

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА CONGENITAL HEART DISEASES

УДК 616.12-007.2-053.2-005.1-07-085

ДИАГНОСТИКА И КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ЦИАНОТИЧЕСКИХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

В. Н. ЛАЗАНЮК, О. А. ТАРАБРИН, В. И. БОСЕНКО

*Одесский национальный медицинский университет,
Одесская областная детская клиническая больница. Одесса, Украина*

Цель. Изучить функциональное состояние системы гемостаза у детей с цианотическими ВПС до и после оперативного вмешательства, а также причины геморрагических расстройств для проведения адекватной гемостатической терапии.

Материалы и методы. Были изучены группа детей с цианотическими ВПС, гемостатическая терапия в которой проводилась под контролем НПТЭГ, и группа, в которой коррекция системы гемостаза проводилась без учета показателей НПТЭГ.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что в конце основного этапа хирургического лечения в исследуемых группах наблюдались явления гипокоагуляции за счет коагуляционного звена системы гемостаза, о чем свидетельствовало достоверное снижение показателей КТА, ВСК, ИКД, ИПС, МА и ИТС по сравнению с показателями группы здоровых детей. В связи с этим в 1-й группе гемостатическая терапия базировалась на трансфузии СЗП. Во 2-й группе помимо СЗП применялись препараты транексамовой кислоты и этамзилат. При этом объем и скорость кровопотери достоверно не различались в обеих группах. Частота кровотечения, которая превышала 3 мл/кг/ч в первые сутки послеоперационного периода, в 1-й группе составляла 6,6 %, во 2-й – 10 %.

Заключение. Тактика дифференцированной комплексной коррекции системы гемостаза у детей с цианотическим ВПС под контролем НПТЭГ позволила минимизировать объем медикаментозной терапии, уменьшить частоту геморрагических осложнений на 3,3 %, снизить продолжительность ИВЛ в послеоперационном периоде в среднем на 9,4 ч, а также на 24 ч сократить проведение инотропной поддержки, что в итоге уменьшило среднее время лечения в палате интенсивной терапии на 33,6 ч.

Ключевые слова: цианотические врожденные пороки сердца, система гемостаза, низкочастотная пьезоэлектрическая тромбозастиграфия, кровотечение.

Пациенты с цианотическими врожденными пороками сердца (ВПС) составляют особую группу, нарушение гемостаза у них связано с полицитемией, уменьшением количества и угнетением функции тромбоцитов, активацией фибринолиза [1, 2]. Расстройства системы гемостаза у детей с цианотическими ВПС в послеоперационном периоде были обнаружены многими исследователями. Н. Н. Самсонова и Е. Ф. Козар (2008) показали, что операции у детей с ВПС в условиях искусственного кровообращения (ИК) сопровождаются выраженными нарушениями тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, которые определяют риск развития геморрагических осложнений. В частности, геморрагические расстройства усложнили ход 1,9 % операций, средний возраст больных при этом составлял 5,1 года. В послеоперационном периоде частота послеоперационных кровотечений, превышающая 3 мл/кг/ч, составляла 10,8 %, у новорожденных – 13,1 % случаев от общего количества больных с любыми формами ВПС, операции которым были проведены в условиях ИК [1]. В исследование входили больные в возрасте от 0 до 14 лет, оно включало весь спектр врожденных пороков сердца (ВПС). По данным других авторов (S. Moganasundram, V. J. Hunt и др., 2010), объем

кровотечения в первые часы послеоперационного периода, превышающий 5 мл/кг/ч, наблюдался в 38 % случаев [3]. D. Faraoni и P. Van der Linden (2014) обнаружили, что объем кровопотери у детей с цианотическими ВПС достоверно выше по сравнению с пациентами с ацианотическими формами ВПС [4]. G. D. Williams, S. L. Bratton и др. (1998) исследовали объем кровопотери у детей с ВПС, средняя величина которой в интраоперационном периоде составляла от 17 до 32 мл/кг (у новорожденных – 50–61 мл/кг) [5]. В первые двое суток послеоперационного периода показатели кровопотери, по данным разных авторов, составляют от 15 до 110 мл/кг/сут. [6–8] (у новорожденных 94–100 мл/кг) [6]. Частота кровотечений у детей в возрасте от 0 до 14 лет в интраоперационном периоде составляет 2 %, в послеоперационном – 10,8 % [1], у новорожденных – 13,1 % [2].

Таким образом, дети – особый контингент кардиохирургических больных, вопрос гемостаза в котором требует отдельного рассмотрения. Именно поэтому целью нашей работы было исследование функционального состояния системы гемостаза и фибринолиза у детей с цианотическими ВПС до и после оперативного вмешательства, а также изучение причины геморрагических рас-

стройств для проведения адекватной гемостатической терапии.

Материалы и методы

Исследование системы гемостаза проводилось у 60 детей с цианотическими ВПС (атрезия легочной артерии, транспозиция магистральных сосудов, общий желудочек, тетрада Фалло, двойное отхождение магистральных сосудов, тотальный аномальный дренаж легочных вен, аномалия Эбштейна), которые были прооперированы в условиях искусственного кровообращения (ИК) в отделении сердечно-сосудистой хирургии Одесской областной детской клинической больницы (ОДКБ) с 2011 по 2015 г. При поступлении у всех больных отмечалась гипоксемия. Средний уровень насыщения крови методом пульсоксиметрии составлял $72,9 \pm 3,0$ %. В зависимости от тактики выбранной терапии, пациенты были разделены на две группы по 30 детей. В 1-й группе тактика гемостатической терапии в интраоперационном и послеоперационном периодах базировалась на полученных результатах инструментального исследования системы гемостаза методом низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии (НПТЭГ), включала в себя дифференцированное применение гемостатических препаратов с целью воздействия на ослабленное звено системы гемостаза и исключала эмпирическое лечение геморрагических расстройств в периоперационном периоде. Гемостатическая терапия во 2-й группе проводилась согласно стандартной тактике анестезиологического обеспечения отделения сердечно-сосудистой хирургии ОДКБ. Данная тактика заключалась в осуществлении лечения геморрагических осложнений и включала в себя проведение всем больным с цианотическими ВПС трансфузии тромбоконцентрата (ТК) в дозе 15 мл/кг и свежемороженой плазмы (СЗП) (15 мл/кг). Указанная терапия проводилась по окончании ИК и нейтрализации гепарина расчетной дозой протамина сульфат. В случаях длительного кровотечения, кроме указанной терапии, вводилась дополнительная доза протамина сульфат, которая составляла $\frac{1}{4}$ дозы от расчетной. Кроме того, гемостатическую терапию проводили введением транексамовой кислоты в дозе 10 мг/кг и этамзилата (12,5 мг/кг). Результаты исследования состояния системы гемостаза методом НПТЭГ во 2-й группе не принимались во внимание. Средний возраст больных в группах достоверно не различался и составлял в 1-й группе – $20,1 \pm 10$ мес., во 2-й – $20,6 \pm 12,5$ мес. Показатели НПТЭГ двух групп больных сравнивались с контрольной группой, которая включала

в себя 30 здоровых детей, средний возраст которых достоверно не отличался от возраста детей с цианотическими ВПС и составлял $20,7 \pm 7,9$ мес.

Метод низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии (НПТЭГ) проводился с помощью аппаратно-программного комплекса реологических исследований крови «АРП-01М Меднорд» (Томск, Россия), принцип работы которого заключается в регистрации и оценке вязкостных характеристик свертывания крови с помощью низкочастотного пьезоэлектрического вибрационного датчика. Для инструментального метода исследования забор крови осуществлялся в операционной из левой подключичной вены в количестве 0,5 мл и вводился в прогретую до 37°C кювету тромбоэластографа, после чего проводили непрерывную регистрацию и запись кривой тромбоэластограммы (ТЭГ), которая характеризует процессы свертывания крови и фибринолиза.

В процессе изучения полученных кривых ТЭГ были определены амплитудные и хронометрические константы, характеризующие I, II, III стадию гемокоагуляции, степень и продолжительность ретракции и суммарную фибринолитическую активность. Основные показатели ТЭГ: ИКК – интенсивность контактной фазы коагуляции, позволяет оценить состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза; ИКД – интенсивность коагуляционного драйва (интенсивность образования сгустка); ВСК – время свертывания крови; КТА – константа тромбиновой активности, характеризует образование тромбина и скорость формирования сгустка крови; ИПС – интенсивность полимеризации сгустка; МА – максимальная плотность сгустка, ИТС – интенсивность тотального свертывания; ИРЛС – суммарная фибринолитическая активность, то есть суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка; КСПА – коэффициент суммарной противосвертывающей активности [9, 10].

Контроль состояния системы гемостаза всем больным проводился до начала хирургического лечения, в конце основного этапа хирургического лечения (после завершения ШК и нейтрализации гепарина протамином сульфат) и в конце интраоперационного периода.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.1 (StatSoft of Tulsa, USA). Характеристику параметров проводили с помощью расчета среднего значения, стандартного отклонения, ошибки среднего и доверительного интервала. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего арифметического с за-

данной доверительной вероятностью 95 % ($\gamma=0,95$). Нормальность распределения количественных показателей была проверена с помощью критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении данных применяли критерий Стьюдента для независимых выборок. В противном случае для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически достоверными считали значения $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании состояния системы гемостаза методом НПТЭГ в дооперационном периоде существенной разницы в показателях НПТЭГ между 1-й и 2-й группами выявлено не было. Однако при сравнении со здоровыми детьми было выявлено статистически достоверное отклонение показателей: ИКК, ИПС, МА, КСПА (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика состояния системы гемостаза у детей с цианотическими ВПС до начала хирургического лечения и у здоровых детей, М±m

Показатель НПТЭГ	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
ИКК (отн. ед.)	31,9±10,9*	34,2±10,5*	10,5±10,5
КТА(отн. ед.)	37,7±6,5	38,35±5,4	30,4±4,8
ВСК (мин)	6,9±1,2	7,02±1,1	7,4±0,8
ИКД (отн. ед.)	32,3±3,7	32,3±3,5	33,5±3,2
ИПС (отн. ед.)	14,1±1,8*	14,2±1,6*	18,6±1,8
МА (отн. ед.)	425,8±31,9*	430±31,3*	522,4±23,2
ИТС (отн. ед.)	12,1±1,8	13±1,5	12,4±1,6
ИРЛС (%)	1,9±1,87	0,96±0,56	2,3±2,1
КСПА (отн. ед.)	2,42±0,27*	2,38±0,25*	1,93±0,27

* Различия достоверны при сравнении с группой здоровых детей ($p < 0,05$).

Так, показатель ИКК, который отвечает за сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза и характеризует агрегационную способность тромбоцитов, в 1-й группе до начала хирургического лечения значительно превышал данный показатель у здоровых детей и в среднем составлял – 31,9±10,9 отн. ед. ($p=0,009$). Аналогичная картина наблюдалась при сопоставлении показателя ИКК контрольной группы с показателем 2-й группы, в которой он в среднем достигал отметки 34,2±10,5 отн. ед. ($p=0,003$). Данная особенность в сосудисто-тромбоцитарном звене системы гемостаза (увеличение интенсивности контактной фазы коагуляции) указывает на достоверное усиление агрегации тромбоцитов у детей с цианотическими ВПС до начала

хирургического лечения. Другая картина наблюдалась в коагуляционном звене системы гемостаза. В частности, было выявлено достоверное снижение показателей ИПС и МА в 1-й и 2-й группах по сравнению с группой здоровых детей. Так, уровень ИПС в 1-й и 2-й группах на 24,2 % ($p=0,0007$) и на 23,8 % ($p=0,0006$) соответственно не достигал уровня показателей здоровых детей. Значительно ниже у детей 1-й и 2-й групп был и показатель максимальной плотности сгустка (МА) – отмечалось снижение на 18,5 % ($p=0,00007$) и на 17,7 % ($p=0,0001$) соответственно. При исследовании состояния антикоагулянтной активности плазмы, за которую отвечает показатель КСПА, оказалось, что его уровень в 1-й группе на 26,3 % был выше показателя здоровых детей ($p=0,006$). Похожая картина была отмечена и во 2-й группе, где показатель КСПА на 23,3 % превышал показатель здоровых детей ($p=0,015$) (табл. 1). На рисунке 1 представлен график НПТЭГ у детей с цианотическими ВПС до начала хирургического лечения.

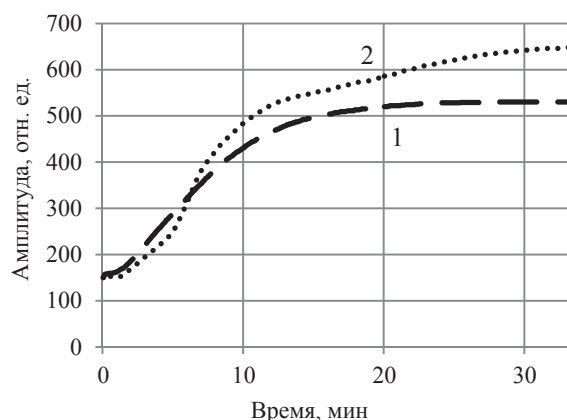


Рис. 1. Динамика НПТЭГ:

1 – среднестатистическая ТЭГ детей с цианотическими ВПС до начала хирургического лечения;
2 – среднестатистическая ТЭГ здорового ребенка

При исследовании реологических свойств крови в конце основного этапа хирургического лечения (завершение ИК) у детей с цианотическими ВПС наблюдалась отрицательная динамика состояния системы гемостаза во всех ее составляющих компонентах по сравнению с показателями дооперационного периода. Негативные изменения показателей были одинаковыми для обеих групп детей с цианотическими ВПС, и при сравнении 1-й и 2-й групп достоверной разницы в значениях показателей НПТЭГ после завершения ИК обнаружено не было. В обеих группах отмечено достоверное снижение всех амплитудных и удлинение хронометрических показателей НПТЭГ (табл. 2). В частности, после завершения ИК, несмотря на нейтрализацию гепарина протаминам

сульфат, в 1-й и 2-й группах наблюдалось достоверное снижение уровня показателей КТА, ИКД, ИПС, МА, ИТС и увеличение продолжительности показателя ВСК. Так, по данным НПТЭГ, показатели КТА в конце основного этапа хирургического лечения в 1-й и 2-й группах на 26,4 % ($p=0,016$) и на 26,8 % ($p=0,008$) соответственно были ниже уровня показателей здоровых детей. Показатель ИКД был в 1-й и 2-й группах на 42,6 % ($p=0,00001$) и 42,9 % ($p=0,00001$) соответственно ниже. Показатель ИПС уменьшился в 1-й группе на 42 % ($p=0,00001$), во 2-й группе – на 39,8 % ($p=0,00001$). Максимальная плотность сгустка (МА) уменьшилась в 1-й и 2-й группах на 30 % ($p=0,00001$) и на 30,4 % ($p=0,00001$) соответственно. Снизилась также и интенсивность тотального свертывания крови (ИТС) – на 34,7 % ($p=0,00008$) в 1-й группе, и на 31,5 % ($p=0,0003$) во 2-й группе. Время свертывания крови (ВСК) в 1-й группе было на 52,7 % длиннее ($p=0,0002$) по отношению к норме, во 2-й группе – на 56,7 % ($p=0,00001$). Обнаружены следующие результаты исследования состояния системы гемостаза у детей 1-й группы методом НПТЕГ:

1) в 53,3 % случаев – снижение уровня показателей коагуляционного звена системы гемостаза, в связи с чем указанным больным проводилась трансфузия одногруппной СЗП;

2) в 23,3 % случаев – повышение уровня показателя КСПА, пациентам вводилась дополнительная доза протамина.

Кроме того, в 96,6 % случаев после завершения ИК наблюдалась тромбоцитопения, в связи с чем проводилась трансфузия тромбоконцентрата.

Во 2-й группе гемостатическая терапия проводилась по стандарту анестезиологического

обеспечения и включала в себя трансфузию СЗП (в 100 % случаях) и тромбоконцентрата (100 % случаев). Кроме того, в 43,3 % случаев, при которых наблюдались геморрагические осложнения, с гемостатической целью вводились препараты транексамовой кислоты, этамзилат и дополнительная доза протамина сульфат.

В результате проведенного лечения в 1-й и 2-й группах, несмотря на различную тактику гемостатической терапии, наблюдалась похожая положительная динамика изменений основных показателей НПТЕГ. Однако при сравнении результатов исследования системы гемостаза в конце интраоперационного периода обеих групп с результатами группы здоровых детей наблюдались различия. В частности, среди структурных констант в 1-й группе сохранялся достоверно низкий уровень показателей ИПС и ИТС, которые на 15,1 % ($p=0,02$) и 29,9 % ($p=0,0001$) соответственно были ниже нормы (табл. 3). Во 2-й группе достоверное различие наблюдалось между показателями ИТС, которые на 20,2 % ($p=0,04$) были ниже показателей здоровых детей. Среди амплитудных констант НПТЕГ в 1-й группе достоверное отличие от нормы наблюдалось между показателями МА, которые были на 22 % ($p=0,005$) ниже показателей здоровых детей. В 2-й группе показатель МА достоверно не отличался от нормы. Среди остальных показателей НПТЕГ у больных с цианотическими ВПС в конце интраоперационного периода после проведенной гемостатической терапии достоверных различий с показателями здоровых детей не наблюдалось (табл. 3). Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и системы фибринолиза в обеих группах не отличалось от нормы.

Таблица 2

Сравнительная характеристика основных показателей НПТЭГ у детей с цианотическими ВПС в конце ИК, $M \pm m$

Показатель НПТЭГ	1-я группа		2-я группа	
	до операции	конец ИК	до операции	конец ИК
ИКК (отн. ед.)	31,9±10,9	25,3±8,8	34,2±10,5	21,7±9,4
КТА(отн. ед.)	37,7±6,5	22,4±5,3*, +	38,35±5,4	22,3±5,3*, +
ВСК (мин)	6,9±1,2	11,3±1,6*, +	7,02±1,1	11,6±1,6*, +
ИКД (отн. ед.)	32,3±3,7	19,3±3,6*, +	32,3±3,5	19,2±3,2*, +
ИПС (отн. ед.)	14,1±1,8	10,8±1,9*, +	14,2±1,6*	11,2±1,7*, +
МА (отн. ед.)	425,8±31,9	365,9±42,4*, +	430±31,3	363,6±8,3*, +
ИТС (отн. ед.)	12,1±1,8	8,1±1,1*, +	13±1,5	8,5±1,1*, +
ИРЛС (%)	1,9±1,87	0,25±0,73+	0,96±0,56	0,3±0,8+
КСПА (отн. ед.)	2,4±0,3	1,8±0,2+	2,38±0,25	1,7±0,2+

* Различия достоверны при сравнении с группой здоровых детей ($p<0,05$); + различия достоверны при сравнении с дооперационным этапом лечения ($p<0,05$).

Таблица 3

Динамика основных показателей НПТЭГ у детей с цианотическими ВПС в конце интраоперационного периода, М±m

Показатель НПТЭГ	1-я группа		2-я группа	
	конец ИК	конец операции	конец ИК	конец операции
ИКК (отн. ед.)	25,3±8,8	14,8±6,6	21,7±9,4	11,3±4,7
КТА(отн. ед.)	22,4±5,3	34±7 [@]	22,3±5,3	35,9±6,6 [@]
ВСК (мин)	11,3±1,6	8±2 [@]	11,6±1,6	7,4±1,4 [@]
ИКД (отн. ед.)	19,3±3,6	29,3±4,2 [@]	19,2±3,2	31,6±4,2 [@]
ИПС (отн. ед.)	10,8±1,9	15,8±1,5 ^{@,*}	11,2±1,7	17,1±1,4 [@]
МА (отн. ед.)	365,9±42,4	460±27,8 ^{@,*}	363,6±38,3	483±27 [@]
ИТС (отн. ед.)	8,1±1,1	8,7±0,9 [*]	8,5±1,1	9,9±0,9 ^{@,*}
ИРЛС (%)	0,25±0,73	-0,26±0,3	0,3±0,8	-0,02±0,4
КСПА (отн. ед.)	1,8±0,2 ⁺	1,9±0,3	1,7±0,2	1,8±0,2

[@] Различия достоверны при сравнении показателей в конце операции и окончания ИК (p<0,05); * различия достоверны при сравнении с группой здоровых детей (p<0,05).

На рисунке 2 представлено обобщенное графическое изображение динамики изменений системы гемостаза у детей с цианотическими ВПС на всех этапах хирургического лечения.

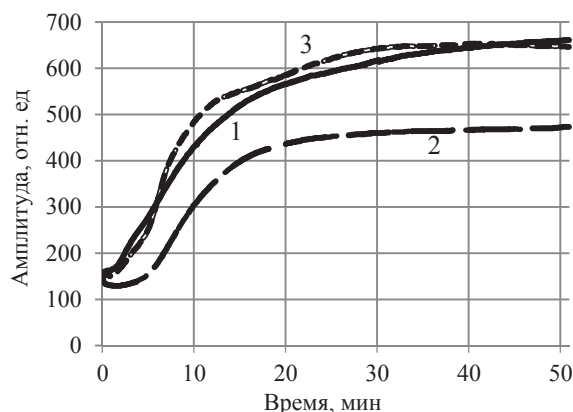


Рис. 2. Динамика: 1 – НПТЭГ детей с цианотическими ВПС в конце интраоперационного периода; 2 – НПТЭГ в конце основного этапа хирургического лечения (конец ИК); 3 – НПТЭГ здорового ребенка

Эффективность проводимой гемостатической терапии оценивали по частоте геморрагических осложнений и основным показателям витальных функций, к которым мы отнесли средний темп диуреза, продолжительность ИВЛ, продолжительность инотропной поддержки, средний уровень температуры тела и общую продолжительность лечения в палате интенсивной терапии.

В процессе исследования показателей пациентов 1-й и 2-й групп было выявлено, что величина интраоперационной кровопотери между группами достоверно не отличалась и в среднем составляла в 1 группе 11,1 ± 3,9 мл/кг, а во 2 группе – 12,1 ± 8,4 мл/кг.

В послеоперационном периоде мы сравнивали средний темп экссудации, общий объем кровотечения за первые сутки послеоперационного периода и частоту геморрагических осложнений (количество случаев, при которых интенсивность кровотечения в первые 5 ч послеоперационного периода превышала 3 мл/кг/ч).

При сравнении указанных групп больных было выявлено, что средний темп кровотечения у детей 1-й группы составлял 0,99±0,2 мл/кг/ч, что достоверно не отличалось от показателя 2-й группы, где данный показатель в среднем достигал значения 1,15±0,3 мл/кг/ч (p=0,75). Также не было выявлено достоверной разницы между средним объемом кровопотери в первые сутки послеоперационного периода. У детей 1-й группы он составлял 11,8±2,2 мл/кг, тогда как у пациентов 2-й группы средний объем кровопотери составлял 11,5±4,2 мл/кг (p=0,2).

При сравнении частоты геморрагических осложнений в первые сутки послеоперационного периода было выявлено, что во 2-й группе количество случаев, при которых интенсивность кровотечения в первые 5 ч послеоперационного периода превышала 3 мл/кг/ч, составляла 10 % (3 прооперированных больных), что на 3,3 % превышало аналогичный показатель 1-й группы, в которой геморрагические осложнения наблюдались у 2 больных (6,7 % случаев).

Что касается показателей витальных функций организма, в процессе исследования в послеоперационном периоде были выявлены существенные расхождения между показателями среднестатистической продолжительности инотропной поддержки, темпа диуреза и количества суток, проведенных в палате интенсивной терапии.

В частности, продолжительность инотропной поддержки у детей 1-й группы в среднем составляла $2,4 \pm 0,8$ суток, что на 29,5 % меньше по сравнению с продолжительностью во 2-й группе ($p=0,03$). Средний темп диуреза у детей 1-й группы был на 25 % выше темпа 2-й группы и в первые сутки послеоперационного периода составлял $5,5 \pm 0,5$ мл/кг/ч. Длительность лечения в палате интенсивной терапии составляла $3,9 \pm 1,2$ койко-дня, что на 26,5 % меньше по сравнению с аналогичными показателями 2-й группы.

Кроме основных показателей витальных функций организма, была проанализирована структура послеоперационных осложнений, которые возникали у детей с цианотическими ВПС. К осложнениям, количество которых существенно различалось между 1-й и 2-й группами, можно отнести гемоторакс, острую почечную недостаточность. Например, частота возникновения гемоторакса у детей, гемостатическая терапия которым проводилась без учета показателей НПТЭГ, была в три раза выше и возникла у 3 больных (10 % случаев). Вдвое чаще во 2-й группе по сравнению с 1-й группой были случаи почечной недостаточности. Случаи возникновения ателектаза легких и хилоторакса в обеих группах были единичными.

Обсуждение

Таким образом, у детей с цианотическими ВПС в дооперационном периоде наблюдаются измене-

ния в системе свертывания крови, суть которых заключается в повышении активности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с одновременным снижением уровня показателей коагуляционного звена системы гемостаза, что свидетельствует о негативном влиянии хронической гипоксемии на гемостатический потенциал крови у детей с цианотическими ВПС.

В интраоперационном периоде у детей с цианотическими ВПС наблюдались расстройства системы гемостаза за счет коагуляционного звена системы гемостаза, а поэтому применение препаратов, влияющих на сосудисто-тромбоцитарное и фибринолитическое звено системы гемостаза, является нецелесообразным.

Тактика дифференцированной комплексной коррекции под контролем НПТЭГ помогла уменьшить объем медикаментозной нагрузки, что, по нашему мнению, повлияло на показатели витальных функций. В частности, средний темп диуреза у детей 1-й группы был на 25 % выше темпа 2-й группы, продолжительность ИВЛ в послеоперационном периоде в 1-й группе в среднем на 9,4 ч была меньше. Кроме того, указанная тактика позволила на 24 ч сократить проведение инотропной поддержки, что в итоге уменьшило среднее время лечения в палате интенсивной терапии на 33,6 ч. Несмотря на то что средний объем и темп кровопотери достоверно не различались между группами, частота геморрагических осложнений у детей 1-й группы на 3,3 % была ниже.

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HEMORRHAGIC DISORDERS IN CHILDREN WITH CYANOTIC CONGENITAL HEART DISEASE UNDERGOING CARDIAC SURGERY

V. N. LAZANIUK, O. A. TARABRIN, V. I. BOSENKO

Odessa National Medical University, Odessa Regional Children's Hospital. Odessa. Ukraine.

Purpose. To assess the functional state of hemostasis and fibrinolysis in children with cyanotic CHD before and after cardiac surgery, as well as to identify possible causes of hemorrhagic disorders to ensure adequate therapy.

Materials and Methods. Children with cyanotic CHD were enrolled into two groups: Group 1 ($n=30$) patients received the LPTEG-guided therapy and Group 2 ($n=30$) patients received standard hemostatic therapy.

Results. Hypocoagulation caused by the abnormalities in the clotting phase of hemostasis was found in the study groups in the end of the main stage of cardiac surgery. CTA, TBC, ICD, ICP, MA and CPH significantly decreased compared to the control group. Therefore, haemostatic therapy in Group 1 patients included the transfusion of FFP, whereas in Group 2, in addition to the FFP transfusion, tranexamic acid and etamzilat were used. The amount and rate of blood loss did not differ significantly between the study groups. The rate of bleeding >3 ml/kg/hr during 24 hours in the postoperative day was 6.6 % in Group 1 and 10 % in Group 2.

Conclusion. The approach of differentiated LPTEG-guided therapy allows to reduce the medication load, decrease the bleeding rate by 3.3 %, decrease the ventilation time on 9.4 hours. Moreover, this approach allowed to reduce the duration of inotropic support on 24 hours as well as the ICU stay on 33.6 hours.

Key words: cyanotic congenital heart disease, hemostasis, low-frequency piezoelectric thromboelastography, bleeding.

Patients with cyanotic congenital heart disease (CHD) are at high risk for developing hemostatic defects associated with polycythemia, thrombocyto-

penia, suppressed platelet function, and activation of fibrinolysis [1, 2]. Hemostatic defects in the postoperative period in children with cyanotic CHD have

been found by many researchers. N. N. Samsonova and E. F. Kozar (2008) found that on-pump cardiac surgery in children with CHD is accompanied by severe disorders of platelet and coagulation hemostasis, which determine the risk of developing hemorrhagic complications. In particular, hemorrhagic disorders were found in 1.9 % of cases undergoing cardiac surgery (the mean age of patients was 5.1 years). Out of the total number of patients with any CHD, undergoing on-pump cardiac surgery, there were a 10.8 % postoperative bleeding rate (>3 ml/kg/h) in children >28 days, and a 13.1 % bleeding rate in newborns [1]. Patients with different types of CHD aged 0 to 14 years were enrolled in the study. Recent studies (S. Moganasundram, B. J. Hunt et al., 2010) reported that bleedings >5 ml/kg/h in the immediate postoperative period occurred in 38 % of cases [3]. D. Faraoni and P. Van der Linden (2014) found that blood loss in children with cyanotic CHD was significantly higher in comparison with patients with acyanotic CHD. G. D. Williams, S. L. Bratton et al. (1998) assessed the mean intraoperative blood loss in children with CHD, ranging from 17 to 32 ml/kg (in newborns – from 50 to 61 ml/kg) [5]. According to different studies, blood loss in the early postoperative period ranged from 15 to 110 ml/kg/days [6, 7, 8] (in newborn 94–100 ml/kg) [6]. Bleeding rates in the intraoperative and postoperative period in children aged 0 to 14 years was 2% and 10.8 %, respectively [1], whereas in newborns, it increased up to 13.1 % [2].

Therefore, it is pivotal to take into account peculiarities of hemostasis in this group of children. The study is aimed at the assessment of the functional state of hemostasis and fibrinolysis in children with cyanotic CHD before and after cardiac surgery, as well as identifying possible causes of hemorrhagic disorders to ensure adequate therapy.

Materials and Methods

60 children with cyanotic CHD (pulmonary atresia, transposition of the great arteries, single ventricle, tetralogy of Fallot, double-outlet right ventricle, total anomalous pulmonary venous connection, Ebstein's anomaly) who have undergone on-pump cardiac surgery in the Department of Cardiovascular Surgery at the Odessa Regional Children's Hospital (ORCH) in the period from 2011 to 2015 were included in the study. All patients underwent the assessment of hemostasis system. On admission, all patients had hypoxemia. The mean arterial oxygen saturation level measured by a pulse oximetry was 72.9 ± 3.0 %. All patients were assigned to two groups according to the chosen treatment therapy. Group 1 patients ($n=30$) received the hemostatic therapy based on the find-

ings of the instrumental studies of the low-frequency piezoelectric thromboelastography (LPTEG) initiated in the intraoperative and postoperative period, including the differentiated use of hemostatic agents targeted at the improvement of the hemostatic parameters and allowed to exclude empirical management of hemorrhagic disorders in the perioperative period. In Group 2 patients ($n=30$), standard hemostatic therapy was initiated in the Department of Cardiovascular Surgery at the ORCH. This therapy was aimed on the management of hemorrhagic complications, i. e. the transfusions of platelets at a dose of 15 ml/kg and fresh-frozen plasma (FFP) (15 ml/kg) in all patients with cyanotic CHD. After the bypass mode had been finished, heparin was neutralized by the dose of protamine sulfate determined by the dose of heparin received and the therapy was initiated. In cases of excessive bleedings, an additional dose of protamine sulfate was given ($1/4$ of the dose of protamine sulfate determined by the dose of heparin received). Hemostatic therapy included the administration of tranexamic acid at a dose of 10 mg/kg and etamsylate at a dose of 12.5 mg/kg. The results of the LPTEG regarding hemostatic parameters in Group 2 were not taken into account. The study groups did not differ significantly in age (the mean age in Group 1 – 20.1 ± 10 months vs. the mean age in Group 2 – 20.6 ± 12.5 months). The values of hemostatic parameters assessed by the LPTEG in two groups of patients were compared with the values of the control group, which included 30 healthy subjects. The mean age (20.7 ± 7.9 months) did not differ significantly between the control group and children with cyanotic CHD.

The low-frequency piezoelectric thromboelastography (LPTEG) was performed using the apparatus for assessing rheological properties of blood "ARP-01M Mednord" (Tomsk, Russia). The ARP-01M Mednord registers and evaluates viscoelastic properties of blood during clotting using a low-frequency piezoelectric vibration sensor. Blood samples were obtained from the left subclavian vein (0.5 ml) in the operating room to perform instrumental blood analysis. The whole blood sample was added to a heated thromboelastographic cuvette at 37 °C, followed by continuous monitoring and recording of TEG traces, characterizing the process of blood coagulation and fibrinolysis.

The analysis of TEG traces allowed to determine the amplitude and chronometric constants of steps I, II, III of hemocoagulation, the extent and duration of the retraction and total fibrinolytic activity. The following parameters of the TEG traces were measured: intensity of a contact phase of coagulation (ICC, this parameter allowed to assess the vascular platelet

phase of hemostasis), intensity of coagulation drive (ICD), time of blood coagulation (TBC), constant of thrombin activity (CTA), characterizing the speed of thrombin-formation growth, intensity of the proteolytic stage of clot formation, intensity of clot polymerization (ICP), maximum clot density (MA), intensity of the continuous process of hemocoagulation (CPH), intensity of clot lysis and retraction (ICLR), coefficient of total anticoagulant activity (CTAA).

The control of hemostatic parameters was performed in the preoperative period, in the end of the bypass mode during surgery (after protamine sulphate neutralization of heparin) and in the end of intraoperative period.

The data were processed using the statistical software package Statistica 6.1 (Stat Soft of Tulsa, USA) and Microsoft Excel 2007. Mean, standard deviation, standard error and confidence interval were calculated to characterize the studied parameters. The data are presented as $M \pm m$, where M is the arithmetic mean, m is a standard error of arithmetic mean with given confidence probability of 95 % ($\gamma=0.95$). The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of distribution. The Student's t-test was used for independent samples. The nonparametric Mann-Whitney test was used for skewed distribution. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results and Discussion

There were no significant differences found in LPTEG parameters between Group 1 and Group 2 during the assessment of hemostasis system in the preoperative period. However, statistically significant differences were found in ICC, ICP, MA, CTAA between the study groups and the control group (Table 1).

Table 1

The comparative analysis of hemostatic parameters in children with cyanotic CHD before cardiac surgery and healthy subjects, $M \pm m$

LPTEG parameters	Group 1	Group 2	Control group
ICC (r. u.)	31.9±10.9*	34.2±10.5*	10.5±10.5
CTA (r. u.)	37.7±6.5	38.35±5.4	30.4±4.8
TBC (min)	6.9±1.2	7.02±1.1	7.4±0.8
ICD (r. u.)	32.3±3.7	32.3±3.5	33.5±3.2
ICP (r. u.)	14.1±1.8*	14.2±1.6*	18.6±1.8
MA (r. u.)	425.8±31.9*	430±31.3*	522.4±23.2
CPH (r. u.)	12.1±1.8	13±1.5	12.4±1.6
ICLR (%)	1.9±1.87	0.96±0.56	2.3±2.1
CTAA (r. u.)	2.42±0.27*	2.38±0.25*	1.93±0.27

* Statistically significant differences compared to healthy subjects ($p < 0.05$).

The values of ICC, characterizing intensity of CCCC-reaction of blood, pro-thrombin activity, aggregation activity of platelets and other blood cells, were significantly higher in Group 1 (the mean value 31.9 ± 10.9 r. u., $p=0.009$) in the preoperative period, compared to those in healthy subjects. Similarly, the values of ICC were significantly higher in Group 2 (34.2 ± 10.5 r. u., $p=0.003$) compared to those in the control group. High-intensity of a contact phase of coagulation in the vascular platelet phase of hemostasis suggested that children with cyanotic CHD had significantly increased platelet aggregation in the preoperative period. Moreover, significantly decreased ICP and MA values in the study groups in comparison to those in healthy subjects suggested the abnormalities of the coagulation phase in hemostasis. ICP values in Groups 1 and 2 were lower by 24.2 % ($p=0.0007$) and 24.2 % ($p=0.0007$), than those in healthy subjects. MA values were significantly lower by 18.5 % ($p=0.00007$) in Group 1 and by 17.7 % ($p=0.0001$) in Group 2. CTAA values were higher by 26.3 % in Group 1 than those in the control group ($p=0.006$). Similarly, CTAA values were higher by 23.3 % in Group 2 compared to those in healthy subjects ($p=0.015$) (Table 1). The LPTEG trace in children with cyanotic CHD in the preoperative period is presented on Figure 1.

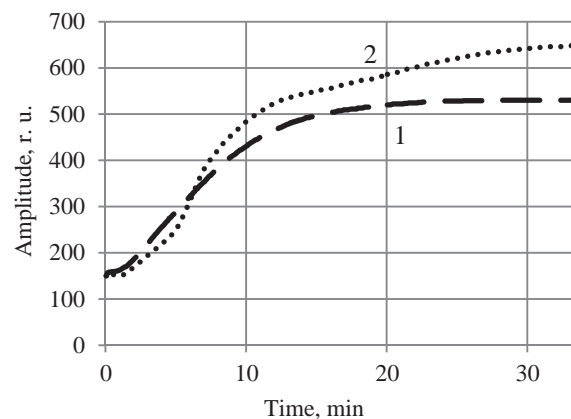


Figure 1. The LPTEG trace in children with cyanotic CHD in the preoperative period and the LPTEG trace in healthy subjects: 1 – the mean TEG trace in children with cyanotic CHD; 2 – the mean LPTEG trace in healthy subjects

The assessment of rheological properties of blood at the end of the bypass mode in children with cyanotic CHD showed a negative tendency in the changes of hemostatic parameters compared to those in the preoperative period. The negative changes in hemostatic parameters were similar in both groups of children with cyanotic CHD. There were no significant differences found in the values of LPTEG parameters in the end of the bypass mode between the study groups.

Both study groups demonstrated a decrease in the amplitude and an increase in chronometric constants of LPTEG (Table 2). Thus, the following parameters significantly decreased in the study groups after the end of the bypass mode, despite heparin neutralization by protamine sulfate: CTA, ICD, ICP, MA, CPH. However, TBC increased significantly. According to the TEG trace, CTA values decreased by 26.4 % (r=0.016) in Group 1 and by 26.8 % (r=0.008) in Group 2 in the end of the main stage of cardiac surgery, compared to those in healthy subjects. Similarly, ICD decreased by 42.6 % (r=0.00001) in Group 1 and by 42.9 % (r=0.00001) in Group 2. IPC decreased by 42 % (r=0.00001) in Group 1 and by 39.8 % (r=0.00001) in Group 2. MA decreased by 30 % (r=0.00001) in Group 1 and by 30.4 % (r=0.00001) in Group 2. Moreover, CHP decreased by 34.7 % (r=0.00008) in Group 1, and by 31.5 % (r=0.0003) in Group 2. TBC increased by 52.7 % (r=0.0002) in Group 1 and by 56.7 % (r=0.00001) in Group 2 compared to the reference values.

The assessment of hemostatic parameters with the LPTEG in Group 1 found the following:

1) 53.3 % of cases had the abnormalities in the coagulation phase of hemostasis. Therefore, patients received the transfusion of FFP;

2) 23.3 % of cases had increased CTAA. All these patients received additional dose of protamine.

It should be noted that 96.6 % of cases had thrombocytopenia after the end of the bypass mode. Therefore, the platelet transfusion was administered.

Standard hemostatic therapy initiated in Group 2 included the transfusions of platelet and FFP in 100 % of cases. Moreover, tranexamic acid, etamsylate and an additional dose of protamin sulfate were adminis-

tered in 43.3 % of cases because of the hemorrhagic complications.

The comparative analysis of the LPTEG parameters after two types of therapy in Groups 1 and 2 reported a positive dynamics. However, the comparative analysis of the hemostatic parameters in the intraoperative period between the study groups and the control group reported several differences. Thus, IPC and ITC values in Group 1 were lower than the reference values by 15.1 % (r=0.02) and by 29.9 % (r=0.0001), respectively (Table 3). ITC significantly decreased by 20.2 % (r=0.04) in Group 2 compared to the control group. According the assessment of the amplitude LPTEG constants, a 22 % decrease in MA (r=0.005) was found in Group 1 compared to healthy subjects. However, MA did not differ significantly between Group 2 and the control group. There were no significant differences found in other LPTEG parameters between patients with cyanotic CHD and the control group in the end of the intraoperative period (Table 3). The vascular platelet phase of hemostasis as well as the fibrinolysis phase did not differ significantly between the study groups and the reference values.

Changes in the phases of hemostasis in children with cyanotic CHD during the perioperative period is presented in Figure 2.

The efficiency of hemostatic therapy was evaluated using the rate of hemorrhagic complications and the main indications of vital functions, namely the mean rate of diuresis, the ventilation time, the duration of inotropic support, the mean body temperature and the ICU stay.

There were significant differences found in the intraoperative blood loss between the study groups (11.1±±3.9 ml/kg in Group 1 vs. 12.1±8.4 ml/kg in Group 2).

Table 2

The comparative analysis of the LPTEG parameters in children with cyanotic CHD in the end of the bypass mode, M±m

LPTEG parameters	Group 1		Group 2	
	Before surgery	End of bypass mode	Before surgery	End of bypass mode
ICC (r. u.)	31.9±10.9	25.3±8.8	34.2±10.5	21.7±9.4
CTA (r. u.)	37.7±6.5	22.4±5.3* ⁺	38.35±5.4	22.3±5.3* ⁺
TBC (min)	6.9±1.2	11.3±1.6* ⁺	7.02±1.1	11.6±1.6* ⁺
ICD (r. u.)	32.3±3.7	19.3±3.6* ⁺	32.3±3.5	19.2±3.2* ⁺
ICP (r. u.)	14.1±1.8	10.8±1.9* ⁺	14.2±1.6*	11.2±1.7* ⁺
MA (r. u.)	425.8±31.9	365.9±42.4* ⁺	430±31.3	363.6±8.3* ⁺
CPH (r. u.)	12.1±1.8	8.1±1.1* ⁺	13±1.5	8.5±1.1* ⁺
ICLR (%)	1.9±1.87	0.25±0.73 ⁺	0.96±0.56	0.3±0.8 ⁺
CTAA (r. u.)	2.4±0.3	1.8±0.2 ⁺	2.38±0.25	1.7±0.2 ⁺

* Statistically significant differences compared to healthy subjects (p<0.05); ⁺ statistically significant differences compared to the preoperative period (p<0.05).

Table 3

The comparative analysis of the LPTEG parameters in children with cyanotic CHD in the end of the intraoperative period, M±m

LPTEG parameters	Group 1		Group 2	
	End of bypass mode	End of surgery	End of bypass mode	End of surgery
ICC (r. u.)	25.3±8.8	14.8±6.6	21.7±9.4	11.3±4.7
CTA (r. u.)	22.4±5.3	34±7@	22.3±5.3	35.9±6.6@
TBC (min)	11.3±1.6	8±2@	11.6±1.6	7.4±1.4@
ICD (r. u.)	19.3±3.6	29.3±4.2@	19.2±3.2	31.6±4.2@
ICP (r. u.)	10.8±1.9	15.8±1.5@, *	11.2±1.7	17.1±1.4@
MA (r. u.)	365.9±42.4	460±27.8@, *	363.6±38.3	483±27@
CPH (r. u.)	8.1±1.1	8.7±0.9*	8.5±1.1	9.9±0.9@, *
ICLR (%)	0.25±0.73	-0.26±0.3	0.3±0.8	-0.02±0.4
CTAA (r. u.)	1.8±0.2+	1.9±0.3	1.7±0.2	1.8±0.2

@ Statistically significant differences in hemostatic parameters in the end of the bypass mode and the end of the surgery (p<0.05); * statistically significant differences compared to healthy subjects (p<0.05).

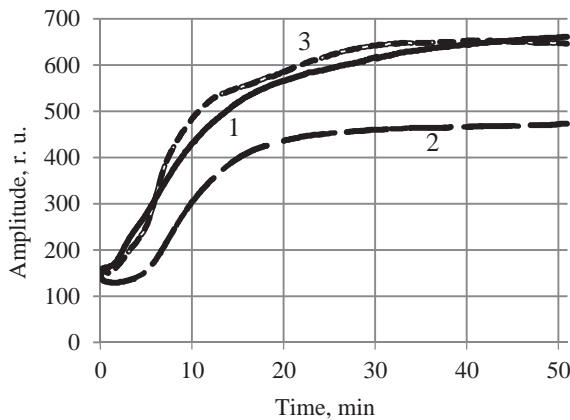


Figure 2. The LPTEG trace in children with cyanotic CHD during surgery in and the LPTEG trace in healthy subjects: 1 – the LPTEG trace in children with cyanotic CHD in the end of the intraoperative; 2 – the LPTEG trace in children with cyanotic CHD in the end of the bypass mode; 3 – the LPTEG trace in healthy subjects

The following parameters were assessed in the postoperative period: the mean exudation rate, the total bleeding amount in the immediate postoperative period and the rate of hemorrhagic complications (the number of cases with bleeding >3 ml/kg/h in the first 5 hours of the postoperative period).

According to the comparative analysis of the study groups, the mean bleeding rate in Group 1 was 0.99±0.2 ml/kg/h, which did not differ significantly (r=0.75) from Group 2 (1.15±0.3 ml/kg/h). Moreover, there were no significant differences found in the mean blood loss in the early postoperative period between the study groups (11.8±2.2 ml/kg in Group 1 vs. 11.5±4.2 ml/kg in Group 2, r=0.2).

According to the assessment of the hemorrhagic rate in the immediate postoperative period, it was

found that 10 % of patients (n=3) in Group 2 had bleedings >3 ml/kg/hr during the first 5 hours after cardiac surgery, compared to 6.7 % (n=2) in Group 1. There was a 3.3 % increase in the bleeding rate.

The comparative analysis of vital functions in the postoperative period reported significant differences in the duration of inotropic support, the diuresis rate and a number of days in the ICU. Thus, the mean duration of inotropic support in Group 1 was 2.4±0.8 days, suggesting a 29.5 % decrease in comparison with Group 2 patients (p=0.03). The mean diuresis rate in Group 1 patients (5.5±0.5 ml/kg/hr in the first 24 hours of the postoperative period) was 25 % higher than in Group 2 patients. The length of the ICU stay was 3.9±1.2 bed-days in Group 1 (a 26.6 % increase) in comparison with Group 2.

Additionally to vital functions, the structure of postoperative complications in children with cyanotic CHD was analyzed. The postoperative incidence rate of hemothorax and acute renal dysfunction significantly differed between the study groups. Thus, there was a 3-fold increase in the rate of hemothorax in children without TEG-guided therapy (n=3, 10 % of cases) as well as a 2-fold increase in the incidence rate of acute renal dysfunction. The incidence rate of atelectasis and chylothorax was similar in both groups.

Conclusion

Children with cyanotic CHD in the preoperative period had the abnormalities in hemostasis, i. e. increased values of the parameters in the vascular platelet phase of hemostasis and decreased values of the parameters in the clotting phase of hemostasis. These changes are associated with chronic hypoxemia, re-

sulted in worse hemostatic blood potential in children with cyanotic CHD.

The intraoperative period in children with cyanotic CHD was characterized by the abnormalities in the clotting phase of hemostasis. It means that the use of drugs able to improve the vascular platelet phase as well as the fibrinolysis phase is inefficient.

The approach of differentiated LPTEG-guided therapy allows to reduce the medication load and improve vital functions. In particular, the mean diuresis rate was 25 % higher and the ventilation time was a 9.4-hour shorter in Group 1 patients than in Group 2 patients. Moreover, this approach allowed to reduce the duration of inotropic support on 24 hours as well as the ICU stay on 33.6 hours. Despite the fact that the mean bleeding amount and rate did not differ significantly between the study groups, a 3.3 % decrease was determined in Group 1 patients.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Самсонова Н. Н., Козар Е. Ф., Климович Л. Г. Диагностика гемостазиологических нарушений в раннем послеоперационном периоде у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца. Бюлетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2008; 6: 247–254.
2. Харьков А. В. Комплексная интенсивная терапия у новорожденных после кардиохирургических вмешательств. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008.
3. Moganasundram S., Hunt B. J., Sykes K., Holton F., Parmar K., Durward A. et al. The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children. *Anesth. Analg.* 2010; 110 (4): 995–1002. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181cd6d20.
4. Faraoni D., Van der Linden P. Factors affecting postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery. *J. of Cardiothor. Surg.* 2014; 9: 32. DOI:10.1186/1749-8090-9-32.
5. Williams G. D., Bratton S. L., Riley E. C., Ramamoorthy C. Association between age and blood loss in children undergoing open heart operations. *The Annals of thoracic surgery.* 1998. 66 (3): 870–875.
6. Самсонова Н. Н., Климович Л. Г., Диасамидзе К. Э., Купряшов А. А. Использование рекомбинантного активированного фактора VII в кардиохирургии. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2011; 4: 41–46.
7. Бокерия Л. А., Купряшов А. А., Козар Е. Ф. и др. Роль искусственного кровообращения в развитии геморрагических осложнений у детей после коррекции врожденных пороков сердца. *Детские болезни сердца и сосудов.* 2011; 3: 4–14.
8. Murugesan C., Banakal S. K., Garg R., Keshavamurthy S., Muralidhar K. The efficacy of aprotinin in arterial switch operations in infants. *Anesthesia and analgesia.* 2008; 107: 783–787. DOI: 10.1213/ane.0b013e31817f8b2c.
9. Тарабрин О. А., Щербakov С. С., Гавриченко Д. Г. Использование пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности для определения риска тромбоопасности. *Біль, знеболювання та інтенсивна терапія.* 2010; 3: 6–9.
10. Тютрин И. И., Удут В. В., Шписман М. Н. Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств. *Томск;* 2013: 67.

Статья поступила 21.12.2015

Для корреспонденции:

Лазанюк Виктор Николаевич
Адрес: 65000, Украина, г. Одесса,
ул. Торговая, д. 15
Тел. 8 (380) 97-659-73-99
E-mail: lazanyuk_victor@mail.ru

For correspondence:

Lazaniuk Victor
Address: 15, Torgovaya st., Odessa,
65000, Ukraine
Tel. +380-97-659-73-99
E-mail: lazanyuk_victor@mail.ru