



Гематологический, биохимический, коагуляционный профили пациентов с детским церебральным параличом и эпилепсией на фоне приема вальпроевой кислоты в периоперационный период

В. В. ЕВРЕИНОВ

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова, г. Курган, РФ

РЕЗЮМЕ

Введение. Вальпроевая кислота является одним из часто назначаемых базовых противосудорожных препаратов для лечения эпилептических припадков у детей с ДЦП. Ее активные метаболиты могут вызывать гематологические и коагуляционные нарушения, стать причиной вальпроат-индуцированного стеатогепатита.

Цель – оценить уровень гематологических, биохимических и коагуляционных показателей крови в периоперационный период у детей с тяжелыми формами церебрального паралича на фоне лечения сопутствующей эпилепсии вальпроевой кислотой.

Материалы и методы. Проспективное когортное исследование включало 72 пациента с ДЦП, спастическими вывихами бедер, по поводу чего проводили реконструктивные вмешательства на тазобедренных суставах. В зависимости от наличия сопутствующей эпилепсии пациенты разделены на 2 группы. Оценивали периоперационные лабораторные показатели крови, частоту осложнений, длительность пребывания в отделении реанимации и госпитализации.

Результаты. У пациентов с эпилепсией количество тромбоцитов в крови было меньше по сравнению с группой контроля. Уровень щелочной фосфатазы до и после операции у 34% детей, принимавших антиконвульсанты, превышал максимальное значение нормы. Группы различались по периоперационным показателям коагулограммы и тромбоэластографии. Частота осложнений у пациентов с эпилепсией составила от 0,08% до 16,2%.

Выводы. Базовая терапия вальпроевой кислотой у детей с тяжелыми формами ДЦП, сопутствующей эпилепсией ассоциирована с тенденцией к гипокоагуляции, но не сопровождалась клинически значимой тромбоцитопенией, коагулопатией при операциях на тазобедренном суставе. Прием препаратов вальпроевой кислоты пациентами с ДЦП и эпилепсией не сопровождался повышением сывороточных ферментов печени на всех этапах наблюдения, что минимизировало вероятность вальпроат-индуцированной гепатотоксичности. Противосудорожная терапия вальпроатами у детей с тяжелыми формами ДЦП, сопутствующей эпилепсией не повышала потенциальный риск осложнений в периоперационный период, не влияла на длительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии и госпитализации.

Ключевые слова: дети с ДЦП, спастический вывих бедра, вальпроевая кислота, периоперационный период

Для цитирования: Евреинов В. В. Гематологический, биохимический, коагуляционный профили пациентов с детским церебральным параличом и эпилепсией на фоне приема вальпроевой кислоты в периоперационный период // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 17–23. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-17-23.

Hematological, biochemical, coagulation profiles of patients with cerebral palsy and epilepsy on the background of taking valproic acid in the perioperative period

V. V. EVREINOV

National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia

ABSTRACT

Introduction. Valproic acid is one of the commonly prescribed basic anticonvulsants for the treatment of epileptic seizures in children with cerebral palsy. Its active metabolites can cause hematological and coagulation disorders, cause valproate-induced steatohepatitis.

The objective was to assess the level of hematological, biochemical and coagulation blood parameters in the perioperative period in children with severe forms of cerebral palsy during the treatment of concomitant epilepsy with valproic acid.

Materials and methods. A prospective cohort study included 72 patients with cerebral palsy, spastic hip dislocations, who underwent reconstructive interventions on hip joints. Depending on the presence of concomitant epilepsy, the patients were divided into two groups. Perioperative laboratory blood parameters, complication incidence, the duration of stay in the intensive care unit and hospitalization were assessed.

Results. In patients with epilepsy, the number of platelets in the blood was lower compared to the control group. The level of alkaline phosphatase before and after surgery in 34 % of children who took anticonvulsants exceeded the maximum value of the norm. Groups differed in terms of perioperative coagulogram and thromboelastography. The frequency of complications in patients with epilepsy ranged from 0.08 % to 16.2 %.

Conclusions. Basic therapy with valproic acid in children with severe forms of cerebral palsy and concomitant epilepsy is associated with a tendency to hypocoagulation, but was not accompanied by clinically significant thrombocytopenia or coagulopathy during hip surgery. Taking valproic acid drugs in patients with cerebral palsy and epilepsy was not accompanied by an increase in serum liver enzymes at all stages of observation, which minimized the likelihood of valproate-induced hepatotoxicity. Anticonvulsant therapy with valproate in children with severe forms of cerebral palsy and concomitant epilepsy did not increase the potential risk of complications in the perioperative period, did not affect the duration of stay of patients in the intensive care unit and hospitalization.

Key words: children with cerebral palsy, spastic hip dislocation, valproic acid, perioperative period

For citation: Evreinov V. V. Hematological, biochemical, coagulation profiles of patients with cerebral palsy and epilepsy on the background of taking valproic acid in the perioperative period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 17–23. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-17-23.

Для корреспонденции:
Вадим Викторович Евреинов
E-mail: Evreinov2020@mail.ru

Correspondence:
Vadim V. Evreinov
E-mail: Evreinov2020@mail.ru

Распространенность эпилепсии среди пациентов с тяжелыми формами детского церебрального паралича (ДЦП) по всему миру составляет от 15 до 60%, тогда как в России данный показатель находится на уровне 43% [2, 7, 30].

В связи с продемонстрированным лечебным эффектом и доступной ценой вальпроевая кислота (ВК) является одним из часто назначаемых базовых антиконвульсантов для лечения судорожных припадков у детей с ДЦП [27]. При этом, несмотря на свои клинические преимущества, у 44% пациентов активные метаболиты ВК (3-гидроксивальпроевая кислота, вальпроил-коэнзим А, 4-ен-вальпроевая кислота, вальпроилкарнитин и т. д.) могут вызывать митохондриальную дисфункцию, образование активных форм кислорода, оксидативный стресс, нарушать перенос электронов в дыхательной цепи, синтез АТФ (аденозинтрифосфата), и, как следствие, стать причиной вальпроат-индуцированного микро- или макровезикулярного стеатоза, стеатогепатита [6, 16, 29]. Подобные патоморфологические изменения в большинстве случаев приводят к повышению сывороточных ферментов печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ)), отражая выраженность гепатоцеллюлярного повреждения [1, 10].

Другими распространенными побочными эффектами вальпроевой кислоты являются гематологические отклонения и нарушения коагуляционного гемостаза, приобретающие особое значение в периоперационном периоде [3, 21, 27]. У 3–21% пациентов выявляется тромбоцитопения, у 36% – нарушение функции тромбоцитов, у 46% коагулопатия, связанная с гипофибриногенемией, дефицитом фактора XIII (фибринстабилизирующий фактор), приобретенной болезнью Виллебранда [8, 19, 26].

Таким образом, контроль уровня вальпроевой кислоты в плазме крови, периоперационный мониторинг гематологических, биохимических и коагуляционных показателей у пациентов с тяжелыми формами ДЦП на фоне эпилепсии способствуют раннему выявлению осложнений противосудорожной терапии, снижению фатальных побочных реакций на этапе оперативного лечения, длительности госпитализации, и, как следствие, сокращению затрат на лечение.

Цель исследования – оценить уровень гематологических, биохимических и коагуляционных показателей крови в периоперационный период у детей с тяжелыми формами церебрального паралича на фоне лечения сопутствующей эпилепсии вальпроевой кислотой.

Материалы и методы

Нулевая гипотеза основана на предположении, что:

1) базовая терапия вальпроевой кислотой у детей с тяжелыми формами ДЦП, сопутствующей эпи-

лепсией не вызывает гематологических нарушений и отклонений в свертывающей системе крови при операциях на тазобедренном суставе;

2) прием препаратов вальпроевой кислоты у детей с тяжелыми формами ДЦП, сопутствующей эпилепсией не способствует повышению уровня печеночных ферментов в периоперационный период;

3) противосудорожная терапия вальпроатами у детей с тяжелыми формами ДЦП, сопутствующей эпилепсией не ассоциирована с риском развития осложнений в периоперационный период и длительностью пребывания в стационаре.

Проспективное когортное исследование включало 72 пациента с тяжелыми формами церебрального паралича, спастическими вывихами (подвывихами) бедер, по поводу чего проводились реконструктивные или паллиативные вмешательства на тазобедренных суставах.

Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г. А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с марта 2022 г. по июнь 2023 г.

Критерии включения: возраст от 5 до 17 лет; тяжелые формы ДЦП (IV–V функциональный уровень по Gross Motor Function Classification System (GMFCS)) [25]; одно- или двухсторонние спастические вывихи (подвывихи) бедер; реконструктивные или паллиативные вмешательства на тазобедренном суставе.

Критерий исключения: одномоментные двусторонние реконструктивные вмешательства на тазобедренных суставах за одно операционное вмешательство.

В исследование включены 22 девочки и 50 мальчиков. В зависимости от наличия сопутствующей эпилепсии и приема препаратов вальпроевой кислоты пациенты разделены на 2 группы. Данные представлены в табл. 1.

Из 72 человек в 1-ю группу – ДЦП+ВК были распределены 32 (45%) ребенка с ДЦП, наблюдавшихся у эпилептолога, имевших в анамнезе эпизоды судорожных приступов (эпилептиформную активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и получавших длительное время антиконвульсанты (вальпроевая кислота). Во 2-ю группу – группу контроля (ГК), вошли 40 (55%) пациентов с церебральным параличом без сопутствующей эпилепсии.

В группе ДЦП+ВК спастическая диплегия (синдром Литтля) была диагностирована у 10/32 (31%) человек, двойная гемиплегия у 22/32 (69%) человек, тогда как в группе контроля у 17/40 (43%) и 23/40 (57%) пациентов соответственно ($p = 0,328$) [8].

Двигательные расстройства, способность принимать пищу и жидкость в повседневной жизни оценивали по шкалам GMFCS и EDACS (Eating and Drinking Ability Classification System). При этом тяжелые нарушения основных моторных функций и выраженную орофарингеальную дисфагию чаще диагностировали у пациентов в группе с эпилепсией

Таблица 1. Описание пациентов в группах. Количество пациентов, n (доля %)

Table 1. Description of patients in groups. Number of patients, n (percentage %)

Группа	Пол		Возраст, год*	Вес, кг**	Шкала GMFCS (уровень)		Шкала EDACS (уровень)			
	мальчики	девочки			IV	V	I	II	III	IV
ДЦП+Э ($n = 32$)	78% (25)	22% (7)	9 (3)	19 (15; 26)	34% (11)	66% (21)	6% (2)	25% (8)	50% (16)	19% (6)
ГК ($n = 40$)	62% (25)	38% (15)	10 (3)	20 (15; 28)	68% (27)	32% (13)	25% (10)	43% (17)	27% (11)	5% (2)
p	0,153		0,244	0,936	0,006		0,014			

* – среднее значение и стандартное отклонение (СО); ** – медиана (Q1; Q3).

по сравнению с контрольной, данные представлены в табл. 1 [15, 25, 28].

Операционно-анестезиологический риск по классификации МНОАР у 17/32 (53%) пациентов, страдавших эпилепсией, соответствовал III степени, у 15/32 (47%) человек – IV степени, тогда как в ГК у 24/40 (60%) пациентов – III степени, а у 16/40 (40%) – IV степени ($p = 0,559$).

Все пациенты были прооперированы в условиях ингаляционной анестезии с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) в сочетании с продленной эпидуральной анальгезией. Используемые для анестезии препараты (фентанил, рокурония бромид) рассчитывали на килограмм массы тела. В качестве ингаляционного анестетика применялся севофлуран, местноанестезирующего средства – ропивакаин, в дозировках, регламентируемых официальными инструкциями к данным лекарственным средствам. С целью профилактики кровотечения интраоперационно и через 8 часов после первого введения применяли транексамовую кислоту из расчета 15 мг/кг.

Плазменная концентрация вальпроевой кислоты до операции у 10/32 (31%) детей с эпилепсией превышала верхнюю границу референса, тогда как среднее ее значение (СО) составило 84 (40) мкг/мл.

Тяжесть ортопедических вмешательств оценивали по интраоперационной и дренажной кровопотере, подсчитанной гравиметрическим методом. Медиана (Me) и межквартильный интервал (Q1; Q3) раневой кровопотери во время хирургического лечения у пациентов с эпилепсией составила 100 (70; 100) мл, у пациентов ГК – 100 (80; 100) мл и статистически значимо не различались ($p = 0,397$). Объем крови дренажной системы, измеренный в отделении реанимации на утро следующего после операции дня, равнялся в ДЦП+ВК – 100 (50; 150) мл, а в ГК – 55 (50; 100) мл ($p = 0,382$).

Критерии оценки: показатели клинического анализа крови; показатели биохимического анализа крови; показатели коагулограммы; показатели тромбоэластографии; частота осложнений в периоперационный период; длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и госпитализации.

Оценку лабораторных и тромбоэластографических показателей проводили перед операцией, в 6 часов утра следующего после операции дня (1 ПОД), на пятый день после операции (5 ПОД).

Исследования выполнены на гематологическом анализаторе PENTRA 60 (HORIBA ABX S.A.S, Франция), биохимическом анализаторе ILab 650, (Instrumentation Laboratory, США), коагулометре ACL TOP 700 CTS (Instrumentation Laboratory, США), тромбоэластографе TEG 5000 (Haemoscop, США).

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программы Stat Plus 7. При подчинении числовых значений критериям гауссовского распределения (Колмогорова – Смирнова/Лиллифорса), количественные признаки описывали с помощью среднего и стандартного отклонения. В случаях, когда оцениваемые показатели не отвечали параметрам нормального распределения, рассчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал (Q1; Q3). Для сравнения групп применяли однофакторный дисперсионный анализ, либо непараметрический U-критерий Манна – Уитни. При сравнении долей использовали критерий χ^2 . Во всех случаях уровень значимости α , при котором отвергалась нулевая гипотеза, был принят равным 0,05. Исследование одобрено этическим комитетом учреждения (протокол № 2 (70) от 21 октября 2021 г.) и проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Результаты

Количество тромбоцитов крови на всех этапах наблюдения было значимо меньше в группе ДЦП+ВК по сравнению с группой контроля, но не опускалось ниже минимальной границы нормы ни у одного пациента. Гематологические данные представлены в соответствующем разделе табл. 2.

Показатели аланиновой трансаминазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) во всех пробах крови детей исследуемых групп статистически различались. При этом АЛТ находилась в диапазоне допустимых значений, тогда как гидролаза (ЩФ) до операции и в 1 ПОД у 11 (34%) пациентов ДЦП+ВК была выше верхней границы нормы, но ни разу не достигала уровня 2 референсных пределов [6, 22].

Сывороточный альбумин был ниже у больных с эпилепсией в послеоперационные дни, равно как и уровень общего белка крови на 5 ПОД. В то же время эти различия не имели клинической значимости, так как показатели не выходили за допустимые

Таблица 2. Гематологические и биохимические показатели пациентов в группах. Среднее значение и стандартное отклонение (СО)**Table 2. Hematological and biochemical parameters of patients in groups. Mean and Standard Deviation (SD)**

Группа		ДЦП+ВК	ГК	<i>p</i>	ДЦП+ВК	ГК	<i>p</i>	ДЦП+ВК	ГК	<i>p</i>
Период исследования		До операции			1 ПОД			5 ПОД		
Гематологические показатели	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,3 (1,7)	6,8 (2,3)	0,36	11,4 (4,)	10,9 (9,9; 12,9)*	0,468	8,6 (2,3)	7,9 (2,5)	0,267
	Эритроциты, 10 ¹² /л	4,6 (0,6)	4,5 (0,5)	0,315	3,6 (0,6)	3,7 (0,4)	0,237	3,6 (0,5)	3,5 (0,5)	0,658
	Гематокрит, %	38 (4)	37 (4)	0,472	30 (40)	31 (3)	0,187	30 (3)	30 (4)	0,968
	Гемоглобин, г/л	128 (13)	126 (13)	0,42	102 (15)	104 (9)	0,539	101 (11)	100 (12)	0,617
	Тромбоцит, 10 ⁹ /л	226 (186; 289)*	317 (119)	0,011	223 (88)	300 (92)	0,0006	282 (93)	359 (104)	0,005
Биохимические показатели	АСТ, Ед./л	23 (6)	20 (18; 26)*	0,936	39 (13)	33 (26; 45)*	0,527	27 (11)	22 (18; 29)*	0,597
	АЛТ, Ед./л	11 (4)	14 (12; 18)*	0,0003	19 (9)	18 (14; 20)*	0,001	11 (9; 15)*	15 (12; 23)*	0,015
	ГГТ, Ед./л	11 (8; 14)*	10 (9; 13)*	0,679	10 (8; 12)*	10 (8; 13)*	0,799	15 (11; 18)*	14 (12; 23)*	0,788
	ЩФ, Ед./л	264 (135)	162 (49)	0,0003	235 (116)	153 (49)	0,0002	199 (92)	128 (34)	0,001
	Билирубин общий, мкмоль/л	6 (5; 7)*	7 (5; 10)*	0,108	7 (5; 8)*	8 (5; 13)*	0,081	6 (2)	6 (4; 8)*	0,865
	Общий белок, г/л	59 (5)	59 (5)	0,747	55 (5)	55 (4)	0,449	56 (4)	59 (5)	0,019
	Альбумин, г/л	36 (3)	38 (3)	0,067	34 (33; 35)*	36 (2)	0,026	31 (3)	35 (3)	0,0005

* – медиана (Q1; Q3).

Таблица 3. Показатели коагуляционного гемостаза и тромбоэластографии пациентов в группах. Среднее значение и стандартное отклонение (СО)**Table 3. Indicators of coagulation hemostasis and thromboelastography of patients in groups. Mean and Standard Deviation (SD)**

Группа		ДЦП+ВК	ГК	p	ДЦП+ВК	ГК	p	ДЦП+ВК	ГК	p
Период исследования		До операции			1 ПОД			5 ПОД		
Показатели коагулограммы	АЧТВ, с	32 (5)	31 (3)	0,144	31 (29; 34)*	29 (28; 31)*	0,035	33 (29; 37)*	31 (29; 34)*	0,399
	ПТВ, с	13,0 (1,2)	12,9 (0,8)	0,709	14,0 (1,3)	14,0 (1,4)	0,998	11,7 (0,7)	12 (1,0)	0,029
	ТВ, с	24 (5)	25 (3)	0,145	20 (5)	23 (2)	0,0008	21 (5)	23 (22; 25)*	0,031
	Фибриноген, г/л	1,8 (0,5)	2,4 (2,1; 3,0)*	0,0002	3,0 (0,6)	3,3 (3,0; 3,9)*	0,014	4,9 (1,6)	5,7 (1,7)	0,08
	Активность антитромбина III, %	87 (15)	103 (10)	0,00002	90 (13)	103 (10)	0,0002	109 (15)	125 (16)	0,001
Показатели тромбоэластографии	R, мин	3,4 (0,9)	3,8 (1,1)	0,252	4,8 (0,9)	4,9 (0,8)	0,887	5,5 (1,9)	5,4 (4,4; 6,6)*	0,91
	K, мин	1,4 (0,3)	1,1 (0,9; 1,3)*	0,011	1,3 (0,3)	1,2 (0,3)	0,286	1,4 (1,1; 1,9)*	1,2 (1,0; 1,5)*	0,567
	Угол α, °	71 (5)	73 (68; 77)*	0,358	70 (5)	71 (6)	0,417	66 (10)	73 (61; 75)*	0,458
	МА, мм	61 (6)	68 (6)	0,004	64 (6)	67 (65; 72)*	0,01	71 (6)	73 (5)	0,28
	CI	2,3 (1,4)	3,0 (1,4)	0,106	1,7 (1,0)	2,4 (1,2)	0,071	2,2 (0,4; 3,4)*	2,6 (1,5; 3,3)*	0,715
	LY 30, %	1,8 (0,9)	0,8 (0,2; 1,6)*	0,008	1,5 (1,1)	1,0 (0,3; 1,8)*	0,483	1,5 (0,7; 2,0) *	0,8 (0,3; 1,5)*	0,164
	Альбумин, г/л	36 (3)	38 (3)	0,067	34 (33; 35)*	36 (2)	0,026	31 (3)	35 (3)	0,0005

* – медиана (Q1; Q3).

границы возрастной нормы. Биохимические данные представлены в табл. 2.

Выявлены различия и в коагулограмме пациентов группы ДЦП+ВК по сравнению с ГК. Уровень фибриногена и активность антитромбина III (АТ III) были ниже на всех этапах наблюдения. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) увеличивалось в 1 ПОД, тогда как протромбиновое время (ПТВ) сокращалось на 5 ПОД, а тромбиновое время – на протяжении всего послеоперационного периода. При этом все значения оцениваемых критериев находились в референсном диапазоне (табл. 3).

Различия были выявлены между группами и при оценке тромбоэластографии. У пациентов с эпилепсией на фоне приема вальпроевой кислоты зафиксировано увеличение времени формирования

сгустка (R) до операции, снижение максимальной амплитуды (МА) до операции и в 1 ПОД, увеличение показателя фибринолиза (LY30 – процент убывания площади под кривой за 30 мин) в предоперационный период. Значения описываемых величин не выходили за границы допустимых пределов. Данные представлены в табл. 3.

При анализе осложнений был зафиксирован один случай массивного носового кровотечения в раннем послеоперационном периоде у пациента с эпилепсией, потребовавший задней тампонады (95% ДИ от 0,08% до 16,2%), тогда как в ГК нежелательных явлений не зарегистрировано (95% ДИ от 0% до 7,2%). По данному показателю статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,261$). Вероятность любых осложнений в выборке с 95% ДИ составила от 0,04% до 7,5%.

Средняя длительность (СО) пребывания пациентов в отделении реанимации после оперативных вмешательств на тазобедренном суставе в группе ДЦП+ВК равнялась 19 (2) часам, в ГК – 19 (2) часам ($p = 0,916$), тогда как продолжительность госпитализации у детей с эпилепсией составила 14 (4) дней, а в ГК – 15 (13; 19) дней и статистически значимо не различалась ($p = 0,196$).

Обсуждение

Из официальных инструкций по применению препаратов вальпроевой кислоты, равно как и из доступной литературы, известно о гематологической токсичности данных лекарственных средств, проявляющейся тромбоцитопенией, лейкопенией, реже анемией, макроцитозом или панцитопенией [12, 23]. Точный механизм снижения уровня тромбоцитов неизвестен, но, вероятно, обусловлен иммуноопосредованным их разрушением и прямым воздействием вальпроатов на костный мозг с развитием миелодиспластического синдрома и, как следствие, дисмегакариоцитопоза [13, 21]. По мнению ряда авторов, выраженность изменений в анализе крови – следствие дозозависимого эффекта ВК, манифестирующего при ее сывороточной концентрации выше 100 мкг/мл. Коррекция же суточной дозировки принимаемого противоэпилептического средства способствует увеличению количества тромбоцитов [21, 24]. Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с изложенными выше положениями, а выявленные гематологические изменения являются следствием длительной терапией вальпроевой кислотой и ее высокой концентрацией в крови у 31% пациентов.

В проведенной работе мы не обнаружили признаков вальпроат-ассоциированного гепатита. Уровни основных печеночных ферментов и билирубина во всех пробах крови находились в пределах референсных значений и исключали синдром цитолиза [10, 17]. Изолированное повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, вероятно, было связано с активацией у пациентов с ДЦП и эпилепсией костного изофермента остеобластов на фоне выраженных двигательных расстройств, снижения минеральной плотности костей, спастических вывихов бедер, оперативных вмешательств на тазобедренных суставах [20]. При этом длительный прием ВК также может приводить к индукции печеночного изофермента щелочной фосфатазы, не вызывая повреждения гепатоцитов [18].

Огромное влияние на биохимические показатели крови оказывает нутритивный статус больных церебральным параличом. У 58–86% пациентов с тяжелыми формами ДЦП (IV–V уровень по GMFCS) диагностируются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), орофарингеальная дисфункция, патология пищевода, которые увеличивают время кормления, являются причиной недостаточного поступления макронутриентов,

и, как следствие, приводят к нарушению синтеза белка и дефициту веса [11]. Дети с эпилепсией группы ДЦП+ВК в 69% случаев имели исходные расстройства приема пищи и жидкости в повседневной жизни (III–IV уровень по EDACS), что в сочетании с белковым катаболизмом после хирургических вмешательств на тазобедренном суставе способствовало снижению альбумина и общего белка сыворотки крови [5].

Причины дефицита факторов свертываемости крови на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты доподлинно не известны. По данным ряда авторов, это может быть связано с нарушением синтетической функции печени (гипофибриногенемия, нехватка фактора XIII – В-субъединица), недостатком витамина К, обусловленного мальнутрицией, тромбоцитопатией на фоне уменьшения образования тромбоксана A₂, снижением фактора Виллебранда в эндотелиальных клетках сосудов [9, 14]. Выявленные у детей ДЦП+ВК по сравнению с ГК снижения уровня фибриногена, активности антитромбина III, отклонения временных показателей, характеризующих внешний и внутренний пути свертывания крови, согласуются с данными доступной литературы, но при этом не имели клинической значимости, так как находились в пределах допустимых значений. Тромбоэластография также не выявила значимых отклонений в системе гемостаза, хотя показатели и различались между группами. Статистическая мощность нашего исследования может быть недостаточной для выявления таких нюансов.

Зафиксированный один случай массивного носового кровотечения на 5 день после операции у пациента с эпилепсией, вероятно, обусловлен негативным влиянием вальпроевой кислоты на свертывающую систему крови. В коагулограмме ребенка отмечалось изолированное увеличение АЧТВ при нормальных значениях остальных показателей. Тромбоэластография выявила удлинение интервала К. Уровень тромбоцитов соответствовал референсным значениям. По сообщениям Т. Gerstner (2006) и R. Kumar (2019), такие изменения могут быть связаны с приобретенной болезнью фон Виллебранда, в результате чего нарушается агрегация тромбоцитов и их активация в стадии амплификации [4, 14, 21, 24]. В связи с ограниченными диагностическими возможностями лаборатории нашего центра количественная оценка фактора Виллебранда не проводилась.

Таким образом, лечение пациентов с ДЦП и эпилепсией препаратами вальпроевой кислоты в периоперационный период не способствовало развитию клинически значимых расстройств и не требовало отмены приема антиконвульсантов.

Выводы

1. Базовая терапия вальпроевой кислотой у детей с тяжелыми формами ДЦП, сопутствующей эпилепсией, не приводит к развитию значимых гематологических и гематологических нарушений.

лепсией ассоциирована с тенденцией к гипокоагуляции, но не сопровождалась клинически значимой тромбоцитопенией и коагулопатией при операциях на тазобедренном суставе.

2. Прием препаратов вальпроевой кислоты пациентами с ДЦП и эпилепсией не сопровождался повышением сывороточных ферментов печени на всех этапах наблюдения, что минимизировало ве-

роятность вальпроат-индуцированной гепатотоксичности.

3. Противосудорожная терапия вальпроатами у детей с тяжелыми формами ДЦП, сопутствующей эпилепсией не повышала потенциальный риск осложнений в периоперационный период, не влияла на длительность пребывания пациентов в отделении реанимации и госпитализации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Багаева М. Э., Байдакова Г. В., Баранов А. А. и др. Нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот: клинические рекомендации. – М.: Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2021. – 126 с.
- Батышева Т. Т., Трепилец С. В., Трепилец В. М. и др. Детский церебральный паралич и эпилепсия. Современные подходы к лечению: метод. рекомендации № 27. – М.: ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», 2016. – 24 с.
- Евреин В. В., Жирова Т. А. Влияние антиконвульсантов на безопасность регионарной анестезии у детей с ДЦП и сопутствующей эпилепсией при операциях на тазобедренном суставе // Гений ортопедии. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 334–339. DOI: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-334-339.
- Заболотских И. Б., Лебединский К. М., Мясникова В. В. и др. Периоперационное ведение пациентов с психическими заболеваниями // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 1, № 2. – С. 146–160. DOI: 10.17116/anaesthesiology201801-021146.
- Пак Л. А., Макарова С. Г., Чумбадзе Т. Р., Фисенко А. П. Нарушения нутритивного статуса и их коррекция у детей с детским церебральным параличом // Российский педиатрический журнал. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 23–27. DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-23-27.
- Переверзев А. П., Остроумова О. Д. Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2020. – № 2. – С. 66–76. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-2-66-76.
- Трепилец В. М., Хачатрян Л. Г., Быкова О. В. Особенности клинического течения симптоматической фокальной эпилепсии у детей с гемипаретической формой ДЦП // Лечащий врач. – 2018. – № 4. – С. 62–67.
- Шалькевич Л. В. Детский церебральный паралич: использование современных классификационных систем // Медицинские новости. – 2021. – Т. 1, № 316. – С. 19–23.
- Abdallah C. Considerations in perioperative assessment of valproic acid coagulopathy // J Anaesthesiol Clin Pharmacol. – 2014. – Vol. 30, № 1. – P. 7–9. DOI: 10.4103/0970-9185.125685.
- Adedapo A. D. A., Demaki W. E., Lagunju I. Non-dose-dependent changes in liver enzyme levels of children with epilepsy on treatment with sodium valproate // Dose Response. – 2020. – Vol. 18, № 2. – P. 1559325820918445. DOI: 10.1177/1559325820918445.
- Caramico-Favero D. C. O., Guedes Z. C. F., Morais M. B. Food intake, nutritional status and gastrointestinal symptoms in children with cerebral palsy // Arq Gastroenterol. – 2018. – Vol. 55, № 4. – P. 352–357. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-78.
- Drugs and lactation database (LactMed®). Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501274/> (accessed: 01.01.24).
- Dumas C., Jamilloux Y., Bienvenu A. L. Sodium valproate and dysmegakaryocytopoiesis // Br J Haematol. – 2019. – Vol. 186, № 2. – P. 204. DOI: 10.1111/bjh.15974.
- Gerstner T., Teich M., Bell N. et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47, № 7. – P. 1136–1143. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00587.x.
- González-Rozo N., Pérez-Molina J. J., Quiñones-Pacheco Y. B. et al. Online ahead of print. Factors associated with oropharyngeal dysphagia diagnosed by videofluoroscopy in children with cerebral palsy // Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). – 2021. – Vol. 8. – P. S0375–0906(21)00003-3. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.09.008.

REFERENCES

- Bagaeva M.E., Bajdakova G.V., Baranov A.A. et al. Narusheniya mitohondrial'nogo β -okisleniya zhirnykh kislot: klinicheskie rekomendacii. Moscow, Ministry of Health of the Russian Federation, 2021, pp. 126. (In Russ.)
- Batyshcheva T.T., Trepilec S.V., Trepilec V.M. Infantile cerebral palsy and epilepsy. Modern approaches to treatment: methodological recommendations No. 27. Moscow, GBUZ «Nauchno-prakticheskij centr detskoj psichonevrologii Departamenta zdavoohraneniya goroda Moskvy», 2016, pp. 24. (In Russ.)
- Evreinov V.V., Zhirona T.A. The role of anticonvulsant drugs in regional anaesthesia for hip surgery in children with cerebral palsy and concomitant epilepsy. *Orthopaedic Genius*, 2020, vol. 26, no. 3, pp. 334–339. (In Russ.) DOI: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-334-339.
- Zabolotskikh I.B., Gritsan A.I., Lebedinskii K.M. et al. Perioperative management of patients with mental illness. Guidelines of the All-Russian Public Organization “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists”. *Annals of Critical Care*, 2021, vol. 1, pp. 19–47. (In Russ.) DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-19-47.
- Pak L.A., Makarova S.G., Chumbadze T.R., Fisenko A.P. Disorders of the nutritional status and their correction in cerebral palsy children. *Russian pediatric journal*, 2019, vol. 22, no. 1, pp. 23–27. (In Russ.) DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-23-27.
- Perevezzev A.P., Ostroumova O.D. Drug-induced fatty liver disease. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, 2020, vol. 8, no. 2, pp. 66–76. (In Russ.) DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-2-66-76.
- Trepilec V.M., Hachatryan L.G., Bykova O.V. Features of the clinical course of symptomatic focal epilepsy in children with hemiparetic form of cerebral palsy. *Treating physician*, 2018, № 4, pp. 62–67. (In Russ.)
- Shalkevich L.V. Cerebral palsy: modern conception of classification system. *Meditinskije novosti*, 2021, vol. 1, no. 316, pp. 19–23. (In Russ.)
- Abdallah C. Considerations in perioperative assessment of valproic acid coagulopathy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2014, vol. 30, no. 1, pp. 7–9. DOI: 10.4103/0970-9185.125685.
- Adedapo A.D.A., Demaki W.E., Lagunju I. Non-dose-dependent changes in liver enzyme levels of children with epilepsy on treatment with sodium valproate. *Dose Response*, 2020, vol. 18, no. 2, pp. 1559325820918445. DOI: 10.1177/1559325820918445.
- Caramico-Favero D.C.O., Guedes Z.C.F., Morais M.B. Food intake, nutritional status and gastrointestinal symptoms in children with cerebral palsy. *Arq Gastroenterol*, 2018, vol. 55, no. 4, pp. 352–357. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-78.
- Drugs and lactation database (LactMed®). Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development, 2006. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501274/> (accessed: 01.01.24).
- Dumas C., Jamilloux Y., Bienvenu A.L. Sodium valproate and dysmegakaryocytopoiesis. *Br J Haematol*, 2019, vol. 186, no. 2, pp. 204. DOI: 10.1111/bjh.15974.
- Gerstner T., Teich M., Bell N. et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia*, 2006, vol. 47, no. 7, pp. 1136–1143. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00587.x.
- González-Rozo N., Pérez-Molina J.J., Quiñones-Pacheco Y.B. et al. Online ahead of print. Factors associated with oropharyngeal dysphagia diagnosed by videofluoroscopy in children with cerebral palsy. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*, 2021, vol. 8, pp. S0375–0906(21)00003-3. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.09.008.

16. Guo H. L., Jing X., Sun J. Y. et al. Valproic acid and the liver injury in patients with epilepsy: an update // *Curr Pharm Des.* – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 343–351. DOI: 10.2174/1381612825666190329145428.
17. Haznedar P., Doğan Ö., Albayrak P. et al. Effects of levetiracetam and valproic acid treatment on liver function tests, plasma free carnitine and lipid peroxidation in childhood epilepsies // *Epilepsy Res.* – 2019. – Vol. 153. – P. 7–13. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2019.03.009.
18. Hussein R. R. S., Soliman R. H., Abdelhaleem Ali A. M. et al. Effect of antiepileptic drugs on liver enzymes // *beni-suef university journal of basic and applied sciences.* – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. 14–19. DOI: 10.1016/j.bjbas.2013.09.002.
19. Jaitpal V., Gawande S. Valproate-induced bicytopenia: a case study // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. e22327. DOI: 10.7759/cureus.22327.
20. Khandelwal R., Manjunath V. V., Mehta L. et al. Hematological and biochemical profiles in children with cerebral palsy: A cross-sectional study // *J Pediatr Rehabil Med.* – 2023. – Vol. 16, № 1. – P. 171–177. DOI: 10.3233/PRM-201514.
21. Kumar R., Vidaurre J., Gedela S. Valproic acid-induced coagulopathy // *Pediatr Neurol.* – 2019. – Vol. 98. – P. 25–30. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.019.
22. Meseguer E. S., Elizalde M. U., Borobia A. M. et al. Valproic acid-induced liver injury: a case-control study from a prospective pharmacovigilance program in a tertiary hospital // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 1153. DOI: 10.3390/jcm10061153.
23. Nasr Esfahani P., Nasiri J., Badihian S. et al. Short-term side effects of low dose valproate monotherapy in epileptic children: a prospective study // *Iran J Child Neurol.* – 2019. – Vol. 13, № 2. – P. 37–46. PMID: 31037076.
24. Olaizola I., Brodde M. F., Kehrel B. E. et al. The impact of levetiracetam and valproate on platelet functions—a double-blind, placebo-controlled crossover study // *J Clin Med.* – 2023. – Vol. 12, № 3. – P. 933. DOI: 10.3390/jcm12030933.
25. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S. et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy // *Dev Med Child Neurol.* – 1997. – Vol. 39. – P. 214–223. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x.
26. Post D. S., van der Veer A., Schijns O. E. M. G. et al. Assessment of need for hemostatic evaluation in patients taking valproic acid: A retrospective cross-sectional study // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, № 2. – P. e0264351. DOI: 10.1371/journal.pone.0264351.
27. Safdar A., Ismail F. A comprehensive review on pharmacological applications and drug-induced toxicity of valproic acid // *Saudi Pharm J.* – 2023. – Vol. 31, № 2. – P. 265–278. DOI: 10.1016/j.jsps.2022.12.001.
28. Sellers D., Mandy A., Pennington L. et al. Development and reliability of a system to classify the eating and drinking ability of people with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2014. – Vol. 56. – P. 245–251. DOI: 10.1111/dmcn.12352.
29. Shnayder N. A., Grechikina V. V., Khasanova A. K. et al. Therapeutic and toxic effects of valproic acid metabolites // *Metabolites.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 134. DOI: 10.3390/metabo13010134.
30. Szpindel A., Myers K. A., Ng P. et al. Epilepsy in children with cerebral palsy: a data linkage study // *Dev Med Child Neurol.* – 2022. – Vol. 64, № 2. – P. 259–265. DOI: 10.1111/dmcn.15028.
16. Guo H.L., Jing X., Sun J.Y. et al. Valproic acid and the liver injury in patients with epilepsy: an update. *Curr Pharm Des*, 2019, vol. 25, no. 3, pp. 343–351. DOI: 10.2174/1381612825666190329145428.
17. Haznedar P., Doğan Ö., Albayrak P. et al. Effects of levetiracetam and valproic acid treatment on liver function tests, plasma free carnitine and lipid peroxidation in childhood epilepsies. *Epilepsy Res*, 2019, vol. 153, pp. 7–13. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2019.03.009.
18. Hussein R.R.S., Soliman R.H., Abdelhaleem Ali A.M. et al. Effect of antiepileptic drugs on liver enzymes. *Beni-suef university journal of basic and applied sciences*, 2013, vol. 2, no. 1, pp. 14–19. DOI: 10.1016/j.bjbas.2013.09.002.
19. Jaitpal V., Gawande S. Valproate-induced bicytopenia: a case study. *Cureus*, 2022, vol. 14, no. 2, pp. e22327. DOI: 10.7759/cureus.22327.
20. Khandelwal R., Manjunath V.V., Mehta L. et al. Hematological and biochemical profiles in children with cerebral palsy: A cross-sectional study. *J Pediatr Rehabil Med*, 2023, vol. 16, no. 1, pp. 171–177. DOI: 10.3233/PRM-201514.
21. Kumar R., Vidaurre J., Gedela S. Valproic acid-induced coagulopathy. *Pediatr Neurol*, 2019, vol. 98, pp. 25–30. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.019.
22. Meseguer E.S., Elizalde M.U., Borobia A.M. et al. Valproic acid-induced liver injury: a case-control study from a prospective pharmacovigilance program in a tertiary hospital. *J Clin Med*, 2021, vol. 10, no. 6, pp. 1153. DOI: 10.3390/jcm10061153.
23. Nasr Esfahani P., Nasiri J., Badihian S. et al. Short-term side effects of low dose valproate monotherapy in epileptic children: a prospective study. *Iran J Child Neurol*, 2019, vol. 13, no. 2, pp. 37–46. PMID: 31037076.
24. Olaizola I., Brodde M.F., Kehrel B.E. et al. The impact of levetiracetam and valproate on platelet functions—a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Med*, 2023, vol. 12, no. 3, pp. 933. DOI: 10.3390/jcm12030933.
25. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S. et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 1997, vol. 39, pp. 214–223. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x.
26. Post D.S., van der Veer A., Schijns O.E.M.G. et al. Assessment of need for hemostatic evaluation in patients taking valproic acid: A retrospective cross-sectional study. *PLoS One*, 2022, vol. 17, no. 2, pp. e0264351. DOI: 10.1371/journal.pone.0264351.
27. Safdar A., Ismail F. A comprehensive review on pharmacological applications and drug-induced toxicity of valproic acid. *Saudi Pharm J*, 2023, vol. 31, no. 2, pp. 265–278. DOI: 10.1016/j.jsps.2022.12.001.
28. Sellers D., Mandy A., Pennington L. et al. Development and reliability of a system to classify the eating and drinking ability of people with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol*, 2014, vol. 56, pp. 245–251. DOI: 10.1111/dmcn.12352.
29. Shnayder N.A., Grechikina V.V., Khasanova A.K. et al. Therapeutic and toxic effects of valproic acid metabolites. *Metabolites*, 2023, vol. 13, no. 1, pp. 134. DOI: 10.3390/metabo13010134.
30. Szpindel A., Myers K.A., Ng P. et al. Epilepsy in children with cerebral palsy: a data linkage study. *Dev Med Child Neurol*, 2022, vol. 64, no. 2, pp. 259–265. DOI: 10.1111/dmcn.15028.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

ОАР ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова» МЗ РФ, 640005, Россия, г. Курган, ул. Марии Ульяновой, д. 6

Евреинов Вадим Викторович

канд. мед. наук, врач, врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: Evreinov2020@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0964-2718

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics,
6, Maria Ulianova str., Kurgan, 640005, Russia

Evreinov Vadim V.

Dr. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist.
E-mail: Evreinov2020@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0964-2718