

В. М. Лазанюк, В. І. Босенко,  
О. В. Туренко, К. П. Кірпічнікова

## ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЕМБОЛИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ДІТЕЙ З «ЦИАНОТИЧНИМИ» ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ПАЛІАТИВНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,  
Одеська обласна дитяча клінічна лікарня, Одеса, Україна*

УДК 616.12-007-053.1-089.197.5-06:616.151.5-084

В. Н. Лазанюк, В. И. Босенко, О. В. Туренко, К. П. Кирпичникова  
ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
У ДЕТЕЙ С «ЦИАНОТИЧЕСКИМИ» ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ  
СЕРДЦА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПАЛЛИАТИВНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ  
ВМЕШАТЕЛЬСТВ

**Актуальность.** По данным источников литературы, частота тромбоэмболических осложнений у детей с «цианотическими» врожденными пороками сердца (ВПС) после проведения паллиативных операций составляет от 1 до 20 % случаев. Именно поэтому система гемостаза у данной категории пациентов заслуживает особого внимания.

**Цель.** Изучить состояние системы гемостаза у детей с «цианотическими» ВПС, которым планировалось проведение паллиативного оперативного лечения, в дооперационном и послеоперационном периодах, а также оценить эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений.

**Материалы и методы.** Были исследованы 14 больных с «цианотическими» ВПС, которым планировалось проведение паллиативного оперативного лечения. Исследование проводилось с использованием низкочастотной пьезоэлектрической тромбозластографии (НПТЭГ) при госпитализации, в конце операции, на первые сутки послеоперационного периода, после проведенной антикоагулянтной терапии гепарином (на 4-е сутки послеоперационного периода) и при выписке. Показатели НПТЭГ сравнивали с группой здоровых детей.

**Результаты.** В конце операции больные данной категории требовали проведения гемостатической терапии, так как наблюдались признаки структурной и хронометрической гипокоагуляции. На следующие сутки послеоперационного периода после стабилизации показателей системы гемостаза проводилась антикоагулянтная терапия. При выписке у детей с «цианотическими» ВПС показатели НПТЭГ достоверно не отличались от показателей у здоровых детей.

**Выводы.** Тактика антикоагулянтной терапии позволила нам предупредить развитие тромбоэмболических осложнений.

**Ключевые слова:** «цианотические» врожденные пороки сердца, паллиативные операции, система гемостаза, низкочастотная пьезоэлектрическая тромбозластография.

**PREVENTION OF THROMBOEMBOLISM IN CHILDREN WITH “CYANOTIC” CONGENITAL HEART AFTER PALLIATIVE SURGERY**

**Actuality.** According to the literature data the frequency of thromboembolic complications in children with “cyanotic” congenital heart disease (CHD) after palliative surgery ranges from 1 to 20 % of cases. That is why the system of hemostasis in these patients deserves special attention.

**The aim** — to investigate the hemostatic system in children with “cyanotic” CHD, which planned a palliative surgery in the preoperative and postoperative periods, and to estimate efficacy of the prevention of thromboembolic complications.

**Materials and methods.** We studied 14 patients with “cyanotic” CHD, which planned a palliative surgery. The study was conducted using low-frequency piezoelectric thromboelastography (LPTEG) during hospitalization, after the operation, on the first postoperative day, after the anticoagulant heparin (on postoperative day 4) and at discharge. Indicators LPTEG compared with healthy children.

**Results.** At the end of surgery, patients in this category require hemostatic therapy because it showed signs of structural and chronometric hypocoagulation. On the next day of the postoperative period after the stabilization of hemostasis we conducted anticoagulant therapy. At discharge in children with “cyanotic” CHD, indicators LPTEG did not differ significantly from that of healthy children.

**Conclusions.** Management of anticoagulant therapy allowed us to prevent the development of thromboembolic complications.

**Key words:** “cyanotic” congenital heart disease, palliative surgery, hemostasis system, low-frequency piezoelectric thromboelastography.

Система гемостазу, як і всі інші системи організму, зазнає змін у процесі росту та розвитку людини. Протягом перших 6 міс. життя стан гемостазу змінюється відповідно до змінених умов існування і до 6 міс. відповідає статусу зрілого організму [1].

Особливої уваги стан системи гемостазу заслуговує у дітей з «ціанотичними» вродженими вадами серця (ВВС), де гіпоксія, один із екстремальних стресових факторів, є основним і значним чинником у зміні та порушенні гематологічних показників у хворих даної категорії та здатна викликати серйозні порушення в коагуляційній системі крові. У стані хронічної гіпоксемії усі компенсаторні механізми організму хворого спрямовані на покращання (полегшення) доставки тканинам кисню. Це досягається, насамперед, шляхом збільшення об'єму циркулюючої крові, а також гемоглобіну й еритроцитів (поліглобулія та поліцитемія) в ній. Вказані зміни ведуть до підвищення в'язкості крові, що разом з перебудовою судинної системи створює в організмі умови для тромбоутворення [2; 3]. При цьому порушення агрегації явно корелює з тяжкістю гіпоксемії та поліцитемії у дітей з «ціанотичними» ВВС [4].

Крім того, суттєву роль у стані системи гемостазу відіграють вікові особливості, для яких ранній вік, зокрема період новонародженості, характеризується посиленням прокоагулянтної ланки гемостазу, особливо у пацієнтів з «ціанотичними» ВВС [5]. Мова йде про низький рівень основних компонентів системи фібринолізу — плазміногену та його активаторів, антитромбіну III, а також К-вітамінзалежних антикоагулянтів (протеїну S і протеїну C), рівень яких після народження удвічі менший, ніж у дітей старшого віку [6].

Саме тому однією з актуальних проблем у дитячій кардіохірургії та кардіореанімації є тромбоемболічні ускладнення, які частіше за все виникають після проведення паліативних оперативних втручань з накладенням системно-легеневих анастомозів у дітей з «ціанотичними» ВВС, основна мета яких полягає у збільшенні легеневого кровотоку, зменшенні артеріальної гіпоксемії та покращанні клінічного стану пацієнтів, а також підготовки легенево-артеріального русла та лівого шлуночка до подальшої радикальної корекції супровідних вад [7].

Причини та механізми розвитку тромбозу залежать від виду анастомозу та наявності факторів ризику. Так, наприклад, при накладенні кавопульмональних анастомозів (Глена і Фонтена), внаслідок порушення гемодинаміки в умовах кровотоку в русло з порівняно високим легеним тиском, виникає зміна ламінарності кровотоку, що створює передумови до виникнення життєво небезпечних тромбів. Системно-легеневі анастомози (підключично-легеневий Блелока — Таусіга та центральний між висхідною аортою і стовбуром легеневої артерії), як правило, застосовують у ранньому віці (до 3 міс.) й передбачають використання тефлонового протеза Gore-Tex з діаметром 3,0–3,5 мм [8], що є одним із факторів ризику тромбоутворення.

За даними різних джерел літератури, частота тромбозу підключично-легеневого анастомозу становить від 1 до 17 % випадків [9], а тотального кавопульмонального анастомозу (Фонтена) — 3–20 % [10].

**Мета** нашого дослідження — вивчення стану системи гемостазу у дітей з «ціанотичними» ВВС, яким планувалося проведення паліативного оперативного лікування в доопераційному та післяопераційному періодах, а також оцінка ефективності профілактики тромбоемболічних ускладнень.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили у дітей з «ціанотичними» ВВС (подвійне відходження магістральних судин від правого шлуночка, тетрада Фалло, аномалія Ебштейна, атрезія легеневої артерії, транспозиція магістральних судин, загальний шлуночок), яким було проведено паліативне оперативне лікування в умовах штучного кровообігу (ШК) у відділенні серцево-судинної хірургії на базі Одеської обласної дитячої клінічної лікарні з 2012 по 2015 рр.

До цієї групи ми включили 12 хворих, яким було проведено накладення анастомозів: центрального аорто-легеневого (2 хворих), підключично-легеневого Блелока (3 хворих), верхнього кавопульмонального Глена (6 хворих) і тотального кавопульмонального Фонтена (1 хворий). Середній вік пацієнтів становив  $(21,0 \pm 17,3)$  міс. при середній масі тіла  $(7,8 \pm 2,9)$  кг. У хворих даної категорії при госпіталізації відзначалася артеріальна гіпоксемія. Показник рівня насичення киснем при пульсоксиметрії був у межах  $(72,6 \pm 6,4)$  %.

Дослідження стану системи гемостазу проводилося під час госпіталізації; наприкінці інтраопераційного періоду після завершення ШК і виконання гемостатичної терапії; наступної доби післяопераційного періоду; при переведенні хворого з блоку інтенсивної терапії до загальної палати та при виписуванні зі стаціонару. Оцінку стану системи гемостазу проводили стандартною коагулограмою (визначення протромбінового відношення (ПВ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), фібриногену), а також методом низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної

тромбоеластографії (НПТЕГ) тромбоеластографом «АРП-01М Меднорд», принцип роботи якого полягає в реєстрації та оцінці в'язкісних характеристик згортання крові за допомогою низькочастотного п'єзоелектричного вібраційного датчика. Ефективність антикоагулянтної терапії контролювалась визначенням рівня МНВ та показниками НПТЕГ, значення яких порівнювали з показниками 30 дітей, яких виписували з відділення після оперативного лікування з діагнозами: «відкрита артеріальна протока», «коарктація аорти», «дефект міжпередсердної перегородки», «дефект міжшлуночкової перегородки». Середній вік дітей цієї групи достовірно не відрізнявся від основної і становив  $(20,8 \pm 7,9)$  міс. ( $p=0,35$ ). За всі дні післяопераційного періоду препаратів, які впливають на систему гемостазу, вони не отримували. Таким чином, дана категорія дітей увійшла до 2-ї (контрольної) групи.

Для інструментального методу дослідження взяття крові здійснювали з підключичної вени у кількості 0,5 мл і вводили в прогріту до  $37^\circ\text{C}$  кювету тромбоеластографа, після чого проводили безперервну реєстрацію і запис кривої тромбоеластограми (ТЕГ), яка характеризує процеси згортання крові та фібринолізу. У процесі вивчення отриманих кривих ТЕГ були визначені амплітудні та хронометричні константи, що характеризують I, II, III стадії гемокоагуляції, ступінь і тривалість ретракції, а також сумарну фібринолітичну активність.

Досліджені основні показники ТЕГ можна характеризувати таким чином: інтенсивність контактної фази коагуляції (ІКК) дозволяє оцінити стан судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу; інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД) визначає інтенсивність утворення згустка; час згортання крові (ЧЗК); показник тромбінової активності (КТА), що характеризує утворення тромбіну і швидкість формування згустка крові; інтенсивність полімеризації згустка (ІПЗ); максимальна щільність згустка (МЩЗ); інтенсивність тотального згортання крові (ІТЗ); сумарна фібринолітична активність, тобто сумарний показник ретракції та спонтанного лізису згустка (ІРЛЗ); коефіцієнт сумарної протизгортальної активності (КСПА).

Функціональність анастомозів контролювали проведенням ехокардіоскопії.

Статистичну обробку проводили за допомогою пакета програм Microsoft Excel 2007 і Statistica 6.1. Характеристику параметрів здійснювали за допомогою обчислення середнього значення, стандартного відхилення, помилки середнього і довірчого інтервалу із заданою довірчою імовірністю 95 %. Дані представлені у вигляді  $M \pm m$ . Нормальність розподілу кількісних показників була перевірена за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. При нормальному розподіленні даних застосовували критерій Стюдента для незалежних вибірок. В іншому разі для перевірки статистичних гіпотез про відмінність між досліджуваними групами використовували непараметричний критерій Манна — Уїтні. Статистично достовірними вважали значення  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Під час дослідження системи гемостазу у дітей з «ціанотичними» ВВС, порівняно з показниками в групі здорових дітей, було виявлено підвищення ІКК, КТА, ЧЗК і зниження ІКД, ІПЗ, МЩЗ. За наявними змінами можна стверджувати про хронометричну гіперкоагуляцію та структурну гіпокоагуляцію, хоча дані розбіжності не мають достовірного характеру (табл. 1).

**Порівняльна характеристика основних показників  
низькочастотної п'єзоелектричної тромбеластографії  
у дітей з «ціанотичними» вродженими вадами серця  
на різних етапах лікування та групою здорових дітей,  $M \pm m$**

Основні показники НПВТ	Основна група (n=14)					Контрольна група (n=25)
	До операції	Наприкінці операції	Через добу після операції	Після терапії гепарином	При виписуванні	
ІКК, відн. од.	26,5±14,8	14,1±8,5	27,1±11,6*	17,9±13,4	6,5±11,5	8,7±13,2
КТА, відн. од.	38,9±8,9	26,4±4,2	40,6±8,5	32,0±6,1	25,5±5,8	33,3±7,8
ЧЗК, хв	6,4±2,0	7,9±1,4	6,8±1,1	7,4±1,2	8,8±2,1	7,1±1,1
ІКД, відн. од.	33,4±5,1	26,1±3,7*	37,1±9,4	31,6±3,6	31,8±4,7	35,3±4,4
ІПЗ, відн. од.	16,4±2,5	15,7±2,1*	15,5±2,7	15,6±2,6	14,7±3,8	18,2±2,5
МЩЗ, відн. од.	430±40*	455±39*	473±44	484,0±65,8	511±67	507±42
ІТЗ, відн. од.	14,1±3,3	8,8±0,8*	10,1±2,0	9,7±1,9*	13,2±6,3	12,9±1,8
ІРЛЗ, %	3,6±4,5	-0,47±0,49*	0,15±0,59	0,8±1,3	1,9±1,8	2,5±2,2

*Примітка.* \* — відмінності достовірні при порівнянні з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Наприкінці інтраопераційного періоду після проведення гемостатичної терапії у хворих основної групи спостерігалася структурна гіпокоагуляція, про що свідчило достовірне зниження показників ІКД ( $p=0,02$ ), ІТЗ ( $p=0,03$ ) (див. табл. 1). Після проведення гемостатичної терапії у перші години післяопераційного періоду та досягнення адекватного гемостазу, у першу добу післяопераційного періоду розпочинали антикоагулянтну терапію гепарином з початковою дозою для системно-легеневих анастомозів — 10 ОД/(кг·год), для кавопульмональних — 15 ОД/(кг·год). На початку наступної доби всім хворим здійснювався контроль показників системи гемостазу, результат якої демонстрував збереження помірної гіпокоагуляції (достовірне зниження показника ІПЗ ( $p=0,046$ )) та посилення антикоагулянтної ланки системи гемостазу, про що свідчило достовірне підвищення показника КСПА порівняно зі здоровими дітьми ( $p=0,03$ ).

Після отримання результатів тривала профілактика тромбоемболічних ускладнень шляхом інфузійного введення гепарину, дозування якого підбирали індивідуально, залежно від показників НПТЕГ. Виходячи з цього, середня доза гепарину становила (11,8±1,6) ОД/(кг·год), інфузію якого проводили до переведення хворого з блоку інтенсивної терапії до відділення серцево-судинної хірургії. Таким чином, середня тривалість інфузії гепарину становила (4,0±1,4) доби. Після цього здійснювали контроль системи гемостазу за допомогою НПТЕГ.

Внаслідок проведеної терапії ознак гіперкоагуляції не спостерігалася (див. табл. 1). У подальшому хворих, яким було проведено оперативне лікування з накладенням кавопульмонального анастомозу, переводили на тривалий пероральний прийом варфарину, а пацієнтів з центральним аорто-легеневим анастомозом і ана-

стомозом Ббелока — на прийом препаратів аспірину дозою 5 мг/кг на добу до моменту проведення радикальної операції. Дозування непрямго антикоагулянту підбирали за результатами НПТЕГ і показниками МНВ, рівень якого намагалися утримувати в межах 2,0. Таким чином, терапевтична доза варфарину в середньому до рівнювала (0,21±0,03) мг/кг на добу.

Після проведеної терапії показники ТЕГ у дітей з «ціанотичними» ВВС при виписуванні з лікарні достовірно не відрізнялися від показників контрольної групи (див. табл. 1). Незважаючи на відносно високу летальність — 3 (25 %) хворих, яка наставала внаслідок легенево-серцевої недостатності, випадків тромботичних ускладнень, у тому числі серед померлих, зафіксовано не було.

### Висновки

1. Аналіз літературних джерел і результати власних досліджень свідчать про те, що діти з «ціанотичними» ВВС становлять особливий контингент кардіохірургічних хворих, де знання особливостей і своєчасний аналіз змін системи гемостазу є дуже важливими для правильного підбору тактики терапії в післяопераційному періоді.

2. Обрана тактика антикоагулянтної терапії під контролем показників НПТЕГ дозволила нам запобігти розвитку тромбоемболічних ускладнень, при цьому показники системи гемостазу при виписуванні з лікарні достовірно не відрізнялися від показників у здорових дітей.

3. За допомогою інструментального методу інтегральної оцінки функціонального стану системи гемостазу нами проведена оцінка як судинно-тромбоцитарної, так і коагуляційної ланки системи гемостазу та системи фібринолізу. Метод НПТЕГ дозволяє працювати з цільною кров'ю, а на одне дослідження потрібно лише 0,5 мл крові, що особливо важливо в неонатології.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Kenet G. Bleeding and thrombosis issues in pediatric patients: current approach to diagnosis and treatment / G. Kenet, U. Nowak-Gottl // Acta Haematol. – 2006. – Vol. 115. – P. 137–140.*

2. *Influence of epidural anesthesia on the hemocoagulation disorders and quantity of the septic complications at patients with acute necrotizing pancreatitis / O. Tarabrin, S. Shcherbakov, A. Tkachenko [et al.] / Critical Care. – 2013. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. 354.*

3. *How to control the coagulation disorders? / O. Tarabrin, S. Shcherbakov, D. Gavrychenko [et al.] // European Journal of Anaesthesiology. – 2013. – Vol. 30, Suppl. 51. – P. 92.*

4. *Rate of abnormalities coagulation test results in patients with congenital heart disease / M. T. Arslan, M. Ozcetin, R. Ozyurek, K. Kavakli // Journal of contemporary medicine. – 2011. – Vol. 1, N 1. – P. 6–10.*

5. *Лазанюк В. Застосування нового методу діагностики тромбгеморагічних розладів у дітей із вродженими вадами серця / В. Лазанюк // Одеський медичний журнал. – 2015. – № 1. – С. 44–48.*

6. *Low-frequency piezoelectric thromboelastography vs platelet aggregation test, standard coagulation tests and thromboelastography / O. Tarabrin, I. Tyutrin, S. Shcherbakov [et al.] // European Journal of Anaesthesiology. – 2015. – Vol. 32, Suppl. 53. – 8AP4-8.*

7. *Паллиативные операции в хирургическом лечении врожденных пороков сердца с односторонним отсутствием легочной артерии* / Л. А. Бокерия, В. П. Подзолков, О. А. Махачев [и др.] // *Детские болезни сердца и сосудов*. – 2011. – № 4. – С. 43–51.

8. *Muralidhar K. Modified Blalock Taussig shunt: Comparison between neonates, infants and older children* / K. Muralidhar // *Ann. Card. Anaesth.* – 2014. – Vol. 17. – P. 197–199.

9. *Monagle P. Thrombosis in children with BT shunts, Glenns and Fontans* / P. Monagle // *Progress in Pediatric Cardiology*. – 2005. – Vol. 21. – P. 17–21.

10. *Thrombosis and thromboembolic complications in fontan patients* / M. Firdouse, A. Agarwal, A. K. Chan, T. Mondal // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2014. – Vol. 20 (5). – P. 484–492.

## REFERENCES

1. Kenet G., Nowak-Gottl U. Bleeding and thrombosis issues in pediatric patients: current approach to diagnosis and treatment. *Acta Haematol* 2006; 115: 137-140.

2. Tarabrin O., Shcherbakov S., Tkachenko A., Kushnir O., Grychushenko I. Influence of epidural anesthesia on the hemocoagulation disorders and quantity of the septic complications at patients with acute necrotizing pancreatitis. *Critical Care* 2013, 17 (2): 354.

3. Tarabrin O., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Saleh O., Lyoshenko I., Kushnir O. How to control the coagulation disorders? *European Journal of Anaesthesiology* 2013, 30 (51): 92.

4. Arslan MT, Ozcetin M, Ozyurek R, Kavakli K. Rate of abnormalities coagulation test results in patients with congenital heart disease. *Journal of contemporary medicine* 2011; 1 (1): 6-10.

5. Lazaniuk V. The use of a new method of diagnosis trombohemoragic disorders in children with congenital heart disease. *Odeskyy medychnyy zhurnal* 2015; 1: 44-48.

6. Tarabrin O., Tyutrin I., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Tarabrin P. Low-frequency piezoelectric thromboelastography vs platelet aggregation test, standard coagulation tests and thromboelastography. *European Journal of Anaesthesiology* 2015, 32 (53): 8AP4-8.

7. Bokeriya L.A., Podzolkov V.P., Makhachev O.A. et al. Palliative surgery in the surgical treatment of congenital heart disease with unilateral absence of a pulmonary artery *Detskie bolezni serdtsa i sosudov* 2011; 4: 43-51.

8. Muralidhar K. Modified Blalock Taussig shunt: Comparison between neonates, infants and older children. *Ann Card Anaesth* 2014; 17: 197-199.

9. Monagle P. Thrombosis in children with BT shunts, Glenns and Fontans *Progress in Pediatric Cardiology* 2005; 21: 17-21.

10. Firdouse M., Agarwal A., Chan A.K., Mondal T. Thrombosis and thromboembolic complications in fontan patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014; 20 (5): 484-92.

Надійшла 1.09.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. В. Сулов