

## Выводы

Хирургическая коррекция первичной патологии левых отделов сердца у больных со вторичной легочной гипертензией и низкой фракцией выброса левого желудочка сопровождается низкой периоперационной летальностью и достоверным снижением СДЛА. Необходим дальнейший анализ больших групп пациентов для установления влияния обратного развития легочной гипертензии на ключевые исходы кардиохирургических вмешательств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Pulmonary hypertension and elevated transpulmonary gradient in patients with mitral stenosis* / S. A. Hart, R. A. Krasuski, A. Wang [et al.] // *J. Heart Valve Dis.* – 2010. – Vol. 19. – P. 708–715.
2. *Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure* / S. Ghio, A. Gavazzi, C. Campana [et al.] // *J. Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 137. – P. 183–188.
3. *Pulmonary hypertension in severe aortic stenosis: Incidence and mechanism* / K. Silver, G. Aurigemma, S. Frenkel [et al.] // *Am Heart J.* – 1993. – Vol. 125. – P. 146–150.
4. *Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis* / S. J. Melby, M. R. Moon, B. R. Lindman [et al.] // *J. Thorac Cardiovasc Surg.* – 2011. – Vol. 141. – P. 1242–1230.
5. *Pulmonary Hypertension in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Pathophysiology, Perioperative Management, and Outcomes* / C. A. Thunberg, B. D. Gaitan, A. Grewal [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* – 2013. – Vol. 27, Iss. 3. – P. 551–572.
6. *Pulmonary hypertension in cardiac surgery* / A. Denault, A. Deschamps, J. C. Tardif [et al.] // *Curr Cardiol Rev.* – 2010, Feb. – Vol. 6 (1). – P. 1–14.
7. *Advanced Heart Failure Pulmonary Hypertension Associated With Left Heart Disease: Characteristics, Emerging Concepts, and Treatment Strategies* / F. Haddad, K. Kudelko, O. Mercier [et al.] // *Progress in Cardiovascular Diseases.* – 2011. – Vol. 54, Iss. 2. – P. 154–167.
8. *Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis* / S. J. Melby, M. R. Moon, B. R. Lindman [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011, Jun. – Vol. 141 (6). – P. 1424–1430.

Поступила 24.05.2013

УДК 616.94+616.94-06]:616.151.5-053.2-07

Я. М. Підгірний, О. В. Філик

## ЗМІНИ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ У ДІТЕЙ ІЗ СЕПСИСОМ І ТЯЖКИМ СЕПСИСОМ

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 616.94+616.94-06]:616.151.5-053.2-07

Я. М. Підгірний, О. В. Філик

### ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С СЕПСИСОМ И ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ

Описана динамика показателей системы гемостаза и уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у детей с сепсисом. Пациенты разделены на две группы: в первую вошли дети с сепсисом, имевшие в течение первых трех суток положительную клиническую и параклиническую динамику состояния. Во вторую группу включены пациенты, чье состояние в течение следующих трех суток ухудшалось и у которых констатирован тяжелый сепсис. С использованием корреляционного анализа изучена зави-

симость между показателями системы гемостаза и уровнем цитокинемии. Установлено, что рост уровня TNF- $\alpha$  является отрицательным прогностическим признаком у пациентов с сепсисом и сопровождается нарастанием уровня синдрома полиорганной недостаточности и истощением гемостатического потенциала.

**Ключевые слова:** дети, гемостаз, цитокины, сепсис, тяжелый сепсис.

UDC 616.94+616.94-06]:616.151.5-053.2-07

Ya. M. Pidhirnyy, O. V. Filyk

### CHANGES IN THE HEMOSTATIC SYSTEM IN CHILDREN WITH SEPSIS AND SEVERE SEPSIS

This article describes the dynamics of the hemostatic system and the levels of proinflammatory and antiinflammatory cytokines in children with sepsis. We examined 33 children aged 3 to 11 years with sepsis. The patients were divided into two groups: the first one included children with sepsis, that during the first three days had a positive clinical and paraclinical dynamics of the state. The second one included patients who developed severe sepsis within the next three days. To investigate the hemostatic profile we determined: prothrombin index, thrombin index, activated partial thromboplastin time, international normalized ratio, soluble fibrin-monomer complexes, antithrombin III, levels of D-dimer's, time of XIIa-dependent fibrinolysis, platelet count. The levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-2 was determined by ELISA. The dynamics of hemostatic parameters, cytokine levels and the level of organ dysfunction on a scale P-MODS analyzed at 1 and 3 days of treatment. We studied the relationship between indicators of hemostasis and cytokine levels, using correlation analysis. Patients of the first group observed a significant decrease in time XIIa-dependent fibrinolysis and a decrease in D-dimers' level in the third day of treatment with simultaneous decrease in the level of multiple organ dysfunction on a scale P-MODS. The patients of the second group on the third day of treatment decreased the level of thrombin index, total fibrinogen, platelet count, increased levels of soluble fibrin-monomer complexes that can be described as a stage hypercoagulable of disseminated intravascular coagulation syndrome with a tendency to hypocoagulation. Increase of level TNF- $\alpha$  in patients with sepsis is a negative prognostic sign and is accompanied by the increase of the level of multiple organ dysfunction syndrome and depletion haemostatic potential.

**Key words:** children, hemostasis, cytokines, sepsis, severe sepsis.

### Вступ

Сепсис є провідною причиною смерті хворих у критичному стані і потребує етіопатогенетичного лікування. Протягом тривалого часу обговорюються та вивчаються терапевтичні можливості корекції синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ), асоційованого з сепсисом у дорослих пацієнтів. Рекомендації ж для дітей екстраполюються з аналогічних для дорослих і стосуються переважно алгоритмів інтенсивної терапії клінічних проявів гіпокоагуляції та тромбоцитопенії при тяжкому сепсисі та септичному шоку. Це знайшло відображення і в останніх рекомендаціях Кампанії за виживання при сепсисі (2012) [6]. Тим же часом проблема прогнозування виникнення ДВЗ у дітей з сепсисом і його профілактики не включена в офіційні рекомендації.

Синдром ДВЗ при сепсисі трапляється у 25–50 % пацієнтів. У хворих із маніфестованим ДВЗ-синдромом при сепсисі частіше розвивається септичний шок (СШ) і майже у 2,5 рази зростає летальність порівняно з пацієнтами з латентним ДВЗ-синдромом [1; 4]. Доведено, що ДВЗ — незалежний предиктор синдрому поліорганної недостаточності (СПОН) та смерті [1].

**Метою** дослідження було вивчити показники системи гемостазу, рівень цитокинемії та наявність кореляційних зв'язків між ними у пацієнтів із сепсисом та у

хворих із тяжким сепсисом; виявити порушення в системі гемостазу у пацієнтів із сепсисом, що могли би бути предикторами прогресування поліорганної дисфункції при сепсисі.

### **Матеріали та методи дослідження**

Виконання науково-дослідної роботи схвалене комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, участь пацієнтів у клінічному дослідженні погоджена інформованою письмовою згодою їхніх батьків.

Нами було обстежено 33 дитини від 3 до 11 років, що перебували на лікуванні у ВАІТ ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» у період з 1.10.2012 р. по 1.07.2013 р. з діагнозом сепсис. Пацієнтів було ретроспективно розділено на дві групи. До першої групи увійшли 26 пацієнтів із сепсисом, стан яких упродовж наступних 3 діб покращився, до другої — 7 пацієнтів із сепсисом, у яких протягом наступних 3 діб розвинувся тяжкий сепсис. Контрольну групу утворили 11 практично здорових дітей віком від 3 до 11 років.

Дизайн дослідження: проспективне, відкрите, нерандомізоване. Критерії включення в дослідження: дві та більше ознаки синдрому загальної відповіді організму на запалення (СЗВЗ), вогнище інфекції, вік від 3 до 11 років. Критерії виключення з дослідження: тромбофілія в анамнезі, гемофілія, вроджені вади серця, постійний прийом антиагрегантів й антикоагулянтів до розвитку сепсису, термінальний стан.

Для дослідження системи гемостазу визначали: протромбіновий індекс (ПТИ), тромбіновий індекс (ТИ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), міжнародне нормалізаційне співвідношення (МНС), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), антитромбін III (АТ III), використовуючи мануальні методики з діагностичними наборами фірми «ТЕХНОЛОГІЯ-СТАНДАРТ» (Росія); для дослідження часу XIIa-залежного фібринолізу — використовуючи діагностичний набір фірми «РЕНАМ» (Росія); рівень D-димерів визначали кількісним методом за допомогою діагностичного набору фірми «SIEMENS» на напівавтоматичному коагулометрі «SYSMEX 560». Рівень TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-2 досліджували з допомогою імуноферментного аналізу наборами реактивів «ВЕКТОР БЕСТ» (Росія). Динаміку показників гемостазу, рівня цитокінів і рівня органної дисфункції за шкалою P-MODS аналізували на 1-шу та 3-тю добу від початку лікування.

Усі клініко-лабораторні дані статистично опрацьовано з допомогою програм Microsoft Excel 2007 і Statistica 8.0. Дані, що мали нормальний розподіл або не мали такого, подаються у вигляді середнього значення та стандартного відхилення. Перевірку даних на нормальність розподілу проводили методом Шапіро — Уїлка. Для даних, що мали нормальний розподіл, визначали величину ступеня вірогідності (p) — критерій Стьюдента. Оскільки частина даних не мала нормального розподілу, для перевірки гіпотези про статистичну однорідність двох вибірок використовували непараметричний тест Манна — Уїтні. У даній роботі значення p приймали за вірогідне в межах 0,05 і нижче.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Основними причинами, що сприяють масивному утворенню тромбіну та відкладанню фібрину при сепсисі, вважають: експресію тканинного фактора різними клітинами, зокрема моноцитами-макрофагами, пригнічення фізіологічних антикоагулянтних шляхів, в основному за рахунок порушення функціонування ендотеліальних клітин і пригнічення фібринолізу внаслідок підвищеного утворення інгібітора активатора плазміногену I типу (PAI-1) та завдяки тромбінзалежній активації тромбін-активованого інгібітора фібринолізу (TAFI). Мікрovasку-

лярний тромбоз та ішемія, що виникають унаслідок нього, сприяють ушкодженню тканин і прогресуванню СПОН [5].

Багато публікацій присвячено дискусіям щодо переваг тромбоеластографії (ТЕГ) перед традиційними коагулологічними дослідженнями. Якщо врахувати сучасні вимоги щодо лабораторної інтерпретації даних для доказових досліджень і потреби в отриманні результатів певних досліджень у незалежних сертифікованих лабораторіях, то очевидним є неможливість використовувати лише ТЕГ, оскільки її результати неможливо буде проконтролювати щодо конкретного пацієнта в незалежній лабораторії. Проте цікавими є результати, отримані в проспективному дослідженні при порівнянні показників традиційної коагулограми та ТЕГ серед пацієнтів із тяжким сепсисом (ТС). Було встановлено, що 22 % пацієнтів мали гіпокоагуляційний, 48 % — нормокоагуляційний, 30 % — гіперкоагуляційний тип щільності згустка на ТЕГ. У хворих із гіпокоагуляцією вищою була оцінка за рівнем поліорганної дисфункції та за шкалою ДВЗ порівняно з пацієнтами, що мали гіперкоагуляцію, а також вищою була 28-денна летальність порівняно з пацієнтами з нормокоагуляцією. Пацієнти з прогресуючою гіпокоагуляцією мали вищий рівень ранньої летальності, а гіпокоагуляційний тип максимальної амплітуди згустка на ТЕГ був незалежним предиктором летальності зі скоригованим відношенням шансів 4,29. Установлено, що у пацієнтів з гіпер- та гіпокоагуляцією лише рівень фібриногену вірогідно впливав на щільність згустка, а у хворих із нормокоагуляцією такий вірогідний вплив мали і рівень фібриногену, і рівень тромбоцитів [2].

Основними темами для дискусії щодо нових напрямів лікувальної тактики при порушеннях гемостазу у пацієнтів із сепсисом є: скасування активованого протейну С у протоколі лікування тяжкого сепсису/септичного шоку (ТС/СШ), оскільки його застосування не знижує летальності [6]; гіпотетична ефективність підтримувальних доз АТ III [3], втім експерти Кампанії за виживання при сепсисі не рекомендують використовувати АТ III при лікуванні ТС/СШ (рівень доказовості 1В) [6]; мультидисциплінарні контрольовані рандомізовані дослідження, що продемонстрували потенційну ефективність рекомбінантного тромбомодуліну для терапії ДВЗ при сепсисі, сьогодні проходять третю фазу досліджень [3].

Аналізуючи показники гемостазіограми (табл. 1), можна відзначити, що для пацієнтів I групи характерними були такі особливості. Показник ПТІ у першу добу становив  $79,9 \pm 13,9$  і до третьої доби зростав на 10,6 % відносно вихідного рівня, проте ще не досягав рівня контрольної групи ( $p \leq 0,05$ ). Рівень МНВ у першу добу становив  $1,35 \pm 0,27$  і знижувався до  $1,17 \pm 0,09$  ( $p \geq 0,05$ ). Рівні АЧТЧ та ТІ вірогідно не відрізнялися від контрольної групи у першу та третю добу, проте відмічалось зниження ТІ на 13,3 % до третьої доби щодо вихідного показника. Рівень загального фібриногену в першу добу становив  $(3,54 \pm 1,30)$  г/л, до третьої доби знижувався на 6,3 % і становив  $(3,33 \pm 0,70)$  г/л ( $p \leq 0,05$ ). Вміст РФМК залишався практично незмінним упродовж трьох діб, що підтверджує наявність у кровотоці високого рівня фібрин-мономерів і продуктів деградації фібрину ( $p \leq 0,05$ ). Час ХІІа-залежного фібринолізу був вірогідно подовженим у першу добу і становив  $(142,1 \pm 65,5)$  хв та знижувався на 28 % до третьої доби. Рівень АТ III був вірогідно нижчим, ніж у контрольній групі: у першу добу він становив  $(75,7 \pm 12,1)$  %, а до третьої доби знижувався на 4,4 % від вихідного показника. Рівень D-димерів у першу добу становив  $(4253 \pm 2518)$  нг/мл і до третьої доби знижувався на 30,5 % ( $p \leq 0,05$ ). Вміст тромбоцитів залишався на практично незмінному рівні, проте був нижчим, ніж у контрольній групі ( $p \leq 0,05$ ).

У II групі пацієнтів відмічалось зростання рівня РФМК від  $(12,5 \pm 8,4)$  мг% у першу добу до  $(13,7 \pm 4,0)$  мг% на третю добу ( $p \leq 0,05$ ). Рівень D-димерів у першу добу становив  $(11\ 560 \pm 4688)$  нг/мл, знижувався на третю добу на 49,1 % і становив  $(5880 \pm 1683)$  нг/мл, що було відповідно в 2,7 і в 1,8 рази вище, ніж у пацієнтів

Показники гемостазиограми у дітей із сепсисом,  $M \pm m$ 

Показник	Період дослідження				Контрольна група, n=11
	1-ша доба		3-тя доба		
	I група, n=26	II група, n=7	I група, n=26	II група, n=7	
ПТІ, %	79,9±13,9*	84,3±4,5*	89,3±5,9*	94,0±6,0**	97,1±3,9
МНС	1,35±0,27*	1,25±0,09**	1,17±0,09**	1,08±0,07**	1,08±0,08
АЧТЧ, с	38,6±5,9**	35,5±0,7*	40,3±4,8**	35,7±4,0**	37,8±3,0
ТІ, %	89,5±14,8**	87,0±25,2**	79,1±15,5**	82,3±9,2*	97,7±11,2
Загальний фібриноген, г/л	3,54±1,30*	3,23±0,55*	3,33±0,70*	3,03±0,29*	2,3±0,3
РФМК, мг%	11,7±5,3*	12,5±8,4**	11,7±7,4*	13,7±4,0*	4,1±0,6
XIIa-залежний фібриноліз, хв	142,1±65,5*	150,0±50,8*	111,0±79,5**	137,7±40,5*	34,3±14,0
АТ III, %	75,7±12,1*	63,4±24,6**	72,5±11,8*	77,4±8,2**	88,0±6,4
D-димери, нг/мл	4253±2518*	11 560±4688*	3260±2075*	5880±1683*	310,0±112,8
Тромбоцити, ·10 <sup>9</sup> /л	191,3±37,2*	226,5±75,7**	184,1±4,9*	175,7±29,3*	225,7±34,8

Примітка. У табл. 1 і 2: \* —  $p \leq 0,05$ ; \*\* —  $p \geq 0,05$  — вірогідність відмінностей щодо показників практично здорових дітей.

I групи. Рівень АТ III у першу добу був нижчим, ніж у I групі, і становив (63,4±24,6) %, до третьої доби зростав до (77,4±8,2) % ( $p \leq 0,05$ ). Вміст тромбоцитів знижувався з (226,5±75,7)·10<sup>9</sup>/л у першу добу до (175,70±29,37)·10<sup>9</sup>/л на третю добу. Час XIIa-залежного фібринолізу знижувався до третьої доби на 8,9 % порівняно з першою добою ( $p \leq 0,05$ ).

Відомо, що при сепсисі розвивається «цитокінова буря», реалізують свою дію багато цитокінів, а TNF- $\alpha$  є ключовим цитокіном при СШ. У дослідженні серед дорослих пацієнтів [7], де вивчали відмінності рівня TNF- $\alpha$  та поліморфізм генів, що кодують TNF- $\alpha$  у пацієнтів із СЗВЗ, сепсисом, СШ і здорових добровольців, виявили, що середній рівень TNF- $\alpha$  у контрольній групі здорових добровольців становив (8,37±2,23) пг/мл, у групі СЗВЗ — (77,99±5,51) пг/мл, у групі сепсису — (187,10±14,33) пг/мл, у групі СШ — (202,20±14,85) пг/мл. Виявлено значущий зв'язок між поліморфізмом генів, що кодують TNF- $\alpha$ , та розвитком ТС чи СШ, що може допомогти у виявленні пацієнтів з високим ризиком розвитку СШ.

Виявлення ролі в запаленні IL-6 і його використання як біомаркера чи терапевтичної мішені залишається дискусійним через складну прозапальну та протизапальну дію цього цитокіну. Загальна дія IL-6 залежить від факторів, які впливають на його активність на різних стадіях гострого запалення. Дослідження R. Sisse et al. (2013) показало, що стан здоров'я пацієнта нелінійним чином залежить від величини запального стимулу та від можливостей організму пацієнта до синтезу IL-6 [2].

Аналізуючи показники цитокінемії (табл. 2, рис. 1), виявили, що у пацієнтів I групи у першу добу рівень TNF- $\alpha$  становив (16,0±3,1) пг/мл ( $p \leq 0,05$ ) і до третьої доби знижувався до (6,4±2,3) пг/мл ( $p \geq 0,05$ ), а для пацієнтів II групи (див.

Рівень цитокінів і рівень органної дисфункції у дітей із сепсисом,  $M \pm m$ 

Показник	Період дослідження				Контрольна група, n=11
	1-ша доба		3-тя доба		
	I група, n=26	II група, n=7	I група, n=26	II група, n=7	
TNF- $\alpha$ , пг/мл	16,0 $\pm$ 3,1*	5,1 $\pm$ 3,2**	6,4 $\pm$ 2,3**	9,9 $\pm$ 2,3**	7,2 $\pm$ 4,5
IL-6, пг/мл	121,1 $\pm$ 10,7*	51,2 $\pm$ 18,2*	35,7 $\pm$ 19,8*	28,1 $\pm$ 16,9*	5,6 $\pm$ 2,9
IL-2, пг/мл	2,68 $\pm$ 0,95*	1,2 $\pm$ 0,3**	3,1 $\pm$ 0,8*	2,0 $\pm$ 0,7**	0,6 $\pm$ 0,5
P-MODS, бали	3,45 $\pm$ 1,43*	5,0 $\pm$ 1,0*	2,71 $\pm$ 1,11*	4,7 $\pm$ 0,6*	0

табл. 2, рис. 1) характерною була зворотна динаміка: у першу добу рівень TNF- $\alpha$  становив (5,1 $\pm$ 3,2) пг/мл ( $p \geq 0,05$ ), а до третьої доби зростав до (9,9 $\pm$ 2,3) пг/мл ( $p \geq 0,05$ ).

Рівень IL-6 у пацієнтів I групи в перший день дослідження (див. табл. 2, рис. 1) становив (121,1 $\pm$ 10,7) пг/мл ( $p \leq 0,05$ ), до третьої доби знижувався на 70,6 % і становив (35,7 $\pm$ 19,8) пг/мл ( $p \leq 0,05$ ). Для пацієнтів II групи динаміка зниження рівня IL-6 у сироватці крові була менш стрімкою і становила від (51,2 $\pm$ 18,2) пг/мл ( $p \leq 0,05$ ) у першу добу до (28,1 $\pm$ 16,9) пг/мл на третю добу ( $p \leq 0,05$ ), що дорівнює 45,2 %. Рівень IL-2 у пацієнтів I групи в перший день дослідження (див. табл. 2, рис. 2) становив (2,68 $\pm$ 0,95) пг/мл ( $p \leq 0,05$ ), до третьої доби зростав на 13,6 % і дорівнював (3,1 $\pm$ 0,8) пг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

Для пацієнтів II групи характерним було зростання рівня IL-2 від (1,2 $\pm$ 0,3) пг/мл у першу добу до (2,0 $\pm$ 0,7) пг/мл на третю добу, що відповідно становить 40 % ( $p \geq 0,05$ ).

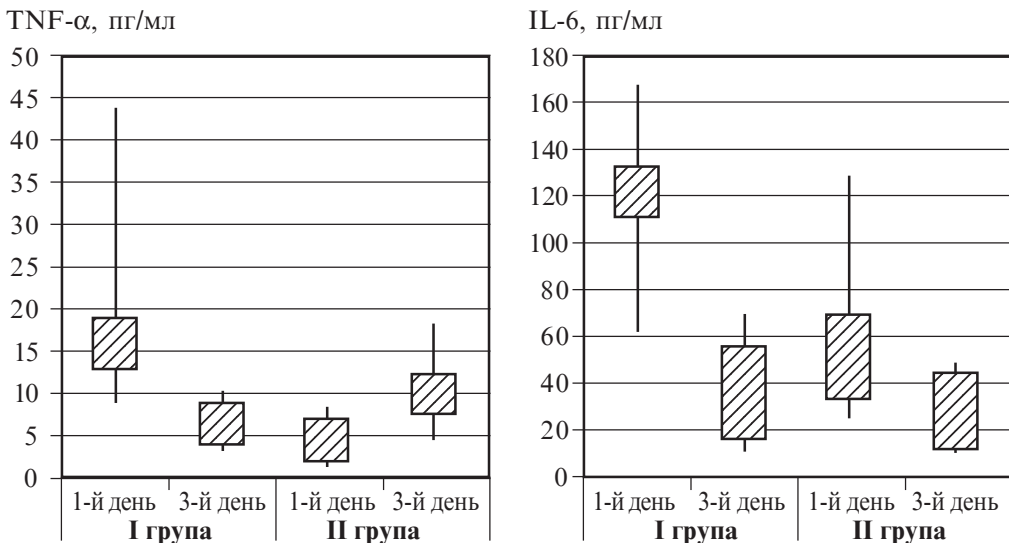


Рис. 1. Динаміка рівнів TNF- $\alpha$  (а) та IL-6 (б) у пацієнтів із сепсисом

IL-2, пг/мл

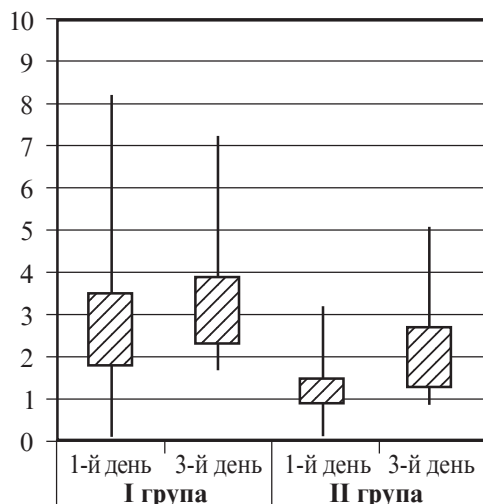


Рис. 2. Динаміка рівня IL-2 у пацієнтів із сепсисом

гену ( $r=0,84$ ), D-димерів ( $r=0,76$ ); рівнями IL-6 і загального фібриногену ( $r=0,98$ ), D-димерів ( $r=0,72$ ); рівнями IL-2 та РФМК ( $r=0,75$ ). Відмічається сильний зворотний зв'язок між рівнями IL-2 та загального фібриногену ( $r=-0,73$ ). Середньої сили прямих кореляційних зв'язків виявлено між TNF- $\alpha$  й АЧТЧ ( $r=0,58$ ), ПТІ ( $r=0,37$ ), а також між рівнями IL-6 і ТІ ( $r=0,62$ ), РФМК ( $r=0,58$ ). Середні за силою та зворотні за характером зв'язки наявні між рівнями IL-2 та D-димерами ( $r=-0,44$ ), часом ХІІа-залежного фібринолізу ( $r=-0,48$ ) та прямий середньої сили зв'язок — між рівнем IL-2 й АТ ІІІ ( $r=0,59$ ).

Для пацієнтів ІІ групи у першу добу лікування (рис. 4) виявлено прямих середньої сили кореляційних зв'язків: між рівнями IL-6 та АЧТЧ ( $r=0,47$ ), загального фібриногену ( $r=0,66$ ), РФМК ( $r=0,5$ ), часом ХІІа-залежного фібринолізу ( $r=0,32$ ); рівнями IL-2 та МНВ ( $r=0,48$ ).

Зворотні зв'язки середньої сили в ІІ групі виявлено між рівнями TNF- $\alpha$  й загального фібриногену ( $r=-0,39$ ), часом ХІІа-залежного фібринолізу ( $r=-0,51$ ); рівнями IL-6 та ПТІ ( $r=-0,37$ ), D-димерів ( $r=-0,39$ ); рівнями IL-2 та ПТІ ( $r=-0,4$ ), ТІ ( $r=0,54$ ), загального фібриногену ( $r=-0,54$ ), РФМК ( $r=-0,42$ ) та часом ХІІа-залежного фібринолізу ( $r=-0,4$ ). До третьої доби лікування для пацієнтів ІІ групи характерними були сильні прямі кореляційні зв'язки між рівнями IL-6 та АЧТЧ ( $r=0,72$ ), часом ХІІа-залежного фібринолізу ( $r=0,82$ ); рівнями IL-2 та МНВ ( $r=0,71$ ), D-димерів ( $r=0,96$ ). Зворотні сильні кореляційні зв'язки виявлено між рівнями TNF- $\alpha$  й АТ ІІІ ( $r=-0,78$ ); IL-2 та ПТІ ( $r=-0,77$ ). Середньої сили прямих кореляційних зв'язків було виявлено між рівнями TNF- $\alpha$  й АЧТЧ ( $r=0,48$ ); рівнями IL-6 і ТІ ( $r=0,38$ ), РФМК ( $r=0,51$ ). Зворотні середньої сили кореляційні зв'язки виявлено між рівнями TNF- $\alpha$  та загального фібриногену ( $r=-0,59$ ); рівнями IL-6 та АТ ІІІ ( $r=-0,66$ ); рівнями IL-2 і ТІ ( $r=-0,45$ ), загального фібриногену ( $r=-0,48$ ), РФМК ( $r=-0,33$ ), часом ХІІа-залежного фібринолізу ( $r=-0,3$ ), АТ ІІІ ( $r=-0,55$ ).

У проспективному відкритому нерандомізованому дослідженні встановлено, що високий вміст D-димерів і значно подовжений час ХІІа-залежного фібринолізу в першу добу лікування пацієнтів із сепсисом супроводжується високим рівнем поліорганної дисфункції за шкалою P-MODS, а зростання рівня TNF- $\alpha$  на третю добу лікування характерне для пацієнтів із прогресуванням поліорганної дисфункції.

Рівень поліорганної дисфункції за шкалою P-MODS у пацієнтів І групи до третьої доби знижувався на 27,3 % ( $p\leq 0,05$ ), тимчасом як у пацієнтів ІІ групи — лише на 6,4 % ( $p\leq 0,05$ ).

При проведенні кореляційного аналізу встановлено таке. Для пацієнтів І групи у 1-й день дослідження (рис. 3) характерна наявність сильного зворотного ( $r=-0,87$ ) зв'язку між рівнями IL-2 та D-димерів; прямого середньої сили зв'язку між рівнями IL-2 й АЧТЧ ( $r=0,42$ ); прямих середньої сили зв'язків між рівнем IL-6 і рівнями D-димерів ( $r=0,4$ ), МНВ ( $r=0,45$ ), ТІ ( $r=0,42$ ), загального фібриногену ( $r=0,54$ ), РФМК ( $r=0,45$ ) та часом ХІІа-залежного фібринолізу ( $r=0,45$ ); зворотного середньої сили зв'язку між рівнями IL-6 і ПТІ ( $r=-0,43$ ), АЧТЧ ( $r=-0,34$ ).

Тим же часом на третю добу лікування у пацієнтів І групи виявлено сильні прямі кореляційні зв'язки між рівнями: TNF- $\alpha$  та загального фібрино-

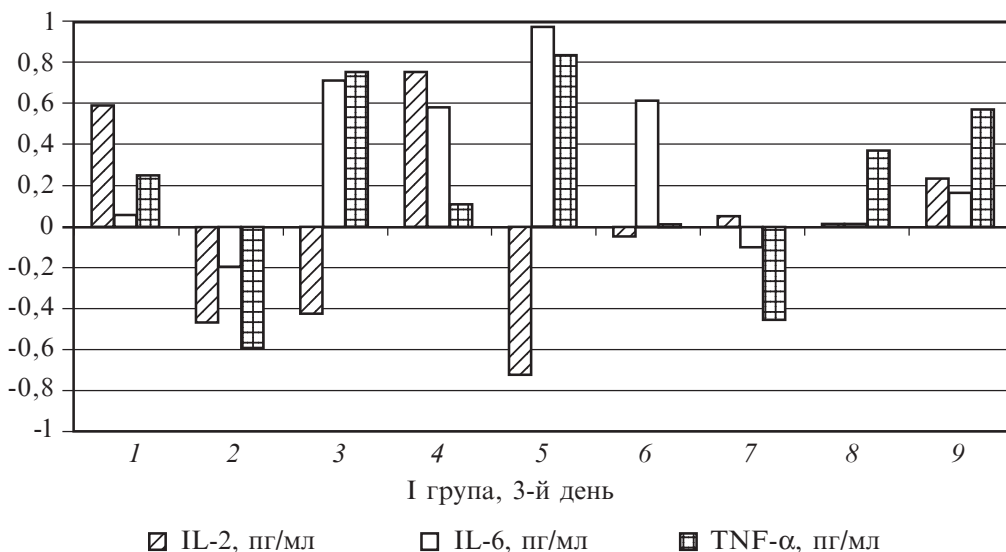
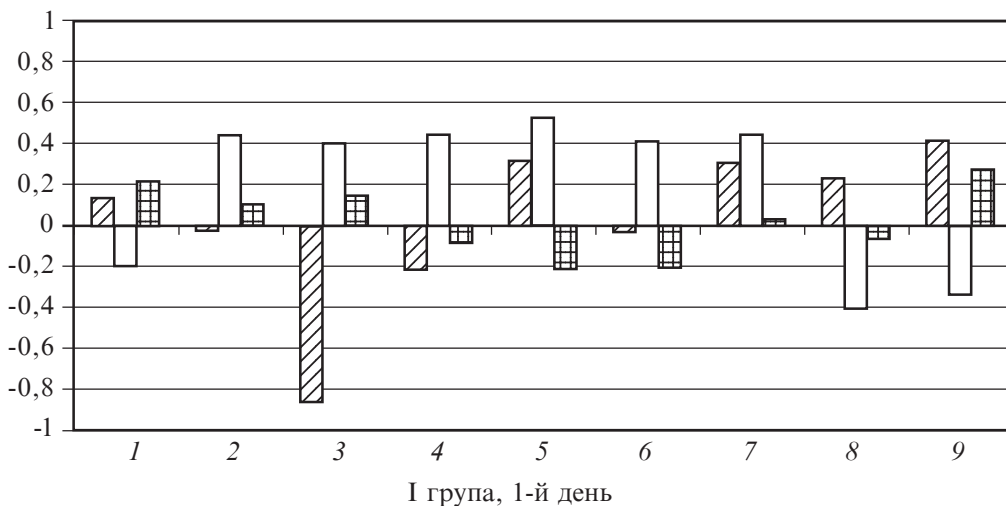


Рис. 3. Кореляційні зв'язки між рівнем цитокінемії та показниками гемостазу у пацієнтів I групи. На рис. 3, 4: 1 — АТ III, %; 2 — XIIa-залежний фібриноліз, хв; 3 — D-димери, нг/мл; 4 — РФМК, мг%; 5 — загальний фібриноген, г/л; 6 — ПІ, %; 7 — МНС; 8 — ПТІ, %; 9 — АЧТЧ, с

### Висновки

1. У пацієнтів I групи спостерігається вірогідне зниження рівнів XIIa-залежного фібринолізу та D-димерів до третьої доби лікування з одночасним зниженням рівня поліорганної дисфункції за шкалою P-MODS. Такі зміни показників системи гемостазу можна вважати прогностично сприятливими для дітей із сепсисом.

2. У пацієнтів II групи в першу добу спостерігалися високий рівень D-димерів, низький рівень АТ III та був значно подовженим час XIIa-залежного фібринолізу при водночас статистично не значущих відмінностях МНС й АЧТЧ щодо контрольної групи. До третьої доби лікування у даної групи пацієнтів знижувалися



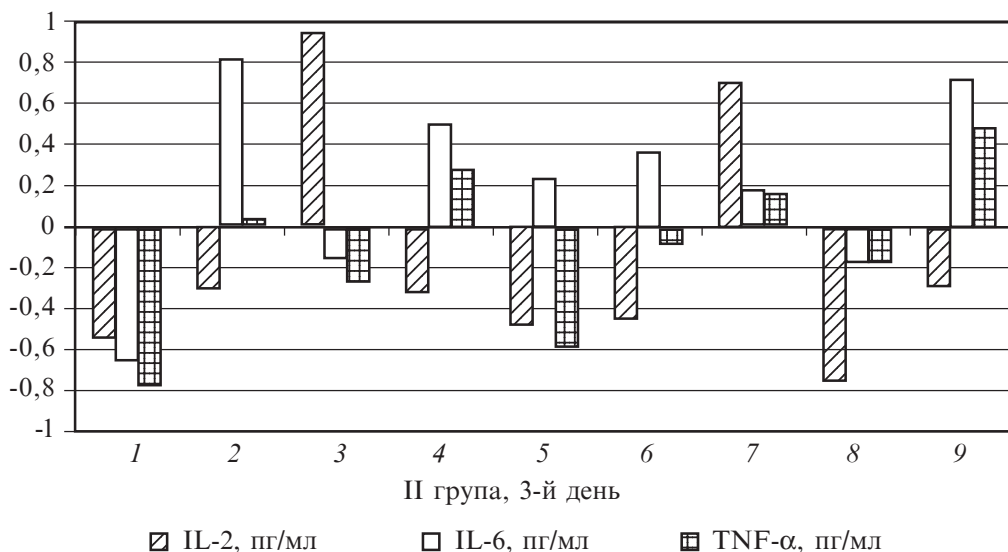
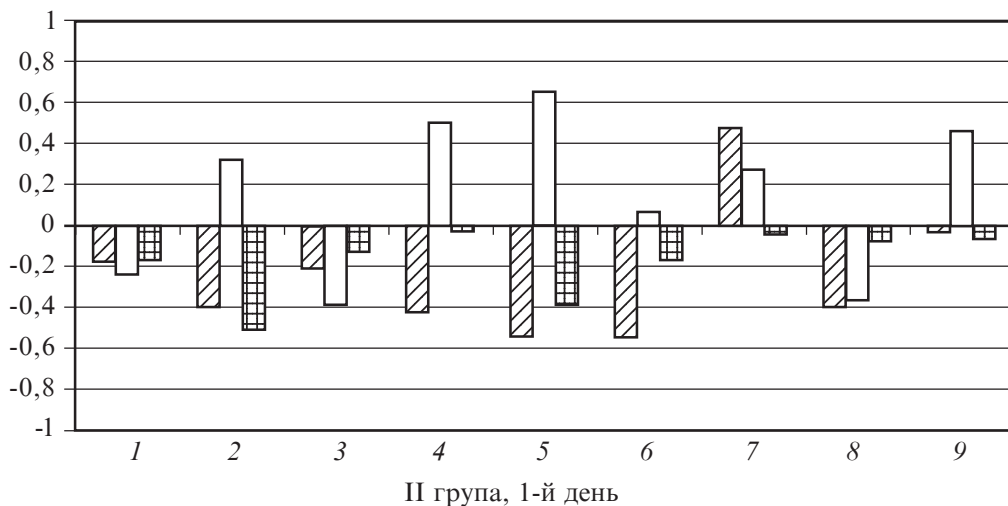


Рис. 4. Кореляційні зв'язки між рівнем цитокінемії та показниками гемостазу у пацієнтів II групи

рівень ТІ, загального фібриногену, тромбоцитів, зростає рівень РФМК, що можна охарактеризувати як стадію гіперкоагуляції ДВЗ-синдрому з тенденцією до гіпокоагуляції.

3. Зростання рівня TNF- $\alpha$  у пацієнтів із сепсисом є негативною прогностичною ознакою і супроводжується наростанням рівня СПОН і виснаженням гемостатичного потенціалу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Кречетова А. В. Система свертывания крови при сепсисе / А. В. Кречетова, Г. М. Галстян, С. А. Васильев // Гематология и трансфузиология. – 2010. – № 5. – С. 20–34.
2. *Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: A prospective study* / Sisse R. Ostrowski, Nis A. Windelov, Michael Ibsen [et al.] // *Journal of Critical Care*. – 2013. – Vol. 28, N 3. – P. 317.e1–317.e11.

3. Iba T. The anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation / T. Iba, I. Nagaoka, M. Boulat // *Thrombosis Research*. – 2013. – Vol. 131, N 5. – P. 383–389.

4. Levi M. Disseminated intravascular coagulation / M. Levi, H. ten Cate // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341 (8). – P. 586–592.

5. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction / N. Semeraro, C. T. Ammollo, F. Semeraro [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2012. – Vol. 129, N 3. – P. 290–295.

6. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012* / R. Phillip Dellinger, Mitchell M. Levy, Andrew Rhodes [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2013. – Vol. 41, N 2. – P. 580–637.

7. Tumor Necrosis Factor gene polymorphism results in high TNF level in sepsis and septic shock / Nikhil Kothari, Jaishri Bogra, Haider Abbas [et al.] // *Cytokine*. – 2013. – Vol. 61, N 2. – P. 676–681.

Надійшла 27.04.2013

УДК 616.12-008.313-085

Ю. И. Карпенко, Н. В. Найденко, А. В. Горячий,  
А. А. Абрамова, Е. В. Савченко, В. Н. Сальская

## ОПТИМАЛЬНАЯ ГИПОКОАГУЛЯЦИЯ В ИНТРАОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ РАДИОЧАСТОТНОЙ КАТЕТЕРНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,  
Областная клиническая больница, Одесса, Украина

УДК 616.12-008.313-085

Ю. И. Карпенко, Н. В. Найденко, А. В. Горячий, А. А. Абрамова, Е. В. Савченко, В. Н. Сальская

### ОПТИМАЛЬНАЯ ГИПОКОАГУЛЯЦИЯ В ИНТРАОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ РАДИОЧАСТОТНОЙ КАТЕТЕРНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Освещены актуальные вопросы гипокоагуляции в интраоперационном периоде при радиочастотной катетерной изоляции легочных вен у больных с фибрилляцией предсердий. Адекватная антикоагуляция является важным аспектом для профилактики тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Несмотря на большое количество исследований в этой области и широкое применение катетерных методов лечения, не существует единых стандартизованных схем антикоагуляции, и риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений радиочастотной изоляции легочных вен у больных с фибрилляцией предсердий остается высоким. Разработаны оптимальные схемы интраоперационных режимов гипокоагуляции на основе определения времени активации свертывания крови и международного нормализационного отношения.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, радиочастотная катетерная изоляция легочных вен, режимы антикоагуляции.