

6. Barr S. J., Collier C. L., Applegate R. L. et al. Comparison of pulse hemoglobin to arterial blood gas hemoglobin during major surgical procedures. In: Proceedings of the 2010 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists. A1151.
7. Berkow L., Rotolo S., Mirski E. Continuous and noninvasive hemoglobin monitoring during complex spine surgery. In: Society for Technology in Anesthesia. Annual Meeting. 2011.
8. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstetr. Gynaecol. 2000; 14 (1): 1—18.
9. Braveman F. R. Obstetric and gynecologic anesthesia. In: The Requisites in anesthesiology. St Louis: Mosby; 2006. 164.
10. Cappemini Report, 2009: Using noninvasive pulse CO-oximetry to help improve patient safety, reduce costs, and increase hospital revenues.
11. Causey M. W., Miller S., Foster A. et al. Validation of noninvasive hemoglobin measurements using the Masimo Radical-7 SpHb station. Am. J. Surg. 2011; 201 (5):590—596.
12. Chelmon D. Postpartum haemorrhage: prevention. Clin. Evid. (Online) 2008; 15. pii: 1410.
13. Ehrenfeld J. M., Heneman J. P., Sandberg W. S. Impact of continuous and noninvasive hemoglobin monitoring on intraoperative blood transfusions American Society of Anesthesiologists. 2010. LB05
14. Engels P. T., Romanovsky A., Bagshaw S. M. Noninvasive hemoglobin monitoring in trauma patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 183: A5851.
15. Frasca D., Dahyot-Fizelier C., Catherine K. et al. Accuracy of a continuous noninvasive hemoglobin monitor in intensive care unit patients. Crit. Care Med. 2011.
16. Gölsenleuchter M., Kees M. G., Hilpert J. et al. Accuracy of continuous and noninvasive total hemoglobin measurement using multi-wavelength pulse-oximetry in ICU patients. Eur. J. Anaesthesiol. 2011; Abstr. 308.
17. Ishida C., Shiraishi Y., Mimuro S. et al. Accuracy of a noninvasive measurement of hemoglobin via pulse CO-oximetry in Japanese population. Eur. J. Anaesthesiol. 2011. Abstr. 1611.
18. Knight M., Callaghan W. M., Berg C. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. BMC Pregnancy Childbirth 2009; 9: 55.
19. Knutson C., Della-Giustina C., Tomich C. et al. Does a portable, non-invasive hemoglobin monitor effectively correlate with venous blood levels? Ann. Emerg. Med. 2010; 56 (3).
20. Macknet M. R., Allard M., Applegate R. L., Rook J. The accuracy of noninvasive and continuous total hemoglobin measurement by pulse CO-oximetry in human subjects undergoing hemodilution. Anesth. Analg. 2010; 111: 1424—1426.
21. Miller R. D., Ward T. A., Shiboski S. C., Cohen N. H. A comparison of three methods of hemoglobin monitoring in patients undergoing spine surgery. Anesth. Analg. 2011; 112: 858—863.
22. Muntz D., Brady K., Strouse J. Noninvasive measurement of hemoglobin concentration in children with chronic anemia. In: Proceedings of the American Society of Pediatric Hematology Oncology. Annual Meeting. 2011.
23. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top guideline N 52. Prevention and management of postpartum haemorrhage.
24. Saving women's lives: evidence-based recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage. Bull. Wld Hlth Org. 2007; 85 (4).
25. Strouse J., Muntz D., Brady K. Noninvasive measurement of hemoglobin concentration in children with sickle cell disease. In: Proceedings of the American Society of Pediatric Hematology Oncology. Annual Meeting. 2011.
26. Vos J. J., Scheeren T. W. L., Struys M. M. R. F., Hendriks H. G. D. Continuous noninvasive measurement of total hemoglobin concentration during major liver resection by pulse CO-oximetry. Eur. J. Anaesthesiol. 2011; Abstr. 1712.

Поступила 05.07.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 617-089.5-032:611.829[.83]:618.5-089.888.61]-07

**А.В. Бурлев, В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова, С.В. Сокологорский, Е.М. Шифман**

### **АНГИОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА В СПИННО-МОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ СПИНАЛЬНО-ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ПЛАНОВОЙ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ**

*Отделение анестезиологии-реанимации ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва; РУДН, ФПК МР, Москва*

*В настоящем обсервационном, проспективном, стратификационном исследовании изучено содержание растворимых ангиогенных факторов роста в спинномозговой жидкости и сыворотке крови у 33 беременных в возрасте от 21 года до 37 лет (30,9 ± 6,2 года) перед проведением спинально-эпидуральной анестезии операции кесарева сечения. Все пациентки без соматической патологии были разделены на 2 группы — контрольную и основную. В 1-ю, контрольную, группу были включены 12 беременных, у которых основным показанием для операции кесарева сечения явилась миопия высокой степени. Во 2-ю, основную, группу была включена 21 беременная. Эта группа была разделена на 2 подгруппы: группа 2а — с эукинетическим типом гемодинамики (12 пациенток), группа 2б — с гиперкинетическим типом гемодинамики и умеренной гипоксемией (9 пациенток). Показанием для проведения плановой операции кесарева сечения у больных 2-й группы явились рубец на матке и/или патология костей таза. Анализ содержания ангиогенных факторов роста в спинномозговой жидкости выявил для СЭФР-А, рСЭФР Р1, ангиопоэтина-1, ангиопоэтина-2 достоверные отличия в группе 2б беременных по сравнению с группой 2а. Результаты содержания ангиогенных факторов роста в спинномозговой жидкости свидетельствуют о скрытой внутримозговой гипоксии и использованы для ее оценки перед проведением анестезиологического пособия и связи с состоянием гемодинамики и наличием системной гипоксемии.*

**Ключевые слова:** *спинномозговая жидкость, ангиогенные факторы роста, анестезия, типы гемодинамики, кесарево сечение*

### **ANGIOGENIC GROWTH FACTORS IN THE CERESBROPINAL LIQUID OF PREGNANT WOMEN DURING PLANNED CESAREAN SECTION UNDER COMBINED SPINAL - EPIDURAL ANAESTHESIA**

*Burlev A. V., Burlev V. A., Ilyasova N. A., Sokologorsky S.V., Shifman E. M.*

*The content of soluble angiogenic growth factors in cerebrospinal liquid and blood serum in 33 pregnant women aged from 21 to 37 years (30.9±6.2 years) before spinal - epidural anaesthesia during Cesarean section was studied in*

*observative, prospective, stratificative research. All patients without somatic pathology were divided into 2 groups — control and main. 12 pregnant women with high degree myopia as a main indication for Cesarean section were included in the 1st control group. 21 pregnant women were included in the 2nd main group. This group was divided into 2 subgroups: group 2a — with eukinetic haemodynamics type (12 patients), group 2b — with hyperkinetic haemodynamics type and moderate hypoxemia (9 patients). The indications for planned Cesarean section in patients of the 2nd group were uterine scar and/or pelvis bones pathology. The analysis of angiogenic growth factors content in cerebrospinal liquid revealed differences between group 2b and group 2a. Results of angiogenic growth factors content in cerebrospinal liquid testify hidden intracerebral hypoxemia and can be used for its assessment before anaesthesia and for the testifying of the haemodynamics status and system hypoxemia relationship.*

**Key words:** *cerebrospinal liquid, angiogenic of growth factors, anaesthesia, haemodynamics types, Cesarean section*

**Введение.** За последние два 10-летия регионарная анестезия прочно заняла позицию "золотого стандарта" в акушерской анестезиологии. В нашем исследовании [1] было показано, что встречаемость и тяжесть артериальной гипотонии и брадикардии при проведении комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (КСЭА) операции кесарева сечения не превышает таковые при спинальной анестезии. Однако особенности гемодинамики и их типы могут оказывать влияние на течение анестезии, в то время как патогенетические механизмы этих процессов недостаточно изучены и не снимают вероятности осложнений, возникающих на фоне изменения гематоэнцефалогрического барьера (ГЭБ) у беременных. К числу методов, обеспечивающих контроль над повреждением головного и спинного мозга, может быть исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) до введения анестетиков.

СМЖ, или цереброспинальная жидкость, постоянно циркулирует в желудочках головного мозга, ликворопроводящих путях, субарахноидальном (подпаутинном) пространстве головного и спинного мозга. Распределение биомаркеров цереброспинальной жидкости вдоль спинномозгового канала у беременных остается недостаточно изученной из-за ограниченного канала у беременных остается недостаточно изученной из-за ограниченного доступа к желудочкам головного мозга и получению из них образцов ликвора [2—4]. При проведении регионарных методик анестезии операции кесарева сечения появляется возможность получения образцов ликвора из люмбальной порции спинномозгового канала до введения местного анестетика, что позволяет проводить оценку содержания в них различных веществ.

Множество специфических мозговых белков, продуцируемых непосредственно паренхимой головного мозга, далее транспортируется через эпендиму и цереброспинальную жидкость и спинномозговой канал. Часть попадает в ликвор из плазмы крови. Движение молекул через ГЭБ и гематоликворный барьер зависит от концентрационного градиента и потока [5]. Непосредственная концентрация специфических мозговых протеинов в цереброспинальной жидкости вдоль спинномозгового канала зависит также от источника их происхождения: клетки головного мозга (нейроны, глиальные клетки) или лептоменингеальные клетки [6].

Исследования последних лет показывают, что растворимые тирозинкиназные ангиогенные факторы роста непосредственно участвуют в патогенезе преэклампсии [7]. Большая роль этих веществ отводится также в генезе когнитивных расстройств [8].

Одним из наиболее значимых и изученных факторов стимуляции ангиогенеза является сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР), а также его рецепторы, ответственные не только за увеличение сосудистой проницаемости, эндотелиальное "отпочкование", поддержку, дифференцировку и моделирование, но и за клеточную

пролиферацию, миграцию, эндотелиальную "сборку" и формирование просвета нового сосуда [9, 10].

Ангиопоэтины вовлекаются в систему ангиогенеза на этапе, когда новые кровеносные сосуды начинают развиваться от уже ранее сформированных сосудов. Ангиопоэтин-1 регулирует сосудистую дифференцировку путем воздействия на фиксированные перициты и осуществляет их стабилизацию [11—13]. Ангиопоэтин-2 является естественным ингибитором ангиопоэтина-1 и ослабляет фиксацию перицитов, в то же время он стимулирует ангиогенез в присутствии СЭФР [14]. Во время беременности ангиопоэтин-1 и 2 экспрессируются в синцитиотрофобласте плаценты [15, 16]. Ангиопоэтины осуществляют свое воздействие через тирозинкиназные рецепторы Tie-1 и Tie-2, которые преобладающе экспрессируются в эндотелиальных клетках сосудов [17, 18]. Ангиогенные факторы роста связаны с ангиобалансом (про- и антиангиогенные факторы) и, следовательно, могут быть потенциально использованы как прогностические биомаркеры для оценки различных состояний в анестезиологии и акушерстве.

Целью данного обсервационного, проспективного, стратификационного исследования явилось изучение содержания растворимых ангиогенных факторов роста в спинномозговой жидкости и сыворотке крови беременных перед проведением КСЭА операции кесарева сечения для выявления скрытых изменений ГЭБ.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 33 беременные, родоразрешенные путем кесарева сечения. Все пациентки были разделены на 2 группы. В 1-ю, контрольную, группу были включены 12 беременных без акушерской патологии, у которых основным показанием для выполнения операции кесарева сечения явилась миопия высокой степени. Во 2-ю, основную, группу была включена 21 беременная без соматической патологии.

В зависимости от типа гемодинамики во 2-й группе выделено две подгруппы: подгруппа 2а с эукинетическим типом гемодинамики (12 пациенток), подгруппа 2б с гиперкинетическим (9 пациенток). Тип гемодинамики определялся накануне операции в зависимости от сердечного индекса (СИ): гиперкинетический СИ 4,6—5,8 л/мин/м<sup>2</sup>, эукинетический СИ 3,3—4,5 л/мин/м<sup>2</sup>, гипокинетический СИ 2,8—3,2 л/мин/м<sup>2</sup> [19, 20].

Пациентки были осмотрены анестезиологом накануне операции и соответствовали 1—2-му классу по ASA (American Society of Anesthesiologists). Все беременные дали письменные информированные согласия на проведение анестезии. Пациентки направлялись в операционную от 7 ч 30 мин до 11 ч. Всем пациенткам была проведена КСЭА.

После укладки на операционный стол с 15° наклоном влево подключался стандартный мониторинг, включающий ЭКГ, неинвазивное измерение АД, пульсоксиметрию. До операции пациентки получали 300 мл внутривенно сбалансированного изотонического электролитного раствора. После инфильтрации кожи 2% раствором ледокаина эпидуральное пространство пунктировали иглой Туохи размером 18 G и идентифицировали методом "утраты сопротивления" в промежутке L<sub>II</sub>—L<sub>III</sub> или L<sub>III</sub>—L<sub>IV</sub>. С использованием техники "игла через иглу" спинальной иглой карандашного типа размером 27 G пунктировали субарахноидальное пространство и вводили 2 ± 0,2 мл 0,5% бупивакаина. Эпидуральный катетер заводился на 3 см краниально. Уровень сенсорного блока достигал Th<sub>IV</sub> и оценивался холодовой чувствительностью и чувствительностью по отношению к булавочному

#### **Информация для контакта.**

Бурлев Алексей Владимирович — врач отд-ния анестезиологии-реаниматологии ФГБУ НЦАГиП, каф. анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: a\_bourlev@mail.ru

Таблица 1

**Параметры гемодинамики в зависимости от типа кровообращения ( $M \pm SE$ )**

Параметр гемодинамики	1-я группа (n = 12)	2-я группа (n = 21)	
		подгруппа 2а (n = 12)	подгруппа 2б (n = 9)
САД, мм рт. ст.	118,3 ± 3,6	119 ± 3,7	124,9 ± 3,2
ДАД, мм рт. ст.	78,3 ± 2,23	80 ± 2,7	88,1 ± 2,48
ЧСС в 1 мин	81,7 ± 3,41	81 ± 3,5	99 ± 4,4
СрАД, мм рт. ст.	91,7 ± 2,37	94,4 ± 3,15	100,8 ± 4,61
УИ, мл/м <sup>2</sup>	43,9 ± 3,41	42 ± 3,5	55,6 ± 3,04
СИ, л/мин	3,6 ± 0,2	3,45 ± 0,18	4,9 ± 0,14
ОПСС, дин · см <sup>-5</sup> · с <sup>-1</sup>	1151 ± 72,2	1179 ± 76,4	962 ± 126,8

Примечание. Расчет статистической значимости различий между группами осуществлялся по Манна—Уитни — здесь и в табл. 3, 4;  $p < 0,05$  между 1-й и подгруппами 2а и 2б.

на парциального давления кислорода в подгруппе 2б были достоверны ниже, чем в группах 1а и контрольной (табл. 2). Указанные значения парциального давления кислорода в подгруппе 2б не отличались от доверительного интервала нормативных значений этого показателя в контрольной группе. Аналогичные изменения в исследуемых группах наблюдались для показателя  $СаО_2$  (см. табл. 2). Другие значения газового состава капиллярной крови, представленные в табл. 2, между группами достоверных отличий не имели.

*Описание содержания растворимых форм ангиогенных факторов роста в СМЖ и сыворотке крови.* Достоверных отличий в содержании ангиогенных факторов роста в сыворотке крови между изученными группами не установлено.

Как следует из результатов, приведенных в табл. 3, наименьшее значение концентрации СЭФР-А в СМЖ установлено для контрольной группы и подгруппы 2а. Содержание СЭФРА-А в группах с эукинетическим типом гемодинамики как в контрольной группе, так и в основной (подгруппа 2а) достоверно не различалось. В подгруппе 2б концентрация СЭФР-А была достоверно выше, чем в группах с эукинетическим типом гемодинамики. Этот показатель был в 7,83 раза выше по отношению к контрольной группе и в 7,28 раза больше по отношению к подгруппе 2а (см. табл. 3). Наблюдалось повышение содержания в подгруппе 2б по отношению к контрольной группе в 1,59 раза, а по отношению к подгруппе 2а в 1,5 раза. Соотношение между лигандом (СЭФР-А) и его растворимым рецептором 1-го типа (СЭФР-А/рСЭФР Р1) было

Таблица 2

**Параметры КОС и газов крови в зависимости от типа гемодинамики ( $M \pm SE$ )**

Параметр КОС и газов крови	1-я группа (n = 12), 1	2-я группа (n = 21)		P
		подгруппа 2-а (n = 12), 2	подгруппа 2б (n = 9), 3	
$pO_2$ , мм рт. ст.	93,5 ± 8,7	89,3 ± 4,5	78,9 ± 3,9	1,2—3 < 0,05
$СаО_2$ , %	98,8 ± 0,6	97,1 ± 0,4	94,2 ± 0,3	1,2—3 < 0,05
$pCO_2$ , мм рт. ст.	34,9 ± 2,3	33,3 ± 1,1	35,6 ± 1,7	> 0,05
pH	7,34 ± 0,08	7,41 ± 0,03	7,39 ± 0,04	> 0,05
$HCO_3$ , ммоль/л	21,8 ± 0,5	24,2 ± 0,3	23,6 ± 0,6	> 0,05
SBC, ммоль/л	23,1 ± 0,7	21,5 ± 0,3	22,4 ± 0,6	> 0,05
ABE(-), ммоль/л	2,9 ± 0,4	2,3 ± 0,5	2,4 ± 0,4	> 0,05

ую. При необходимости добавлялось эпидуральное введение 0,75% раствора ропивакаина до достижения сенсорного блока уровня  $Th_{IV}$ . Интраоперационно все пациентки находились на спонтанном дыхании без инсуффляции кислорода. Послеоперационное обезболивание включало эпидуральное введение 10 мл 0,2% раствора ропивакаина непосредственно после операции и каждые 6 ч до достижения 24 ч послеоперационного периода.

После отделения плаценты пациентки получали 10 ЕД окситоцина путем медленной внутривенной инфузии. Оценка новорожденных проводилась по шкале Апгар. Баллы записывались на 1-й и 5-й минутах.

Кровь для исследования растворимых ангиогенных факторов роста получали в стандартных условиях из кубитальной вены непосредственно перед началом анестезии.

Определение кислотно-основного состояния (КОС) и газов крови проводили на анализаторе ABL5 фирмы "Радиометр" (Дания) в соответствии с требованиями производителя. Забор капиллярной крови осуществлялся перед началом анестезии в специальные капилляры, прилагаемые к прибору.

Получение СМЖ осуществлялось после пункции субарханоидального пространства путем самоистечения из створа иглы в стерильную полипропиленовую пробирку до объема, необходимого для проведения иммуноферментного анализа.

Анализ содержания СЭФР-А (VEGF-A, пг/мл), первого растворимого рецептора к СЭФР-Ф (рСЭФР 31, sVEGF R1, пг/мл), второго растворимого рецептора к СЭФР-Ф (рСЭФР 31, sVEGF R2, пг/мл), ангиопоэтина-1 (Ang-1, пг/мл), ангиопоэтина-2 (Ang-2, пг/мл) в СМЖ и сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментного анализа с применением стандартных наборов ("R&D Systems", США). Образцы СМЖ центрифугировались при 3000 об/мин в течение 15 мин. Надосадок, не содержащий клеток, замораживался при -80°C и сохранялся до момента исследования. Хранение образцов сыворотки крови и СМЖ, постановка реакций методом ИФА и расчет результатов осуществляли в стандартных условиях и согласно рекомендациям производителя. Постановка реакций и учет результатов проводился проф. В. А. Бурлевым и Н. А. Ильясковой.

Статистический анализ результатов выполняли с помощью статистической компьютерной программы PASW Statistics 18. Достоверность различий полученных результатов проверялась с использованием непараметрического анализа Манна—Уитни,  $\chi^2$ , ANOVA. Для коррелирования переменных применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмана. Результаты исследования представлены как средние ± стандартная ошибка либо стандартное отклонение ( $M \pm SE/SD$ ). ROC-анализ (receiver operator characteristic curve, ROC-curve) проводили в соответствии с рекомендациями к пакету программ PASW Statistics 18. Различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** *Описание обследованных пациенток.* Под наблюдением находились 33 беременные в возрасте от 21 года до 37 лет (30,9 ± 6,2 года) со средним сроком гестации 38,06 ± 1,74 нед. Паритет родов при этом составил 2,7 ± 1,88. У 12 беременных 1-й группы и 12 женщин подгруппы 2а наблюдался эукинетический тип гемодинамики. У 9 беременных подгруппы 2б регистрировался гиперкинетический тип. Гипокинетический тип не был установлен ни у одной беременной. Параметры гемодинамики в зависимости от типа кровообращения представлены в табл. 1.

Средняя продолжительность операции в исследуемых группах составила 53,08 ± 14,44 мин. Интервал между проведением идентификации эпидурального пространства, спинномозговой продукцией и разрезом кожи в среднем составил 14,14 ± 4,97 мин. Суммарная кровопотеря, измеренная гравиметрическим методом, в среднем составила 687,6 ± 198,79 мл. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар в исследуемых группах составила на 1-й минуте 7,7 ± 0,92 балла, на 5-й минуте 8,6 ± 0,67 балла ( $p > 0,05$ ).

*Описание параметров КОС и газов крови в зависимости от типа гемодинамики.* Значения уров-

Содержание СЭФР-А и растворимых рецепторов к СЭФР (рСЭФР P1 и рСЭФР P2) в спинномозговой жидкости беременных перед проведением КСЭА плановой операции кесарева сечения ( $M \pm SD$ )

Показатель	1-я группа (n = 12), 1	2-я группа (n = 21)		p
		подгруппа 2-а (n = 12), 2	подгруппа 2б (n = 9), 3	
СЭФР-А, пг/мл	1,57 ± 0,07	1,69 ± 0,09	12,3 ± 0,1	1,2—3 < 0,05
рСЭФР P1, пг/мл	28,4 ± 2,17	30,1 ± 2,04	45,2 ± 2,14	1,2—3 < 0,05
СЭФР-А/рСЭФР P1	0,06 ± 0,03	0,06 ± 0,04	0,27 ± 0,04	1,2—3 < 0,05
рСЭФР P2, пг/мл	1391,87 ± 107,3	1431,67 ± 117,1	1524,7 ± 117,1	> 0,05

достоверно выше в подгруппе 2б по сравнению с группами (контрольной и подгруппы 2а) эукинетического типа (см. табл. 3). Это соотношение в 4,5 раза было больше в подгруппе 2б по отношению к контрольной группе и подгруппе 2а. Достоверных отличий концентрации рСЭФР P2 в зависимости от типа гемодинамики в исследованных группах не установлено (см. табл. 3).

В табл. 4 представлено содержание ангиопозитинов — 1-го и 2-го типов. Наблюдалось достоверное снижение концентрации ангиопозитина-1 в подгруппе 2б по сравнению с группами эукинетического типа гемодинамики (контрольной и подгруппы 2а) в 1,4 раза. Аналогичные изменения наблюдались и для ангиопозитина-2 со снижением в 1,5 раза. Однако соотношение между ангиопозитинами (ангиопозитин-1/ангиопозитин-2) в исследуемых группах оставалось неизменным (см. табл. 4).

*Описание ROC-анализа.* Коррелирование переменных с использованием коэффициента Спирмана показало, что между  $pO_2$  крови и содержанием в цереброспинальной жидкости СЭФР-А имеется положительная высокая достоверная корреляция ( $r = 0,831$ ;  $p < 0,0002$ ). Эти результаты позволили провести ROC-анализ для оценки адекватности выбранной модели значимости некоторых отличий, а именно  $pO_2$  крови и содержания в цереброспинальной жидкости ангиогенных факторов роста, имеющих достоверные отличия в группах с различными типами гемодинамики. Значения площади под кривой (AUC) для  $pO_2$ , СЭФР-А, рСЭФР P1, ангиопозитина-1 и ангиопозитина-2 в зависимости от эукинетического или гиперкинетического

типа гемодинамики (ROC-анализ) представлено в табл. 5.

С помощью кривой ROC чувствительность и комплементарное значение предсказательности приводятся к 1. Индикатором этого свойства служит AUC, которая для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0,5, а для случая с максимальной степенью прогнозирования — 1. Экспертная шкала для значений AUC, по которой можно судить о качестве модели: 0,9—1,0 — отличное, 0,8—0,9 — очень хорошее, 0,7—0,8 — хорошее, 0,6—0,7 — среднее, 0,5—0,6 — неудовлетворительное, менее 0,5 — совсем неудовлетворительное.

Как следует из приведенных данных, в группе пациентов с эукинетическим типом гемодинамики использование ROC-анализа (см. табл. 5) позволило показать, что площадь под кривой для  $pO_2$ , СЭФР-А, рСЭФР P1, ангиопозитин-1, ангиопозитин-2 была 0,5 и, следовательно, такие модели были совсем неудовлетворительные. В то же время для пациенток с гиперкинетическим типом гемодинамики для СЭФР-А эта величина составила 0,815 и, следовательно, эта модель регрессии была очень хорошего качества (пороговое значение 9,2 пг/мл, чувствительность 83,4%, специфичность 74,6%). Для  $pO_2$  эта величина соответствовала 0,631 и модель соответствовала среднему качеству. Показатели СЭФР-А и  $pO_2$  были достоверны. Для показателей рСЭФР P1, ангиопозитин-1, ангиопозитин-2 площадь под кривой варьировала от 0,4 до 0,6 и была неудовлетворительного или совсем неудовлетворительного качества.

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что в ликворе до проведения КСЭА содержатся изме-

Таблица 4

Содержание ангиопозитинов-1 и 2 в спинномозговой жидкости беременных перед проведением КСЭА операции кесарева сечения ( $M \pm SD$ )

Показатель	1-я группа (n = 12)	2-я группа (n = 21)		p
		подгруппа 2-а (n = 12)	подгруппа 2б (n = 9)	
Ангиопозитин-1, пг/мл	1236 ± 34,3	1275,3 ± 37,41	876 ± 18,3	1,2—3 < 0,05
Ангиопозитин-2, пг/мл	1201 ± 55,2	1265,15 ± 66,26	839 ± 21,7	1,2—3 < 0,05
Ангиопозитин-1/ангиопозитин-2	1,03 ± 0,62	1,05 ± 0,27	1,04 ± 0,84	> 0,05

Таблица 5

Значения площади под кривой (AUC) для  $pO_2$ , СЭФР-А, рСЭФР P1, ангиопозитина-1 и ангиопозитина-2 в зависимости от эукинетического или гиперкинетического типа гемодинамики (ROC-анализ)

Показатель	Эукинетический тип			Гиперкинетический тип		
	площадь	стандартная ошибка	p	площадь	стандартная ошибка	p
$pO_2$ , мм рт. ст.	0,218	0,057	6,383	0,631	0,021	0,049
СЭФР-А, пг/мл	0,145	0,057	4,251	0,815	0,069	0,012
рСЭФР P1, пг/мл	0,124	0,071	7,897	0,413	0,071	0,068
Ангиопозитин-1, пг/мл	0,061	0,112	3,598	0,562	0,047	0,362
Ангиопозитин-2, пг/мл	0,064	0,112	4,592	0,548	0,059	0,451

римые концентрации растворимых ангиогенных факторов роста. СЭФР-А имеет значительно более высокие концентрации в группе гиперкинетического типа гемодинамики на фоне умеренной гипоксемии. Однако аналогичные показатели ангиогенных факторов роста, измеренные до проведения анестезии в сыворотке крови у изученных групп, не имели достоверных отличий.

Эти данные согласуются с имеющимися сведениями в литературе о роли ангиогенных факторов роста при артериальной гипертензии и преэклампсии [21—25]. Тем не менее увеличивается ли концентрация СЭФР-А за счет синтеза в тканях ЦНС или пассажа через ГЭБ остается до настоящего времени недостаточно изученным. Более поздние исследования показали, что концентрация растворимых ангиогенных факторов роста в сыворотке крови у ранее беременных с нормотонией и артериальной гипертензией в течение года после родов остается повышенной, и не отличаются между собой [26]. Эти данные предполагают материнский источник повышения ангиогенных факторов в крови при артериальной гипертензии.

В литературе были высказаны предположения о том, что фетоплацентарный компонент может служить источником повышения ангиогенных факторов в крови. Более того, гипоксия является непосредственным стимулятором для синтеза СЭФР-А [27]. В нашем исследовании обращает на себя внимание тот факт, что при наличии гиперкинетического типа гемодинамики и умеренной гипоксемии в пределах доверительного интервала нормативных значений не отмечается достоверных изменений содержания СЭФР-А и других изученных ангиогенных показателей в периферической крови. В то же время у этих пациенток наблюдался повышенный уровень СЭФР-А в СМЖ. Следовательно, проявления гипоксии головного мозга не выявляются на системном уровне и регистрируются только в СМЖ.

Результаты не противоречат данным литературы и указывают на то, что гиперкинетический тип гемодинамики можно рассматривать в качестве приспособительной реакции на имевшуюся гипоксемию [28].

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о наличии умеренной гипоксемии без метаболических сдвигов в газовом составе крови в группе с гиперкинетическим типом гемодинамики. Полученные результаты содержания ангиогенных факторов роста в СМЖ могут быть использованы для оценки скрытой гипоксии головного мозга перед проведением анестезии, связи с состоянием гемодинамики и наличием системной гипоксемии.

### Выводы

1. В спинномозговой жидкости перед проведением комбинированной спинально-эпидуральной анестезии установлены измеримые концентрации ангиогенных факторов роста методом ИФА и повышение СЭФР-А у беременных с гиперкинетическим типом гемодинамики и умеренной гипоксемией.

2. При проведении комбинированной спинально-эпидуральной анестезии плановой операции кесарева сечения у беременных с гиперкинетическим типом гемодинамики и без выраженной соматической патологии установлено наличие умеренной гипоксемии без метаболических сдвигов в кислотно-основном состоянии крови.

3. ROC-анализ показал модель регрессии очень хорошего качества для содержания СЭФР-А в СМЖ у беременных с гиперкинетическим типом гемодинамики и умеренной гипоксемией.

4. Применение инсуффляции увлажненного кислорода во время комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при абдоминальном родоразрешении у бере-

менных с установленным гиперкинетическим типом гемодинамики и умеренной гипоксемией является патогенетическим обоснованием в связи с повышенным уровнем СЭФР-А в СМЖ и способствует профилактики развития гипоксии головного мозга.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Сокологорский С.В., Шифман Е.М., Бурлев А.В. и др. Комбинированная спинально-эпидуральная анестезия операции кесарева сечения: суммирование пороков или их коррекция? Регионарная анестезия и лечение острой боли 2010; 3: 34—37.
2. Grove J., Schechter P. J., Hanke N.F. et al. Concentration gradients of free and total gammaaminobutyric acid and homocarnosine in human CSF: comparison of suboccipital and lumbar sampling. J. Neurochem. 1982; 39(6): 1618—1622.
3. Menachem E.B., Persson L., Schechter P. J. et al. Cerebrospinal fluid parameters in healthy volunteers during serial lumbar punctures. J. Neurochem. 1989; 52: 632—635.
4. Sommer J.B., Gaul C., Heckmann J. et al. Does lumbar cerebrospinal fluid reflect ventricular cerebrospinal fluid? A prospectiv study in patients with external ventricular drainage. Eur. Neurol. 2002; 47(4): 224—232.
5. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF)-a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. J. Neurol. Sci. 1994; 122(2): 189—203.
6. Reiber H. Proteins in cerebrospinal fluid and blood: barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. Restor. Neurol. Neurosci. 2003; 21(3) 79—96.
7. Xu Y., Zhang Y., Guo Z. et al. Increased placental growth factor in cerebrospinal fluid of patients with epilepsy. Neurochem. Res. 2012; 37(3): 665—670.
8. Tarnaris A., Toma A.K., Pulen E. et al. Cognitive, biochemical, and imaging profile of patients suffering from iddiopathic normal pressure hydrocephalus. Alzheimers Dement. 2011; 7(5): 501—508.
9. Бурлев В.А. Аутопараокринные нарушения регуляции ангиогенеза при пролиферативных формах заболеваний женской репродуктивной системы. Акуш. и гин. 2006; 3: 34—40.
10. Ferrara N., Houck R., Jakeman L., Leung D.W. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. Endocr. Rev. 1992; 13: 18—32.
11. Maisonpierre P.C., Suri C., Jones P.F. et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vitro angiogenesis. Science 1997; 277: 55—60.
12. Lobov I.B., Brooks P.C., Lang R.A. Angiopoietin-2 displays VEGF-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002; 99: 11205—11210.
13. Suri C., McClain J., Thurston G. et al. Increased vascularization in mice over expressing angiopoietin-1. Science 1998; 282: 468—471.
14. Maisonpierre P.C., Suri C., Jones P.F. et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vitro angiogenesis. Science 1997; 277: 55—60.
15. Seval Y., Sati L., Celik-Ozenci C. et al. The distribution of angiopoietin-1, angiopoietin-2 and their receptors tie-1 and tie-2 in the very early human placenta. Placenta 2008; 29: 809—815.
16. Babishkin J.S., Suresch D.L., Pepe G.J., Albrecht E.D. Differential expression of placental villous angiopoietin-1 and 2 during early, mid and late baboon pregnancy. Placenta 2007; 28: 212—218.
17. Yancopoulos G.D., Davis S., Gale N.W. et al. Vascularspecific growth factors and blood vessel formation. Nature 2000; 407: 242—248.
18. Yuan H.T., Venrftesha S., Chan B. et al. Activation of the orphan endothelial receptor Tie1 modifies Tieintracellular signaling and survival. FASEB J. 2007; 21: 3171—3183.
19. Гурьянов В.А., Толмачев Г.Н., Володин А.В. и др. Оптимизация нейровегетативного торможения и управления гемодинамикой во время субарахноидальной анестезии при абдоминальном родоразрешении. Анестезиол. и реаниматол. 2010; 6: 17—22.
20. Супряга О.М., Бурлев В.А. Гестационная гипертензия: проспективное когортное исследование у первобеременных. Акуш. и гин. 1996; 3: 16—20.
21. Sramek B.B. Measurement of cardiac output in pregnancy by thermodilution and impedance techniques. Br. J. Obstet. Gynecol. 1990; 97(1): 90—92.
22. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) may contribute to endothelial dys-

- function, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 649—658.
23. *Ahmad S., Ahmed A.* Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ. Res.* 2004; 95: 884—891.
  24. *Levine R.J., Mqynard S.E., Qian C.* et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 672—683
  25. *McKeeman G.C., Ardill J. E., Caldwell C.V.* et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) in increased throughout gestation in patients who have preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191: 1240—1246.
  26. *Wolf M., Huber C.A., Lam C.* et al. Preeclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 6239—6243.
  27. *Berra E., Pages G., Pouyssegur J.* MAP kinases and hypoxia in control of VEGF expression. *Cancer Metastasis Rev.* 2000; 19: 139—145.
  28. *Castaldi P.J., Hersh C.P., Reilly J.J., Silverman E.K.* Genetic association with hypoxemia and pulmonary arterial pressure in COPD. *Chest* 2009; 135: 737—744.

Поступила 18.07.12

## **ШКАЛЫ ОПЕРАЦИОННО-АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА В АКУШЕРСТВЕ**

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012  
УДК 618.5-089.888.61:617-089.5]-037

**А. В. Куликов, С. Г. Дубровин, О. Г. Малкова**

### **ШКАЛА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ**

*Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России, Екатеринбург*

*Представлен анализ информационной значимости шкал, оценивающих соматический статус и операционно-анестезиологический риск, Американского общества анестезиологов (ASA), Московского научно-практического общества анестезиолого-реаниматологов (МНОАР) и шкалы анестезиологического перинатального риска (АПР). Показана достоверно высокая корреляционная связь классов шкалы АПР с такими показателями, как величина кровопотери, срок беременности, оценка новорожденного по шкале Апгар, масса тела новорожденного. Информационная значимость шкалы АПР, чувствительность, специфичность и эффективность в отношении перинатальных результатов достоверно превосходила шкалы ASA и МНОАР. Заключение. Использование шкалы АПР в родильных домах и перинатальных центрах позволит оптимизировать как предоперационную оценку состояния матери перед операцией кесарева сечения, так и достоверно прогнозировать перинатальные исходы.*

**Ключевые слова:** *шкала анестезиологического перинатального риска, шкалы операционно-анестезиологического риска, операция кесарева сечения, перинатальные исходы*

### **PERINATAL ANAESTHESIA RISK SCALE AND PERINATAL RESULTS PROGNOSIS DURING CESAREAN SECTION**

*Kulikov A. V., Dubrovin S.G., Malkova O. G.*

*The article presents analysis of informative importance of the scales estimating the somatic status and surgical and anaesthesiology risk: American Society of Anesthesiologists (ASA), Moscow Scientific Society of Anaesthesiology and Resuscitation (MSSAR) and Anaesthesiology Perinatal Risk (APR). Reliably high correlation between APR scale and blood loss, pregnancy term, Apgar score assessment, newborn body weight is shown in the article. Information importance of APR scale, its sensitivity, specificity and efficiency concerning perinatal results reliably authentically exceeded ASA and MSSAR scales.*

*Conclusion: Use of the APR scale in maternity clinics and perinatal centers will allow to optimize preoperative assessment before Cesarean section, and reliably predict perinatal outcomes.*

**Key words:** *anesthesiology perinatal risk scale, surgical and anesthesiology risk scales, Cesarean section, perinatal outcomes*

**Введение.** В последние годы в перинатальной медицине значительно выросла роль анестезиолога-реаниматолога, что в первую очередь связано с возрастающей частотой оперативного родоразрешения, до 30—40%, именно по перинатальным показаниям [1, 2]. Врач анестезиолог-реаниматолог перед операцией кесарева сечения

должен иметь четкое представление о всех вариантах анестезиологического пособия, адекватно оценивать риск для матери, плода и новорожденного и выбрать оптимальный метод обезболивания с материнской и перинатальной позиции [3—7].

Однако в настоящее время ни одна из общепринятых классификаций соматического статуса и операционно-анестезиологического риска (Американского общества анестезиологов — ASA, Московского научно-практического общества анестезиологов-реаниматологов — МНОАР и др.) не учитывает такой важный для акушерства фактор, как состояние плода, а также ряд реально или

#### **Информация для контакта.**

Куликов Александр Вениаминович — д-р мед. наук, проф. каф. анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМА.  
E-mail: kulikov1905@yandex.ru