

УДК 616.12-007-053.1-089-06 : 616-005.1]-07-08

Лазанюк В.М., Тарабрін О.О., Босенко В.І.

СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА ТА КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГЕМОРАГІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ З «ЦІАНОТИЧНИМИ» ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

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

Мета. Вивчити частоту та об'єм післяопераційних кровотеч у прооперованих дітей із «ціанотичними» ВВС та оцінити ефективність сучасного методу діагностики гемокоагуляційних розладів в периопераційному періоді. **Матеріали та методи.** Було вивчено групу дітей з «ціанотичними» ВВС, у яких застосовувались стандартні методи діагностики системи гемостазу та група пацієнтів, у яких корекція системи гемостазу проводилась під контролем НПТЕГ. **Результати.** У ході дослідження було виявлено, що наприкінці інтраопераційного періоду у досліджуваних групах спостерігалися явища гіпокоагуляції. Про це свідчило достовірне зниження показників ПТІ та ПТЧ у першій групі та достовірне зниження показників КТА, ЧЗК, ІКД, ІПЗ, ІТЗ в другій групі у порівнянні з групою здорових дітей. Об'єм та швидкість крововтрати достовірно не відрізнялися у обох групах. Частота кровотечі, яка перевищувала 3 мл/кг/год. у першій групі складала 16,6%, в другій – 10%. **Висновки.** Незважаючи на те, що середній об'єм та швидкість кровотечі між групами достовірно не відрізнялись, тактика диференційованого лікування, яка використовувалась у другій групі завдяки сучасному методу діагностики, дозволяє зменшити об'єм і кількість лікарських препаратів та уникнути можливій лікарській поліпрагмазії.

Ключові слова: «ціанотичні» вроджені вади серця, система гемостазу, низькочастотна п'єзоелектрична тромбоеластографія, кровотеча.

У дітей з «ціанотичними» вродженими вадами серця (ВВС) стан системи гемостазу заслуговує особливої уваги, де гіпоксія є основним і значним фактором у зміні і порушенні гематологічних показників у хворих даної категорії. Надаючи комплексний вплив на організм, гіпоксія здатна викликати серйозні порушення в коагуляційній системі крові [1]. В стані хронічної гіпоксемії усі компенсаторні механізми організму хворого направлені на покращення (полегшення) доставки тканинам кисню. Це досягається шляхом збільшення об'єму циркулюючої крові, а

також гемоглобіну та еритроцитів (поліглобулія та поліцитемія) в ній. Як наслідок зміщується крива дисоціації гемоглобіну. Вказані зміни ведуть до підвищення в'язкості крові, що разом з перебудовою судинної системи створює в організмі умови для тромбоутворення. Для запобігання цього процесу під впливом компенсаторних механізмів у хворих порушується процес згортання крові (падає вміст фібриногену, знижується протромбіновий індекс, порушується фібринолітична активність) [2, 3]. За даними деяких досліджень, зміни

в системі гемостазу корелюють з тяжкістю гіпоксемії і поліцитемії [4]. Крім того, стан системи гемостазу залежить від віку дитини. Встановлено, що активність V, VII, VIII, IX, X, XI, і XIII факторів при народженні складає всього 40-80% від нормального рівня і такі особливості зберігаються до 6-місячного віку здорової дитини [5, 6]. Деякі коагуляційні білки (ф. XII, ф. VII, прекаліккреїн, фібриноген) мають фетальну форму. Особливістю фетального фібриногену є знижена його активність, а також підвищений, відносно зрілої форми, вміст сіалової кислоти. Функціонально зрілою структура фібриногену стає лише на 12-му місяці життя. [7]. Крім того, сам рівень фібриногену вірогідно нижчий у дітей до 3 місяців у порівнянні з дітьми старшого віку [8, 9]. Подібна картина спостерігається і в дітей з гіпоксією [10]. Також, за даними деяких авторів, встановлено, що кількість тромбоцитів зменшується при тривалому впливі гіпоксії [11, 12].

Викладене вище обумовлює високу крововтрату, що супроводжує оперативні втручання в дитячій кардіохірургії. Величина крововтрати в інтраопераційному періоді складає від 17 до 32 мл/кг (у новонароджених – 50 – 61 мл/кг) [13]. В перші дві доби післяопераційного періоду показники крововтрати, за даними різних авторів, становлять від 15 до 110 мл/кг/добу [14], (у новонароджених 94-100 мл/кг) [13]. За даними деяких авторів частота післяопераційних кровотеч, що перевищувала 3 мл/кг/год, у дітей віком від 0 до 14 років, складала 10,8%, [15]; у новонароджених – 13,1%, [16]. Геморагічні ускладнення, поряд з умовами проведення штучного кровообігу (ШК), зумовлюють більшу потребу в

переливанні препаратів крові, що досягає протягом першої доби 155 мл/кг (включаючи препарати крові, необхідні для заповнення апарату ШК) [17]. Кровотечі, разом з такими епідеміологічно вагомими ускладненнями операцій на серці, як недостатність кровообігу, набряк мозку та інфекційні ускладнення, здатні впливати на прогноз та результати лікування кардіохірургічних хворих.

Мета – вивчити частоту та об'єм післяопераційних кровотеч у прооперованих дітей із «ціанотичними» ВВС. Оцінити ефективність сучасного методу діагностики гемокоагуляційних розладів в периопераційному періоді.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Було вивчено дві групи пацієнтів з «ціанотичними» ВВС, які були прооперовані в умовах штучного кровообігу (ШК) у відділенні серцево-судинної хірургії на базі Одеської обласної дитячої клінічної лікарні з 2005 по 2014 рік. До обох груп було віднесено по 30 пацієнтів з такими вродженими вадами серця як: тетрада Фалло, подвійне відходження магістральних судин від правого шлуночка, аномалія Ебштейна, транспозиція магістральних судин, тотальний аномальний дренаж легеневих вен, атрезія легеневої артерії. До першої групи були відібрані 30 хворих, прооперованих впродовж 2005–2011 рр. Дана група хворих була вивчена ретроспективно. Другу групу склали хворі, які були прооперовані з 2012 по 2014 рік. Середній вік дітей другої групи складав $20,1 \pm 10$ міс., середня вага – $8,1 \pm 1,8$ кг. Критерієм відбору пацієнтів до першої групи був вік, який підбирали в межах довірчого інтервалу по відношенню до другої групи.

Таким чином середній вік пацієнтів першої групи складав $19,6 \pm 4$ міс. при середній вазі $9,4 \pm 0,9$ кг.

Предметом дослідження у дітей, прооперованих з приводу «ціанотичних» ВВС були: об'єм крововтрати в післяопераційному періоді та стан системи гемостазу у перші години після закінчення оперативного втручання. Крововтрату оцінювали за об'ємом та швидкістю ексудації в перші 12 годин після завершення оперативного лікування. У пацієнтів першої групи стан системи гемостазу оцінювали стандартними методами – визначали рівень показників протромбінового індексу (ПТІ) та протромбінового часу (ПТЧ). Показники системи гемостазу дітей другої групи оцінювали інструментальним методом дослідження за допомогою низькочастотного п'єзоелектричного тромбоеластографа (НПТЕГ) «АРП-01М Меднорд» наприкінці інтра- та на початку післяопераційного періоду, при переведенні хворого до блоку інтенсивної терапії.

Для інструментального методу дослідження забір крові здійснювали з підключичної вени в кількості 0,5 мл., яку вводили в прогріту до 37°C кювету тромбоеластографа, після чого проводили безперервну реєстрацію та запис кривої тромбоеластограми (ТЕГ), що характеризує процеси згортання крові і фібринолізу. У процесі вивчення отриманих кривих ТЕГ були визначені амплітудні і хронометричні константи, що характеризують I, II, III стадії гемокоагуляції, ступінь і тривалість ретракції і сумарну фібринолітичну активність. Досліджені основні показники ТЕГ можна характеризувати наступним чином:

ІКК – інтенсивність контактної фази коагуляції, цей показник дозволяє оцінити стан судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу. ІКД – інтенсивність коагуляційного драйву (інтенсивність утворення згустку). ЧЗК – час згортання крові, КТА – показник тромбінової активності, характеризує утворення тромбіну і швидкість формування згустку крові, ІПЗ – інтенсивність полімеризації згустку, МЩЗ – максимальна щільність згустку, ІТЗ – інтенсивність тотального згортання крові, ІРЛЗ – сумарна фібринолітична активність, тобто сумарний показник ретракції та спонтанного лізису згортку.

Отримані показники НПТЕГ порівнювали з показниками здорових дітей, дослідження системи гемостазу в яких проводили при виписці зі стаціонару.

Статистичну обробку проводили за допомогою пакету програм Microsoft Excel 2007 і Statistica 6.1. Характеристику параметрів проводили за допомогою обрахунку середнього значення, стандартного відхилення, помилки середнього і довірчого інтервалу з 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 Стьюдента для незалежних вибірок. В іншому випадку для перевірки статистичних гіпотез про відмінність між досліджуваними групами використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні. Статистично достовірними вважали значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході дослідження пацієнтів першої групи було виявлено, що кількість випадків, при яких інтенсивність кровотечі в перші 5 год. післяопераційного періоду перевищувала 3 мл/кг/год. складала 16,6% (5 хворих). За результатами стандартної коагулограми причиною кровотечі у всіх хворих були явища гіпокоагуляції, про що свідчили середні значення показників ППТ ($68,6 \pm 19,1\%$) та ПТЧ ($27,7 \pm 15,9$ сек.), в зв'язку з чим хворим була проведена гемостатична терапія, яка включала в себе трансфузію одноступінчастої СЗП (у 4 хворих), внутрішньовенне введення дицинону (в 100% випадків), амінокапронової кислоти (2 хворих), екстрадози протаміну (3 хворих), контрикалу (3 хворих), вікасолу (1 хворий). 2 хворим проводили аутогемотрансфузію. У чотирьох хворих виникла необхідність додаткової трансфузії еритроцитарної маси.

Загалом середній об'єм крововтрати в першу добу післяопераційного періоду у

дітей першої групи складав $130 \pm 36,7$ мл. (17,3 % від ОЦК), при середньому темпі кровотечі $1,2 \pm 0,3$ мл/кг/год. Тривалість ШК в середньому була $142,3 \pm 15,6$ хв. при середній гіпотермії $28,3 \pm 1,5$ °C.

При дослідженні дітей другої групи методом НПТЕГ були виявлені гіпокоагуляційні зрушення в системі гемостазу наприкінці інтраопераційного періоду. Спостерігалась виражена структурна та хронометрична гіпокоагуляція за рахунок коагуляційної ланки системи гемостазу, про що свідчило достовірне зниження показників КТА, ЧЗК, ІКД, ІПЗ, ІТЗ у порівнянні з групою здорових дітей (див. таб.1). У зв'язку з наявними даними гемостатична терапія включала в себе проведення в операційній трансфузії тромбоконтрату та свіжо-замороженої плазми (СЗП) в дозі 15 мл/кг.

При переведенні хворих до палати інтенсивної терапії після проведеної гемостатичної терапії у хворих даної групи спостерігалась позитивна динаміка, проте зберігались ознаки структурної гіпокоагуляції, про що свідчили

Таблиця 1. Порівняльна характеристика основних показників НПТЕГ пацієнтів II групи з показниками здорових дітей наприкінці інтраопераційного періоду

Показник НПТЕГ	II група (n=30) (M±m)	Контр. Група (n=30) (M±m)	p
ІКК (від. од.)	$25,9 \pm 8,9$	$14,1 \pm 12,1$	0,59
КТА (від. од.)	$21,4 \pm 5,4$	$33,2 \pm 6,8$	0,01
ЧЗК (хв.)	$12 \pm 1,9$	$6,7 \pm 0,8$	0,0007
ІКД (від. од.)	$18,1 \pm 3,4$	$34,6 \pm 3,9$	0,001
ІПЗ (від. од.)	$10,1 \pm 1,7$	$17,8 \pm 2,2$	0,0007
МЦЗ (від. од.)	$349,6 \pm 41,5$	$480,6 \pm 32,5$	0,058
ІТЗ (від. од.)	$7,9 \pm 1,1$	$12,9 \pm 1,6$	0,006
ІРЛЗ (%)	$0,44 \pm 0,8$	$-0,17 \pm 2,1$	0,27

достовірно низькі показники: ІКД, ІПЗ, ІТЗ. (див. таб.2).

Кількість випадків, при яких середня інтенсивність ексудації перевищувала 3 мл/кг/час у перші 5 год післяопераційного періоду, спостерігалась у 3 хворих (10%). У всіх випадках причиною кровотечі по даним НПТЕГ були гіпокоагуляційні зрушення за рахунок коагуляційної ланки системи гемостазу. Відхилень в судинно-тромбоцитарній та фібринолітичній ланці системи гемостазу не спостерігалось. В зв'язку з цим гемостатична терапія у всіх випадках проводилась трансфузією одногрупної СЗП в дозі 15 мл/кг. У решти хворих в перші години післяопераційного періоду серйозних гіпокоагуляційних розладів не спостерігалось.

Середній об'єм крововтрати в дітей другої групи у перші 12 год. післяопераційного періоду достовірно не відрізнявся від показників першої групи і складав $112,2 \pm 33,8$ мл (17,2% від ОЦК) ($p=0,47$), а середня швидкість кровотечі – $1,3 \pm 0,6$ мл/кг/год ($p=0,67$). При цьому середня тривалість ШК достовірно не відрізнялась і складала $131 \pm 19,8$ хв. ($p=0,36$), при середньому рівні гіпотермії $30,7 \pm 1,7^\circ\text{C}$ ($p=0,03$) (див.таб.3).

ВИСНОВКИ

Таким чином, при дослідженні стану системи гемостазу у дітей з «ціанотичними» ВВС були виявлені гіпокоагуляційні зрушення в ранньому післяопераційному періоді.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика основних показників НПТЕГ пацієнтів II групи з показниками здорових дітей на початку післяопераційного періоду

Показники НПТЕГ	II група (n=30) (M±m)	Контр. Група (n=30) (M±m)	p
ІКК (від. од.)	16±7,5	14,1±12,1	0,79
КТА (від. од.)	33,6±7,2	33,2±6,8	0,94
ЧЗК (хв.)	8,7±2,5	6,7±0,8	0,13
ІКД (від. од.)	28,3±4,4	34,6±3,9	0,03
ІПЗ (від. од.)	15,1±1,5	17,8±2,2	0,04
МЦЗ (від. од.)	443±33,2	480,6±32,5	0,1
ІТЗ (від. од.)	8,5±0,97	12,9±1,6	0,00001
ІРЛЗ (%)	-0,5±0,3	-0,17±2,1	0,34

Таблиця 3. Порівняльна характеристика показників крововтрати, тривалості ШК та рівня гіпотермії у пацієнтів з «ціанотичними» ВВС

Пацієнти	Тривалість ШК (хв)	Рівень гіпотермії під час ШК ($^\circ\text{C}$)	Об'єм крововтрати в післяопераційному періоді (мл) (% від ОЦК)	Інтенсивність кровотечі (мл/кг/год)
I група	142,3±15,6	28,3 ± 1,5	130 ± 36,7 (17,3)	1,2 ± 0,3
II група	131±19,8	30,7±1,7	112,2 ± 33,8 (17,2)	1,3 ± 0,6

Використовуючи інструментальний метод дослідження в другій групі нами було продемонстровано, що дані зміни відбувались за рахунок коагуляційної ланки гемостазу. Превентивне використання препаратів, які впливають на судинно-тромбоцитарну (дицинон, етамзілат) та фібринолітичну (амінокапронова кислота) ланку гемостазу в ранньому післяопераційному періоді є недоцільним.

Незважаючи на те, що середній об'єм та швидкість кровотечі між групами достовірно не відрізнялись, тактика диференційованого лікування, що використовувалась у другій групі завдяки сучасному методу діагностики, дозволяє зменшити об'єм та кількість лікарських препаратів та уникнути можливій лікарській поліпрагмазії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Schobersberger W. Interaction of hypoxia and haemostasis – hypoxia as a prothrombotic factor at high altitude? / W. Schobersberger, G. Hoffmann, H.C. Gunga. – *Wien Med. Wochenschr.* – 2005. – 155. (7–8). – P.157–162.
2. Бокерія Л.А. Діагностика, профілактика і контроль лікування порушеної свертвувальної системи крові в кардіохірургії. / Л. А. Бокерія, Н. Н. Самсонова, Л. Г. Климович // *Грудная і серцево-судинна хірургія*, - 2009. - №5. - 45-52 с.
3. Козар Е. Ф. Состояние гемостаза у больных врожденными пороками сердца до и после хирургической коррекции / Е.Ф. Козар, М.Г. Плюц, Н.Н. Самсонова, Л.Г. Климович // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2001. – № 6. – С. 27–30
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, №1. – P. 6–10.
5. Manco-Johnson M. Hemostasis in the neonate / Manco-Johnson M, Nuss R. – *Neo. Rev.* 2000. – №1. – P.191-195.,
6. Кузьмина Л.А. Гематология детского возраста. / Л.А. Кузьмина. – М.: Медпресс-информ, 2001. – 400 с.
7. Fibrinogen in children undergoing cardiac surgery: is it effective? [Miller BE, Tosone SR, Guzzetta NA et al.]. – *Anesth. Analg.* – 2004. – 99. P.1341–1346
8. Activated thrombelastogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children / [Haizinger B, Gombotz H, Rehak P, Geiselseder G, Mair RB.]. – *J. Anaesth.* 2006.- 97(4). - P.545-52.
9. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушенной гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свириной // М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. – 227 с.
10. Характеристика системы гемостаза у кардиохирургических пациентов первого года жизни с врожденными пороками сердца. [Самсонова Н. Н., Козар Е. Ф., Плюц М. Г., Климович Л. Г., Самуилова Д. Ш.]. – *Детские болезни сердца и сосудов*. – 2005. – №4. – С.54-58.
11. Шахматов И.И. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического воздействия. / И.И. Шахматов, В.М. Вдовин, В.И. Киселев // – *Бюллетень СО РАМН*. – т.30. - № 2. – 2010. - С. 131–138.,
12. Febtusia Puspitasari. Hyperviscoucity in cyanotic congenital heart disease. / Febtusia Puspitasari, Ganesya Harimurt. – *J. Kardiologi. Indones.* – 2010. – 31.- P.41-47.
13. Williams GD. Association between age and blood loss in children undergoing open heart operations. / Williams GD, Bratton SL, Riley EC, *Ann. Thorac. Surg.* -1998. Sep;66(3):870-5; discussion 875-6.
14. Murugesan C. The efficacy of aprotinin in arterial switch operations in infants. / Murugesan C., Banakal S.K., Garg R. et al. // *Anesth. Analg.* 2008. -Vol. 107.-P. 783-787
15. Самсонова Н.Н. Использование рекомбинантного активированного фактора VII в кардиохирургии. / Н. Н. Самсонова, Л. Г. Климович, К. Э. Диасамидзе, А. А. Купряшов // «Тромбоз, гемостаз и реология», научно-практический журнал № 4, 2011 г., с. 41–46
16. Харькин А.В. Комплексная интенсивная терапия у новорожденных после кардиохирургических вмешательств: Автореф. дис. . д.мед. н. / А.В. Харькин. – М., 2008. – 46 с.
17. Brass L.F. Thrombin and platelet activation. / Brass L.F. / *Chest.* 2003. -Vol. 124.-P. 18S-25S.

Лазанюк В.Н., Тарабрин О.А., Босенко В.И.

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРАГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ С «ЦИАНОТИЧЕСКИМИ» ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Цель. Изучить частоту и объем послеоперационных кровотечений у прооперированных детей с «цианотическими» ВПС и оценить эффективность современного метода диагностики гемокоагуляционных расстройств в периоперационном периоде. **Материалы и методы.** Было изучено группу детей из «цианотическими» ВПС, в которых применялись стандартные методы диагностики системы гемостаза и группа пациентов в которых коррекция системы гемостаза проводилась под контролем НПТЕГ. **Результаты.** В ходе исследования было выявлено, что в конце интраоперационного периода в исследуемых группах

наблюдались явлення гіпокоагуляції, о чем свідетельствовало достовірне зниження показателів ПТИ і ПТВ в першій групі і достовірне зниження показателів КТА, ВСК, ІКД, ІПС, ІТС во другій групі по сравненію с групою здорових дітей. Об'єм і швидкість кровопотери достовірно не отличались в обох групах. Частота кровотечення, котра перевищала 3 мл/кг/час в першій групі складала 16,6%, во другій – 10%. **Висновки.** Несмотря на то, что средний объем и скорость кровотечения между группами достовірно не отличались, тактика дифференцированного лечения, котра использовалась во второй группе благодаря современному методу диагностики, позволяет уменьшить объем и количество лекарственных препаратов и избежать возможной лекарственной полипрагмазии.

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

Lazaniuk V.M., Tarabrin O.O., Bosenko V.I.

MODERN DIAGNOSTICS AND COMPLEX TREATMENT OF HEMORRHAGIC DISORDERS IN CHILDREN WITH “CYANOTIC” CONGENITAL HEART DISEASE

The aim. To study the frequency and volume of postoperative bleeding in children operated with “cyanotic” CHD and to estimate efficacy of modern methods of diagnosis hemorrhagic disorders in the perioperative period. **Materials and Methods.** It was studied a group of children with “cyanotic” CHD, which applied standard methods of diagnosis of hemostasis and a group of patients in whom correction of hemostasis was performed under the supervision low-frequency vibration of the piezoelectric thromboelastography (LVPT). **Results.** The study found that intraoperative period at the end of the studied groups were observed hypocoagulation phenomenon, as evidenced by a significant decrease prothrombin ratio and prothrombin time in the first group and a significant decrease ICT, TBC, ICD, ICP, TIC in the second group compared to a group of healthy children. The volume and speed of blood loss was not significantly different in both groups. The frequency of bleeding, which exceeded 3 ml/kg/hour the first group was 16.6%, in the second - 10%. **Conclusions.** Despite not what the average volume and rate of bleeding between the groups was not significantly different, tactics differentiated treatment that was used in the second group through modern methods of diagnosis, can reduce the volume and number of medications and to avoid possible drug polypharmacy.

Keywords: “cyanotic” congenital heart disease, hemostasis system, low-frequency vibration of the piezoelectric thromboelastography (LVPT), bleeding.