

## ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЯ, КАК МЕТОД ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФИБРИНОЛИЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ СЕВОФЛЮРАНА, ИСПОЛЬЗУЕМОГО ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ АНЕСТЕЗИИ

© Митрофанов А.В.<sup>1,2</sup>, Красносельский К.Ю.<sup>1,2</sup>, Александрович Ю.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиническая больница № 122 им Л.Г. Соколова ФМБА РФ,

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Россия Медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Для оценки фибринолиза с помощью тромбоэластографии были обследованы 64 пациента. Они были разделены на 4 группы в зависимости от применяемого препарата для поддержания анестезии. Тромбоэластография была проведена до и после операции. В группе с поддержанием анестезии севофлюраном с концентрацией 1 МАК наблюдалась значимая активация фибринолиза, в отличие от трех других групп.

**Ключевые слова:** тромбоэластография, севофлюран, пропофол, фибринолиз, операция.

## THROMBOELASTOGRAPHY, AS A METHOD OF INTRAOPERATIVE DIAGNOSIS OF CHANGES IN FIBRINOLYSIS ACTIVITY, DEPENDING ON THE CONCENTRATION OF SEVOFLURANE USED TO MAINTAIN ANESTHESIA

© Mitrofanov A.V.<sup>1,2</sup>, Crasnoselsky C.Y.<sup>1,2</sup>, Alexandrovich Y.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Hospital № 122 them. L. G. Sokolov of FMBA RF, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

**Resume.** To assess the fibrinolysis by thromboelastography 64 patients had examined. They were divided into 4 groups depending on the drug used to maintain anesthesia. Thromboelastography was performed before and after surgery. In the group which used to maintain anesthesia with sevoflurane in a concentration of 1 MAK was a significant activation of fibrinolysis, unlike the other three groups.

**Key words:** thromboelastography, sevoflurane, propofol, fibrinolysis, operation

### ВСТУПЛЕНИЕ

Прогресс анестезиологии связан с появлением новых лекарственных препаратов, методов диагностики, параметров оценки состояния пациента, которые совершенствуют работу врача-анестезиолога. Все это в итоге преследует одну цель: сделать анестезию для пациента максимально эффективной и безопасной. И сегодня мы имеем широкий спектр препаратов, выбор которых может диктоваться теми или иными особенностями пациента или операции. Однако развитие подразумевает наличие и негативной стороны: далеко не все возможные влияния новых препаратов на организм становятся известны сразу. Многие эффекты лекарств остаются неизученными, что значительно затрудняет не только ведение анестезии, но и дальнейшее лечение пациента.

Ингаляционные анестетики были введены в анестезиологическую практику более 100 лет назад, однако относительно недавно стали появляться работы [1–6], характеризующие их влияние на систему гемостаза. В 1971 году I. Ueda показал, что ингаляционные анестети-

ки снижают аденозиндифосфат-индуцированную агрегацию тромбоцитов в крови собак [1]. Далее, [2], изучая действие закиси азота и изофлюрана на аденозиндифосфат и коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов, показали их значительное ингибирование АДФ-индуцированной агрегации. Спустя 10 лет [3] доказали путем сравнения, что галотан и севофлюран обладают значительным эффектом подавления функции тромбоцитов, в то время как изофлюран лишен такого эффекта. Отмечается, что севофлюран обладает сильным антиагрегационным эффектом даже в субанестезических концентрациях. Данное негативное воздействие севофлюрана было так же подтверждено в одном исследовании [4]. В 2005 году [5] показано, что наблюдается уменьшение агрегационной способности тромбоцитов при индукции в анестезию севофлюраном уже через 15 мин после начала применения анестетика и сохраняется более часа после операции. Вдыхание низкой дозы севофлюрана (<1 объемного процента выдыхаемой смеси) ингибирует агонист-индуциро-

ванное гранулоцит-тромбоцитарное взаимодействие в течение 24 часов после введения [6]. Было показано, что севофлюран подавляет агрегационную активность тромбоцитов в пробирке и уменьшает количество GPIIb/IIIa, CD62P и PAR тромбоцитов [7]. Кроме того, продемонстрировано снижение активации GPIIb/IIIa при использовании севофлюрана [8].

В официальной инструкции к севофлюрану отсутствуют упоминания о его негативном влиянии на систему гемостаза. Это может привести к интраоперационным осложнениям у заведомо скомпрометированных пациентов.

На фоне широкого использования в настоящее время ингаляционных анестетиков приведенные исследования ставят задачи о необходимости решения вопроса о безопасности анестезии для пациента в интра- и послеоперационном периодах.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 64 пациента, которые были разделены на 4 группы в зависимости от выбранного для поддержания анестезии препарата. По возрасту, массе тела, продолжительности операции и методике проведения анестезии пациенты групп статистически значимо не отличались. Во время операции переливание СЗП и других компонентов крови не проводилось. Прием антиагрегантов и антикоагулянтов прекращался за 5 дней до операции. В соответствии с анамнезом и состоянием на момент операции пациенты были отнесены к II и III группам по ASA.

Введение препаратов для анестезии (миорелаксантов, опиоидов, гипнотиков) проводилось по целевой концентрации. Расчет концентрации препаратов, вводимых внутривенно, производился при помощи фармакологических моделей на основе программы TIVAManager [10–13]. Целевая концентрация ингаляционного анестетика измерялась по показаниям газоанализатора на выдохе. Соответствие гипнотического компонента контролировалось ЭЭГ. Для этого регистрировался ряд показателей: нативная ЭЭГ, спектральная мощность (электроэнцефалограф «МИЦАР-БОС, Россия»).

Исследование гемостаза пациентов в до- и послеоперационном периоде проводилось на тромбоэластографе АРП-01М «Меднорд». Забор крови осуществлялся из периферической вены без жгута, после чего кюветка с кровью сразу помещалась в прибор. Производились два забора крови для каждого пациента: до индукции в анестезию и после пробуждения пациента.

Таблица 1

### Сравнительная характеристика исходных данных пациентов

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Количество	16	16	16	16
Возраст, лет	66 (59–75)	60 (53–62)	58,5 (47,5–65,5)	61 (53,5–67,5)
Длительность анестезии, мин	165 (145–220)	165 (120–240)	245 (180–320)	190 (130–375)

Характеристикой фибринолиза является интенсивность ретракции и лизиса сгустка, вычисляемая по формуле  $ИРЛС = (A5 - A6) / A5 \times 100\%$  [9].

ИРЛС определяется в процентах, на которые уменьшилась величина амплитуды сгустка в течение 10 минут после достижения A5. A5 — максимальная плотность сгустка, фибрин-тромбоцитарная константа крови, отражающая агрегатное состояние крови в заключительном, стабилизационном этапе тромбообразования, при завершении гемостаза и образовании ковалентных связей под действием XIII ф, характеризует структурные реологические свойства сгустка: вязкость, плотность, пластичность. A6 — амплитуда в момент времени  $t6 = t5 + 10$  мин, где  $t5$  момент времени при достижении A5.

Статистическую обработку полученных данных выполняли на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ для статистического анализа STATISTICA v. 8.0 (StatSoft, 2007).

В первую группу вошли 16 пациентов, которым в качестве препарата для поддержания анестезии был выбран пропофол с целевой концентрацией 3,0–3,3 мкг/мл и газовой смесью кислород-воздух в соотношении 1:1. Во вторую 16 пациентам — пропофол с целевой концентрацией 1,5–1,8 мкг/мл и газовой смесью кислород-закись азота в соотношении 1:1. В третьей группе (16 пациентов) использовался для поддержания анестезии севофлюран с концентрацией на выдохе 0,7 МАК (2 МАКАway) и газовой смесью кислород-воздух в соотношении 1:1. В четвертой группе 16 пациентам применялся севофлюран с концентрацией на выдохе 1 МАК и газовой смесью кислород-воздух в соотношении 1:1.

При герниопластике и холецистэктомии использовался эндотрахеальный наркоз. При инвазивных абдоминальных операциях (гемиколэктомия) применялась сочетанная анестезия.

Таблица 2

## Перечень проведенных операций

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Холецист-эктомия	6	7	2	6
Гемикол-эктомия	6	5	8	6
Герниопластика	4	4	6	4

Премедикация на операционном столе включала внутривенное введение атропина в дозе 0,01 мг/кг. Индукция в анестезию в первой и второй группе осуществлялась пропофолом в концентрации 2–3 мг/кг, в третьей и четвертой севофлюраном 6–8 об.%. В качестве миорелаксанта при интубации трахеи использовался рокурония бромид в дозе 0,6–0,8 мг/кг. Интубация проводилась в условиях тотальной миорелаксации, с последующим переводом на ИВЛ аппаратом фирмы DRAGER. Параметры вентиляции: ДО=6–7мл/кг, МОД рассчитывали в соответствии с показателями капнографа ( $ETpCO_2 = 36–42$  мм рт. ст.). Отметим, что общий поток газовых смесей составлял во всех группах от 0,8 до 1,6 л/мин. Кроме того, использовались ПДКВ 0 мм. вод. ст., а соотношение вдох: выдох 1:2. Интубацию выполняли эндотрахеальной трубкой низкого давления (давление в манжете 30–35 мм вод. ст., контроль Endotest, Rusch, Germany). При сочетанной анестезии целевая концентрация фентанила составляла 1,3–1,6 нг/мл. Для эпидурального блока (уровень Th7–Th9) использовался 0,3% ропивакаин с адреналином в дозе 2 мкг/мл и вводился со скоростью 5–10 мл час. При общей анестезии поддерживающая концентрация фентанила составляла 2,0–2,1 нг/мл. Рокурония бромид вводился болюсно для достижения целевой концентрации не ниже 1 мкг/мл.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из таблицы 3, у пациентов первой, второй и третьей группы изменения фибринолиза после операции статистически не значимы, показатели остаются в пределах нормы. Однако в четвертой группе наблюдается статистически значимое увеличение параметра ИРЛС.

Активация фибринолиза в послеоперационном периоде может вызвать нестабильность тромба с очень ранним его лизисом. Это в последствии может привести к непрогнозируемым кровотечениям в раннем послеоперационном периоде.

Таблица 3

## Сравнение фибринолитической активности пациентов до и после операции

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ИРЛС до операции, %	1 (0,16–1)	0,1 (–0,2–1,4)	0,6 (0,3–4,8)	2,1 (0,5–3,3)
ИРЛС после операции, %	0,8 (0,5–2,6)	0,5 (–0,1–1,5)	0,9 (0,7–2,7)	8,6 (2,4–16)
	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,05

## ВЫВОД

Использование севофлюрана в концентрации 1 МАК достоверно повышает активность фибринолиза после операции в отличие от других видов поддержания анестезии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Issaku Ueda. The effects of volatile general anesthetics on adenosine diphosphate-induced platelet aggregation. *Anesthesiology* 1971; 34: 405–408.
2. Fauss B.G., Meadows J.C., Bruni C.Y., Qureshi G.D. The in vitro and in vivo effects of isoflurane and nitrous oxide on platelet aggregation. *Anesth Analg* 1986; 65:1170–1174.
3. Hideo Hirakata, M.D.; Fumitaka Ushikubi, M.D., PhD; Hiroshi Toda, MD; Kumi Nakamura, MD; Satoko Sai, MD. Sevoflurane Inhibits Human Platelet Aggregation and Thromboxane A2Formation, Possibly by Suppression of Cyclooxygenase Activity. *Anesthesiology* December 1996, Vol.85, 1447–1453.
4. Dogan I.V., Ovali E., Eti Z. et al. The in vitro effects of isoflurane, sevoflurane, and propofol on platelet aggregation. *Anesth Analg*. 1999;88:432–436.
5. Nesrin Bozdogan, Halit Madenoglu, Kudret Dogru, Karamehmet Yildiz, Mustafa S., Kotanoglu, Mustafa Cetin and Adem Boyaci. Effects of Isoflurane, Sevoflurane, and Desflurane on Platelet Function: A Prospective, Randomized, Single-Blind, In Vivo Study. *Journal Current therapeutic research* 2005; vol. 66 (4): 375–384.
6. Johannes Wacker, Eliana Lucchinetti, Marina Jamnicki, Jose' Aguirre, Luc Ha'rtter, Marius Keel, Michael Zaugg. Delayed Inhibition of Agonist-Induced Granulocyte-Platelet Aggregation After Low-Dose Sevoflurane Inhalation in Humans. *Journal ANESTHESIA & ANALGESIA* 2008; Vol. 106, No. 6: 1749–1758.
7. Koichi Yuki, Weiming Bu, Motomu Shimaoka, Roderic Eckenhoff. Volatile Anesthetics, Not intravenous Anesthetic Propofol Bind to and Attenuate the Activation of Platelet Receptor Integrin  $\alpha IIb\beta 3$ . *Journal Open access* 2013; vol. 8 (4): 1–10.
8. Hua Liang, Cheng Xiang Yang, Bin Zhang, Zhen Long Zhao, Ji Ying Zhong, Xian Jie Wen. Sevoflurane attenuates platelets activation of patients undergoing lung cancer surgery and suppresses platelets-induced invasion of lung cancer cells. *Journal of Clinical Anesthesia* 2016; 35: 304–312.
9. Техническое описание и руководство по эксплуатации аппаратно-программного комплекса для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови АРП –01М «МЕДНОРД» 2012.

10. Красносельский К.Ю., Сальников В.Г., Ширинбеков Н.Р., Александрович Ю.С. Комплекс для управления анестезией. Номер патента 2011136573/14(054428) от 26.08.2011.
11. Ширинбеков Н.Р., Сальников В.Г., Александрович Ю.С., Красносельский К.Ю. Программа для ЭВМ TIVAManagerPro. Свидетельство о государственной регистрации программы № 2009615540. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 6 октября 2009 г.
12. Красносельский К.Ю., Первозников О.В., Сальников В.Г., Ширинбеков Н.Р., Александрович Ю.С. Влияние цитофлавина при общей анестезии на сердечно-сосудистую систему и мощность теплообразования. Эфферентная терапия 2011; том 17, № 3, 61–63.
13. Красносельский К.Ю., Сальников В.Г., Ширинбеков Н.Р., Александрович Ю.С., Алиев И.Ш. Расчет плазменных концентраций препарата для анестезии на основе фармакологических моделей. Эфферентная терапия 2011; том 17, № 3, 63–66.