у цій галузі [1; 7].

Слід зазначити, що гемостаз при фізіологічній вагітності зі збільшенням терміну гестації змінюється у бік зростання потенціалу згортання крові [5]. При розвит-

ку прееклампсії зміни в системі гемостазу набувають патологічних рис, унаслідок чого частота порушень процесу згортання крові перевищує 83 %.

Розродження вагітних із прееклампсією можливе через природні пологові шляхи і шляхом операції кесаревого розтину залежно від ситуації, яка склалася (готовність пологових шляхів, загальний стан жінки, стан плода) [3; 4]. У більшості випадків виникає необхідність провести розродження, не чекаючи зрілості пологових шляхів, на тлі нестабільної гемодинаміки. Оперативне втручання підвищує ризик розвитку ТЕУ, при ксаревому розтині він утричі вищий, ніж після вагінальних пологів. Екстрений кесарів розтин збільшує ризик розвитку ТЕУ у 2–5 разів порівняно з плановим (О. М. Клігуненко, 2010). Ситуація ускладнюється вже наявним станом гіперкоагуляції, тому вибір оптимального методу знеболювання є досить актуальним. При виборі анестезіологічної допомоги у вагітних з прееклампсією необхідно враховувати, що загальна анестезія та її компоненти несприятливо впливають на систему гемостазу, причому на згортання крові діють не стільки властивості анестетика, скільки ступінь призначення або порушення симпатико-адреналової активності, тому що катехоламіни підсилюють тромбоутворення. Є. К. Ніколаєв і співавт. (1995) визначили за допомогою електрокоагулографії, що судинні ефекти спінальної анестезії, пов'язані з симпатичною блокадою, покращують реологію і капілярний кровотік, тим самим уповільнюючи протромбіназо- та тромбоутворення. Однак у літературі не трапляються дані щодо результатів гемовіскозиметрії на тлі симпатичного блоку, який виникає під час проведення спинальної анестезії у вагітних з прееклампсією [1].

**Мета** дослідження — підвищення ефективності лікування тромботичних ускладнень у вагітних і породілей з тяжкою прееклампсією.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено у 59 пацієток із тяжкою прееклампсією в терміні гестації 28–36 тиж. на базі Одеського обласного перинатального центру.

Критерії включення вагітних до дослідження:

1. Вагітні з прееклампсією тяжкого ступеня.
2. Відсутність алергічних реакцій в анамнезі.
3. Згода жінки на участь у дослідженні.
4. Відсутність спадкових або набутих порушень згортання крові.

Лікування прееклампсії проводили згідно з наказом МОЗ України № 676 від 31 грудня 2004 р.

Усі вагітні були розроджені оперативним шляхом (2-га категорія ургентності) під спінальною анестезією 0,5 % розчином бупівакаїну (омнікаїну) в дозуванні від 12 до 15 мг після попереднього інфузійного навантаження 400–800 мл кристалодів. У післяопераційному періоді профілактику ТЕУ проводили беміпарином через 12 год після закінчення операції в дозуванні 2500 МО 1 раз на добу.

Усі пацієнтки були обстежені лабораторно: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (рівень аланін- і аспартаттрансферази, білірубіну, глюкози й білка у плазмі), коагулограма (протромбіновий індекс, час рекальцифікації, фібриноген, активований частковий тромбoplastиновий час). Здійснювали запис електрокардіограми, ультразвукову діагностику.

Систему гемостазу досліджували методом низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії (НВПГ) перед операцією та під час кесаревого розтину.

Кількісні ознаки представлені значенням середнього арифметичного (М) та стандартної похибки середнього (m). Відмінності вважали статистично значущими за табличною величиною показника Стьюдента (t) і  $p < 0,05$ .

### Аналіз отриманих результатів та їх обговорення

У табл. 1 представлені показники, отримані за допомогою методу НВПГ перед оперативним втручанням та після настання симпатичного блоку у вагітних із тяжкою преєклампсією.

З отриманих результатів (див. табл. 1) видно, що під час спінальної анестезії статистично значуще ( $p < 0,05$ ) знижувалась інтенсивність судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у всіх досліджуваних групах. Про це свідчать зменшення показника ІКК і подовження Т1.

При аналізі отриманих показників, що характеризують коагуляційну (другу) фазу гемостазу, відзначено статистично значуще ( $p < 0,05$ ) зниження їх значень: ІКК зменшився на 19 %, КТА — на 20 %, ІКД — на 25 %.

Щільність і швидкість утворення фібринового згустка характеризують показники МА, ІПЗ, ІТЗ. Максимальна амплітуда відображає щільність утвореного згустка. На тлі симпатичного блоку відбувалося статистично значуще зменшення ( $p < 0,05$ ) показника МА на 20 %. Водночас уповільнення фібриноутворення при симпатичному блоці пояснює значне зниження показника ІПЗ ( $p < 0,05$ ).

Інтенсивність тотального згортання крові характеризує щільність фібрин-тромбоцитарної структури згустка, інтегративну взаємодію всіх компонентів, що

Таблиця 1

### Показники гемовіскозиметрії у вагітних із тяжкою преєклампсією на тлі симпатичного блоку, $M \pm m$ , $n=59$

| Показник  | Умови проведення дослідження |                  |
|---|------------------------------|------------------|
|   | Початковий стан              | Симпатичний блок |
| Початковий показник (A0), відн. од.                             | 166,0±5,8                    | 232,0±16,9*      |
| Амплітуда початкової фази коагуляції (A1), відн. од.            | 171,0±6,2                    | 201,0±17,2*      |
| Час контактної фази коагуляції (Т1), хв                         | 1,00±0,01                    | 1,20±0,05*       |
| Інтенсивність контактної фази коагуляції (ІКК), відн. од.       | -36,8±1,8                    | -30,0±1,6*       |
| Константа тромбінової активності (КТА), відн. од.               | 80,0±2,7                     | 64,4±2,5*        |
| Час згортання крові (Т3), хв                                    | 6,90±0,04                    | 8,2±0,1*         |
| Інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД), відн. од.            | 66,6±1,8                     | 49,8±2,8*        |
| Амплітуда полімеризації згустка (A4), відн. од.                 | 724,0±2,6                    | 727,0±26,6**     |
| Час полімеризації згустка (Т4), хв                              | 16,9±0,3                     | 18,1±0,7**       |
| Інтенсивність полімеризації згустка (ІПЗ), відн. од.            | 18,3±0,2                     | 6,2±0,1*         |
| Час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустка (Т5), хв | 31,80±0,08                   | 27,6±2,4**       |
| Максимальна щільність згустка (МА), відн. од.                   | 669,0±3,4                    | 554±11*          |
| Інтенсивність тотального згортання крові (ІТЗ), відн. од.       | 28,1±0,82                    | 24,1±0,8*        |
| Інтенсивність рефракції та лізису згустка (ІРЛЗ), %             | 4,90±0,02                    | 7,80±0,02*       |

Примітка. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p > 0,05$ .

відн. од.

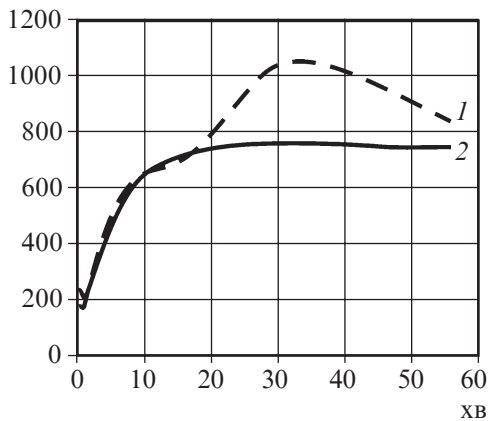


Рис. 1. Графіки гемовіскозиграфії перед операцією (1) та на тлі симпатичного блоку (2)

спостерігаються мононуклеарні інфільтрати [9], що підтверджує наявність запальної реакції [2; 8; 10]. Центральними елементами запалення є моноцити, які в активному стані секретують прозапальні медіатори: інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлини [6]. Крім того, моноцити крові та тканинні макрофаги є джерелом речовин, що безпосередньо впливають на коагуляційний потенціал крові, зокрема, адгезивних речовин: фібронектину, тромбомодуліну, протеогліканів, а також активатора плазміногену та інших біологічно активних речовин. Місцеві анестетики блокують вивільнення лейкотрієнів шляхом інгібування перекисного окиснення ліпідів, зокрема лейкотрієну В<sub>4</sub>, що утворюється в поліморфноядерних нейтрофілах і моноцитах та є потужним стимулятором їх активності. До того ж, місцеві анестетики в малих плазмових концентраціях проявляють системну протизапальну дію, гальмують надлишкову активацію поліморфноядерних гранулоцитів та їх адгезію до ендотеліальних клітин, пригнічують вивільнення гістаміну.

Операційний стрес викликає викид катехоламінів, у результаті чого відбувається порушення мікроциркуляції. Судинні ефекти спінальної анестезії, пов'язані з симпатичною блокадою, покращують реологію та капілярний кровообіг, у тому числі плацентарного кола.

Статистично значуще ( $p < 0,05$ ) підвищення показника ІРЛЗ свідчить про активацію фібринолізу, яку викликають місцеві анестетики, що потрапили у кровотік, а також медикаментозна симпатектомія.

У результаті дослідження системи гемостазу у породілей з тяжкою прееклампсією на тлі симпатичного блоку за допомогою методу НВПГ зроблено висновок про антикоагуляційну властивість спінальної анестезії. Зниження показників Т1 та ІКК свідчить про антиагрегаційну дію місцевих анестетиків. Зменшення значень КТА, ІКД, ІПЗ, ІТЗ є результатом антикоагуляційного ефекту симпатичного блоку шляхом поліпшення мікроциркуляції, обмеження стрес-індукованої гіперкоагуляції. Високі значення показника ІРЛЗ є ознакою активованого фібринолізу. Все вищеперераховане дає підставу стверджувати, що спінальна анестезія є оптимальним видом знеболювання у вагітних із тяжкою прееклампсією, яке запобігає розвитку тромбоемболічних ускладнень.

беруть участь в його утворенні. Статистично значуще зниження ІТЗ ( $p < 0,05$ ) при проведенні спінальної анестезії пояснюється низкою змін, які відбуваються у результаті симпатичного блоку: зниження агрегації тромбоцитів, поліпшення мікроциркуляції, уповільнення швидкості протромбіно- та тромбоутворення.

Внаслідок регіонарної анестезії збільшується кровообіг у нижніх кінцівках — найбільш небезпечній ділянці з точки зору тромбоутворення. Іншими словами ліквідується одна зі складових тріади Вірхова — стаз.

На рис. 1 представлені графіки гемовіскозиграфії перед операцією та на тлі симпатичного блоку.

При прееклампсії у тканині плаценти

## Висновки

1. У вагітних із тяжкою преєклампсією за допомогою методу низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії виявлено активацію процесу в усіх ланках згортання крові.
2. На тлі симпатичного блоку відбувається статистично значуще зниження показників гемовіскозиметрії, які характеризують судинно-тромбоцитарну та коагуляційну ланки гемостазу.
3. Симпатичний блок призводить до активації фібринолізу, що проявилось у підвищенні показника інтенсивності рефракції та лізису згустка.
4. Метод низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії є високо інформативним, тому що дає змогу вивчати стан кожної ланки гемостазу окремо та в їх функціональній взаємодії у реальному часі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Киселева Н. И. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования / Н. И. Киселева, С. Н. Занько, А. П. Солодков // 3-я междунар. науч.-практ. конф. Витебск, 18–20 мая 2004 г. : труды. – Витебск, 2004. – С. 197–200.
2. Кудряшова А. В. Дозовая зависимость регуляции этапов апоптоза периферических лимфоцитов трансформирующим фактором роста-бета 2 при физиологической беременности и гестозе / А. В. Кудряшова, И. А. Панова, Л. Ю. Мальгина // 4-й съезд акушеров-гинекологов России. Москва, 30 сент. – 2 окт. 2008 г. : материалы. – М., 2008. – С. 135–136.
3. Макаров О. В. Клинические аспекты преэклампсии / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Л. С. Джохадзе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 4. – С. 29–35.
4. Макаров О. В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты / О. В. Макаров, О. Н. Ткачева, Е. В. Волкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 138 с.
5. Мельников А. П. Рациональная антикоагулянтная терапия при беременности / А. П. Мельников, В. А. Петрухин, И. А. Половинкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 1. – С. 23–28.
6. Сухих Г. Т. Преэклампсия / Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.
7. Ящук А. Г. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии / А. Г. Ящук, А. Г. Масленников, И. Р. Тимершина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 17–19.
8. Cytokine production by monocytes, NK cells, and lymphocytes is different in preeclamptic patients as compared with normal pregnant women / van A. L. Nieuwenhoven, H. Moes, M. J. Hieneman [et al.] // Hypertens pregnancy. – 2008. – Vol. 27, N 3. – P. 207–224.
9. Gomez-Lopez N. Invasion of leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy / N. Gomez-Lopez, L. Guilbert, D. M. Olson // Journal of leukocyte biology. – 2010. – Vol. 88, N 4. – P. 625–633.
10. Lymphocyte subsets and preeclampsia / L. M. Balderas Pena, Vizcaino C. V. Mogana, S. Hernander Higareda [et al.] // Ginecologia y Obstetricia de Mexico. – 2008. – Vol. 76, N 6. – P. 327–335.

## REFERENCES

1. Kiseleva N.I., Zanko S.N., Solodkov A.P. *Disfunktsia endotelija: eksperimentalnye i klinicheskie issledovaniya. 3-ya mezdunar. nauchn.-prakt. konferentsia*. Trudy [Endothelial dysfunction: Experimental and Clinical Studies III International Scientific and Practical Conference], 18–20 May, 2004, Vitebsk: the works. Vitebsk, 2004, p. 197-200.
2. Kudryashova A.V., Panova I.A., Malgina L.Yu. Dose dependence of the regulation stages of apoptosis of peripheral lymphocytes transforming growth factor-beta 2 in physiological pregnancy and preeclampsia IV Congress of Obstetricians-Gynecologists Russia, 30 September. Oct 2. 2008, Moscow: Materials. Moscow, 2008, p. 135-136.

3. Makarov O.V., Volkova E.V., Dzhokhadze L.S. Clinical aspects of preeclampsia. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2011; 4: 29-35.
4. Makarov O.V., Tkachev O.N., Volkova E.V. Preeclampsia and chronic hypertension: clinical aspects. Moscow, GEOAR-Media, 2010. 138 p.
5. Melnikov A.P., Petruhin V.A., Polovinkina I.A. Rational anticoagulant therapy during pregnancy. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2010; 10 (1): 23-28.
6. Suhii G.T., Murashko L.E. Preeclampsia. Moscow. GEOTAR Media 2010. 576 p.
7. Yashchuk A.G., Maslennikov A.G., Timerschina I.R. Condition of vascular-platelet hemostasis during pregnancy: normal and pathological features. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2010; 4: 17-19.
8. Nieuwenhoven van A.L., Moes H., Hieneman M.J. et al. Cytokine production by monocytes, NK cells, and lymphocytes is different in preeclamptic patients as compared with normal pregnant women. *Hypertens pregnancy* 2008; 27 (3): 207-224.
9. Gomez-Lopez N., Guilbert L., Olson D.M. Invasion of leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy. *Journal of leukocyte biology* 2010; 88 (4): 625-633.
10. Balderas Pena L.M., Mogana Vizcaino C.V., Hernander Higareda S. et al. Lymphocyte subsets and preeclampsia. *Ginecologia y Obstetricia de Mexico* 2008; 76 (6): 327-335.

Надійшла 13.08.2014