

УДК 616-002-092.19-02:616-005-053.3/6

ФІЛИК О.В., БОЙКІВ Н.Д.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ГЕМОСТАЗУ В ДІТЕЙ ІЗ СЕПТИЧНИМ ШОКОМ

Резюме. У статті описано динаміку показників системи гемостазу та рівня прозапальних та протизапальних цитокінів у дітей із септичним шоком. Нами були обстежені 24 дитини віком від 3 до 11 років із септичним шоком. Для дослідження системи гемостазу визначали: протромбіновий індекс, тромбіновий індекс, активований частковий тромбoplastиновий час, міжнародне нормалізоване співвідношення, розчинні фібрин-мономерні комплекси, антитромбін III, рівень D-димерів, час ХПа-залежного фібринолізу, кількість тромбоцитів. Рівень TNF- α , IL-6, IL-2 визначали з допомогою імуноферментного аналізу. Динаміку показників гемостазу, рівня цитокінів та рівня органної дисфункції за шкалою P-MODS аналізували на 1-шу та 3-тю добу від початку лікування. У пацієнтів із септичним шоком без клінічних проявів кровоточивості, які не потребують призначення свіжозамороженої плазми, сприятливий прогноз перебігу захворювання. У пацієнтів із септичним шоком при наростанні проявів синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання з виснаженням гемостатичного потенціалу відбувається наростання рівня органної дисфункції.

Ключові слова: септичний шок, гемостаз, діти, цитокіни.

Вступ

На сьогодні септичний шок (СШ) розглядають як сепсис-індуковану дисфункцію серцево-судинної системи, що персистує, незважаючи на адекватну рідинну ресусцитацію, та потребує призначення інотропних чи вазопресорних препаратів. Серед пацієнтів із поєднанням артеріальної гіпотензії та рівнем лактату венозної крові ≥ 4 ммоль/л летальність залишається на високому рівні (46,1 %), незважаючи на еру сучасних технологій органної підтримки (Engel S. et al., 2007; Cohen J., 2009). Безпосередніми причинами летальності при сепсисі вважають СШ, що не піддається терапії, та поліорганні порушення (Xiao H. et al., 2006; Marshall J.S. et al., 1995–2012). Як причиною, так і наслідком гіпоперфузії тканин може бути ушкодження ендотелію мікроциркуляторного русла з його паретичним розширенням, підвищенням проникності та формуванням у його просвіті мікротромбів.

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) при сепсисі зустрічається у 25–50 % пацієнтів. У пацієнтів з маніфестованим ДВЗ-синдромом при сепсисі частіше розвивається СШ і майже у 2,5 рази зростає летальність порівняно з пацієнтами з латентним ДВЗ-синдромом [3, 4]. У клінічних дослідженнях було підтверджено, що порушення коагуляції є важливою детермінантою результатів лікування. Доведено, що ДВЗ є незалежним предиктором синдрому поліорганної недостатності (СПОН) та смерті [4].

Метою дослідження було вивчення системи гемостазу в дітей із СШ, аналіз динаміки рівня про- та протизапальних цитокінів, установлення кореляції основних показників системи гемостазу та цитокінемії з рівнем органної дисфункції пацієнта.

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 їх батьків.

Нами були обстежені 24 дитини віком від 3 до 11 років, які перебували на лікуванні у ВАІТ ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» у період із 01.10.2012 р. по 01.07.2013 р. із діагнозом СШ. Усіх пацієнтів дослідної групи розділили на 2 підгрупи: у першу підгрупу ввійшли пацієнти з СШ, які для лікування порушень гемостазу отримували свіжозаморожену плазму (СЗП) та тромбомасу, у другу — пацієнти з СШ, які не отримували специфічної гемостатичної терапії. Контрольну групу становили практично здорові діти віком від 3 до 11 років.

Дизайн дослідження: проспективне, відкрите, нерандомізоване. Критерії включення в дослідження: 2 і більше ознаки синдрому загальної відповіді

© Філик О.В., Бойків Н.Д., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

організму на запалення (СЗВЗ), вогнище інфекції, вік від 3 до 11 років, давність СШ не більше 6 год до моменту включення в дослідження, виконання рекомендацій (2008 та 2012 рр.) Кампанії за виживання при сепсисі щодо ранньої цілеспрямованої терапії. Критерії виключення з дослідження: тромбофілія в анамнезі, гемофілія, вроджені вади серця, постійний прийом антиагрегантів та антикоагулянтів до розвитку СШ, термінальний стан.

Для дослідження системи гемостазу визначали: протромбіновий індекс (ПТИ), тромбіновий індекс (ТИ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), міжнародне нормалізаційне відношення (МНВ), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), антитромбін III (АТ III), використовуючи мануальні методики з діагностичними наборами фірми «Технологія-Стандарт» (Росія); для дослідження часу ХІІа-залежного фібринолізу — використовуючи діагностичний набір фірми «Ренам» (Росія); рівень D-димерів визначали кількісним методом із допомогою діагностичного набору фірми Siemens на напівавтоматичному коагулометрі Sysmex 560. Рівень TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-2 визначали з допомогою імуноферментного аналізу наборами реактивів «Вектор-Бест» (Росія). Динаміку показників гемостазу, рівня цитокінів та рівня органної дисфункції за шкалою P-MODS аналізували на 1-шу та 3-тю добу від початку лікування.

Увесь матеріал клініко-лабораторних даних статистично опрацьовано з допомогою програм Microsoft Excel 2007 та Statistica 8.0. Дані, що мали та не мали нормального розподілу, наведені 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

Взаємозв'язок запалення та системи згортання крові розглядають як центральний патофізіологічний фактор виникнення органної дисфункції та підтримання недостатності органів і систем. Порушення згортання крові при сепсисі є наслідком комплексної взаємодії між ендотелієм, контактною системою, клітинами (моноцити, тромбоцити) та такими медіаторами, як цитокіни і тканинний фактор (ТФ). Результатами такої взаємодії є внутрішньосудинне утворення фібрину, що відіграє вирішальну роль у розвитку недостатності органів [2, 9, 10].

Відомо, що сепсис індукує розвиток гіперкоагуляції, гіпофібринолізу, мікротромбоутворення, ендотеліальної дисфункції, що призводять до СПОН. Проте не у всіх публікаціях відмічають гіпокоагуляцію в пацієнтів із тяжким сепсисом (ТС) чи СШ,

періоди порушень коагуляції при СШ рідко документують. У проспективному дослідженні з урахуванням результатів аналітичних коагуляційних тестів, тромбограми, тромбоеластометричного аналізу із використанням регресивного логістичного аналізу, було встановлено, що подовження АЧТЧ і персистенція дефіциту генерації тромбіну на 3-й день захворювання є чіткими предикторами летальності незалежно від оцінки стану пацієнта за шкалами тяжкості стану, шкалою ДВЗ [1].

При СШ у дітей розвивається СПОН, при цьому частота ураження різних систем органів є такою: ниркова дисфункція — 48 %, печінкова дисфункція — 66 %, дисфункція ЦНС — 66 %, дихальна недостатність — 71 %, дисфункція імунної системи — 85 %, коагулопатія споживання — 18 % [5].

У пацієнтів із ДВЗ-синдромом незалежно від його етіології фібринові тромби виявляють у багатьох органах: у нирках — 70,4 %, легенях — 70,0 %, мозку — 41,1 %, серці — 40,4 %, печінці — 39,6 %, селезінці — 39,6 %, надниркових залозах — 37,1 %, підшлунковій залозі — 24,1%, кишечнику — 20,7 % [3]. Крім мікрovasкулярного тромбозу та СПОН, порушення коагуляції можуть призводити і до інших негативних наслідків. Зокрема, тромбоцитопенія в пацієнтів із сепсисом, що виникає внаслідок їх споживання, несе ризик кровотеч [6]. Незалежно від причин тромбоцитопенія є незалежним предиктором летальності у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) із рівнем ризику, згідно з даними мультифакторного аналізу, від 1,9 до 4,2 залежно від дизайну досліджень. У Рекомендаціях Кампанії за виживання при сепсисі (2012) експерти пропонують профілактичне введення тромбоконтрату пацієнтам із ТС, якщо рівень тромбоцитів у них знижується менше 10 000/мм³ при відсутності видимої кровотечі, а також при рівні менше 20 000/мм³ при наявності значного ризику кровотечі, при наявності активної кровотечі рівень тромбоцитів потрібно підтримувати на рівні вище 50 000/мм³ (рівень доказовості 2D) [14].

Подовження протромбінового часу (ПТЧ) чи МНВ > 1,5 у критично хворих пацієнтів можуть виступати предикторами надмірної кровоточивості чи зростання рівня летальності [7]. Згідно з Рекомендаціями Кампанії за виживання при сепсисі (2012), експерти пропонують не використовувати СЗП для корекції порушень гемостазу, виявлених лабораторними методами при відсутності кровотечі або при відсутності запланованості інвазивних маніпуляцій (рівень доказовості 2D) [14].

При СЗВЗ виявлено кореляцію між зростанням рівня тромбомодуліну, що є маркером ендотеліального ушкодження, та тяжкістю ДВЗ-синдрому, а також рівнями TNF- α , ІЛ-1. Прозапальні цитокіни (TNF- α , ІЛ-1, ІЛ-6) активують зовнішній шлях згортання крові. Ендотоксини бактерій здатні активувати фактор XII (внутрішній шлях згортання). Тригер для активації системи коагуляції пов'язаний з деякими прозапальними цитокінами, що експресуються та реалізують свою дію через мононуклеари

та ендотеліальні клітини. Генерація тромбіну відбувається внаслідок зовнішньої активації ТФ/VIІа та одночасного пригнічення механізмів природних антикоагулянтів, таких як АТ III, система протеїнів С та S. Також порушується процес розпаду фібрину внаслідок високого рівня циркулюючого інгібітору активатора плазміногену I типу (РАІ-1), що робить внесок у зростання внутрішньосудинного відкладання фібрину [8].

Усунення порушень гемостазу із допомогою різноманітних втручань в експериментальних моделях призводять до регресу органної дисфункції та в деяких, але не у всіх випадках, — до зниження рівня летальності [11]. Деякі дослідження вказують, що усунення порушень у системі коагуляції має значний позитивний вплив на руйнування локальних відкладень фібрину та регресування СПОН [12].

При ДВЗ-синдромі знижується рівень основного антикоагулянту АТ III. Тому одним із напрямків терапії ДВЗ-синдрому є усунення дефіциту функціональної активності АТ III. Як основне джерело АТ III традиційно використовують свіжозаморожену плазму (СЗП). Проте це малопередбачувана та малоконтрольована щодо ефективності поповнення АТ III терапія. Низька функціональна активність АТ III у донорській СЗП після розморожування призводить до того, що для підвищення рівня основного антикоагулянту потрібна трансфузія великих об'ємів СЗП, а це не завжди можливе в критичних хворих. Відомо, що є оборотна кореляція між рівнем АТ III та тяжкістю стану хворих за шкалою АРАСНЕ II. Низький рівень АТ III корелює з високим рівнем летальності. Активність АТ III нижча від 50 % у плазмі пацієнтів із сепсисом є предиктором летальності з чутливістю 96 % і специфічністю 76 % [13]. Експерти Кампанії за виживання при сепсисі не рекомендують використовувати АТ III при лікуванні ТС/СШ (рівень доказовості 1B) [14]. Відомо, що АТ

III, крім антикоагулянтних властивостей, має і про-тизапальні, зумовлені іншими механізмами, що не можуть ферментативно інгібуватися. Проте проти-запальна дія АТ III проявляється лише при перевищенні його рівня в плазмі крові понад норму, тобто більше ніж 150 % [13].

Аналізуючи показники гемостазіограми (табл. 1), можна відзначити, що для пацієнтів I підгрупи характерними були нижчепераховані особливості. Рівень ПТІ в першу добу становив $76,0 \pm 17,7$ % та на третю добу зростав на 10,9 % від вихідного рівня ($p \leq 0,05$), що відображає наявність у пацієнтів дефіциту факторів протромбінового комплексу та характеризує зовнішній шлях активації згортання крові. Рівень АЧТЧ у першу добу становив $48,1 \pm 9,1$ с, до третьої доби знижувався на 13,2 % від вихідного рівня ($p \leq 0,05$), що відображає зміни активності факторів контактного шляху активації згортання крові (внутрішнього шляху).

Час XIIа-залежного фібринолізу в першу добу був значно подовжений і становив $181,7 \pm 84,8$ хв, до третьої доби знижувався на 12,6 % від вихідних значень ($p \leq 0,05$), що можна пояснити змінами вмісту та ступеня активації плазмових протеолітичних систем згортання крові, фібринолізу, калікреїн-кінінової тощо. Рівень ТІ в першу добу становив $66,7 \pm 20,9$ % та до третьої доби зростав на 11,8 % порівняно з вихідним рівнем ($p \leq 0,05$), що можна пояснити накопиченням у крові продуктів деградації фібрину (РФМК та D-димерів) та зниженням рівня загального фібриногену. Відмінності МНВ та загального фібриногену були статистично невірні відносно групи контролю. Рівень РФМК у перший день становив $14,9 \pm 7,4$ мг% та до третьої доби знижувався на 20,2 % від вихідних значень ($p \leq 0,05$). Це відображає наявність у крові великої кількості фібрин-мономерів, що не встигають полімеризуватися й поєднуються з молекулами фібриногену з формуванням розчинних комплексів. Рівень D-димерів у першу

Таблиця 1. Показники гемостазіограми в дітей із септичним шоком, $M \pm m$

Показник	Період дослідження				Контрольна група (n = 11)
	1-ша доба		3-тя доба		
	I підгрупа (n = 18)	II підгрупа (n = 6)	I підгрупа (n = 14)	II підгрупа (n = 6)	
ПТІ, %	$76,0 \pm 17,7^*$	$84,3 \pm 4,5^*$	$88,4 \pm 8,2^*$	$94,0 \pm 6,0^{**}$	$97,1 \pm 3,9$
МНВ	$1,39 \pm 0,46^{**}$	$1,25 \pm 0,09^{**}$	$1,18 \pm 0,13^{**}$	$1,08 \pm 0,07^{**}$	$1,08 \pm 0,08$
АЧТЧ, с	$48,1 \pm 9,1^*$	$35,5 \pm 0,7^*$	$42,5 \pm 3,7^*$	$35,7 \pm 4,0^{**}$	$37,8 \pm 3,0$
ТІ, %	$66,7 \pm 20,9^*$	$87,0 \pm 25,2^{**}$	$74,6 \pm 23,7^{**}$	$82,3 \pm 9,2^*$	$97,7 \pm 11,2$
Заг. фібриноген, г/л	$3,02 \pm 1,78^{**}$	$3,23 \pm 0,55^*$	$2,55 \pm 1,11^{**}$	$3,03 \pm 0,29^*$	$2,3 \pm 0,3$
РФМК, мг%	$14,9 \pm 7,4^*$	$12,5 \pm 8,4^{**}$	$12,4 \pm 6,2^*$	$13,7 \pm 4,0^*$	$4,1 \pm 0,6$
XIIа-залежний фібриноліз, хв	$181,7 \pm 84,8^*$	$150,0 \pm 50,8^*$	$161,4 \pm 69,5^*$	$137,7 \pm 40,5^*$	$34,3 \pm 14,0$
АТ III, %	$50,5 \pm 11,4^*$	$63,4 \pm 24,6^{**}$	$42,3 \pm 15,0^*$	$77,4 \pm 8,2^{**}$	$88,0 \pm 6,4$
D-димери, нг/мл	$16893 \pm 4527^*$	$11560 \pm 4688^*$	$15960 \pm 11056^*$	$5880 \pm 1683^*$	$310 \pm 112,8$
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	$103,5 \pm 49,4^*$	$226,5 \pm 75,7^{**}$	$84,2 \pm 31,0^*$	$175,7 \pm 29,3^*$	$225,7 \pm 34,8$

Примітки: * — $p \leq 0,05$; ** — $p \geq 0,05$ — вірогідність відмінностей щодо показників практично здорових дітей.

Таблиця 2. Рівень цитокінів та рівень органної дисфункції в дітей із септичним шоком, $M \pm t$

Показник	Період дослідження				Контрольна група (n = 11)
	1-ша доба		3-тя доба		
	I підгрупа (n = 18)	II підгрупа (n = 6)	I підгрупа (n = 14)	II підгрупа (n = 6)	
TNF- α , пг/мл	32,6 \pm 23,6*	5,1 \pm 3,2**	63,5 \pm 49,1*	9,9 \pm 7,3**	7,2 \pm 4,5
IL-6, пг/мл	62,8 \pm 39,1**	51,2 \pm 28,2*	226,8 \pm 134,2**	28,1 \pm 16,9*	5,6 \pm 2,9
IL-2, пг/мл	1,7 \pm 0,4**	1,2 \pm 0,3**	3,0 \pm 1,4**	2,0 \pm 1,7**	0,6 \pm 0,5
P-MODS, бали	5,4 \pm 1,3*	5,0 \pm 1,0*	5,8 \pm 2,6*	4,7 \pm 0,6*	0

Примітки: * — $p \leq 0,05$; ** — $p \geq 0,05$ — вірогідність відмінностей щодо показників практично здорових дітей.

добу значно перевищував показники контрольної групи та до третього дня знижувався на 5,8 % від вихідного рівня ($p \leq 0,05$), що характеризує наявність тромбів, які лізуються. Рівень тромбоцитів у першій день дослідження був зниженим порівняно з контрольною групою і становив $(103,5 \pm 49,4) \cdot 10^9/\text{л}$ та до третьої доби знижувався на 22,9 % від вихідного рівня ($p \leq 0,05$), що можна пояснити їх масивним споживанням для формування мікротромбів унаслідок активації коагуляції. Рівень АТ III у першу добу становив $50,5 \pm 11,4$ % і до третьої доби знижувався на 16,3 % відносно вихідного рівня ($p \leq 0,05$). Це відображає споживання АТ III, а також його втрати внаслідок підвищеної ендотеліальної проникності та підвищеної кровоточивості.

У II підгрупі пацієнтів потрібно відмітити значне подовження часу ХПа-залежного фібринолізу та значне зростання рівня D-димерів у першу добу та їх поступову нормалізацію (зменшення ХПа-залежного фібринолізу на 9,4 % та зменшення рівня D-димерів на 271 %) на третю добу порівняно з вихідними даними ($p \leq 0,05$).

Аналіз показників цитокінемії (табл. 2) у пацієнтів I підгрупи виявив статистично вірогідне (порівняно з контрольною групою) збільшення рівня TNF- α до $32,6 \pm 23,6$ пг/мл у першу добу та подальше зростання на 94 % відносно вихідного рівня на третю добу.

У II підгрупі пацієнтів рівень TNF- α статистично вірогідно не відрізнявся від даних контрольної групи, а рівень IL-6 у першу добу був значно підвищеним і становив $51,2 \pm 28,2$ пг/мл і до третьої доби знижувався на 82,2 % від вихідних значень ($p \leq 0,05$).

Потрібно відмітити, що рівень IL-2 в обох підгрупах пацієнтів мав тенденцію до зростання на третю добу лікування ($p \geq 0,05$). Рівень органної дисфункції за шкалою P-MODS у I підгрупі пацієнтів становив $5,4 \pm 1,3$ бала та до третьої доби зростав до $5,8 \pm 2,6$ бала. У той час як для II підгрупи пацієнтів характерне зниження рівня органної дисфункції з $5,0 \pm 1,0$ бала в першу добу до $4,7 \pm 0,6$ бала на третю добу ($p \leq 0,05$).

Середній об'єм СЗП, що отримали пацієнти для корекції порушень гемостазу, у першу добу становив $13,1 \pm 3,8$ мл/кг ($n = 18$), удругодобу — $11,7 \pm 2,6$ мл/кг ($n = 12$), на третю добу — $10,8 \pm 1,5$ мл/кг ($n = 12$). Трансфузії тромбомаси потребували 2 пацієнти у першій підгрупі.

Рівень летальності в I підгрупі становив 67 %, у II підгрупі всі пацієнти вижили.

У проспективному відкритому нерандомізованому дослідженні з урахуванням результатів аналітичних коагуляційних тестів із використанням регресивного логістичного аналізу було встановлено, що персистенція дефіциту АТ III та зростання рівня TNF- α на третій день від моменту розвитку СШ є чіткими предикторами летальності незалежно від оцінки стану пацієнта за шкалою органної дисфункції.

Висновки

1. У пацієнтів із СШ, які не мають клінічних проявів кровоточивості і, відповідно, не потребують призначення СЗП, сприятливий прогноз перебігу захворювання.

2. У пацієнтів із СШ наростання проявів ДВЗ-синдрому з виснаженням гемостатичного потенціалу супроводжується наростанням рівня органної дисфункції.

3. Корекція гіпокоагуляції при кровоточивості в пацієнтів із СШ не може достатньою мірою скорегувати дефіцит АТ III, що при наявності масивного ендотеліального ушкодження в умовах гіперцитокінемії призводить до подальшого мікротромбоутворення з формуванням тромбоцитопенії та потребою в корекції рівня тромбоцитів.

Список літератури

1. Massion P. Persistent hypocoagulability in patients with septic shock predicts greater hospital mortality: impact of impaired thrombin generation / P. Massion, P. Peters, D. Ledoux [et al.] // *Intensive Care Medicine*. — 2012. — Vol. 38, № 7. — P. 1310-1321.
2. Winter W. Сensus и полиорганная недостаточность — патофизиология и актуальные концепции лечения / W. Winter, E. Czeslick, A. Zablotzki // *Анестезиология и реаниматология*. — 2007. — № 5. — С. 66-72.
3. Levi M. Disseminated intravascular coagulation / M. Levi, H. ten Cate // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341(8). — P. 586-592.
4. 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.
5. The INIS Collaborative Group. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — V. 365. — P. 1201-1211.
6. Levi M. Thrombocytopenia in critically ill patients / M. Levi, E.C. Lowenberg // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2008. — Vol. 34(5). — P. 417-424.
7. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care / S. van der Schueren, A. de Weerd, M. Malbrain [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28(6). — P. 1871-1876.

8. Levi M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients / M. Levi, T. Poll, M. Schultz / *Coagulation and Inflammation*. — 2011. — Vol. 34(1). — P. 167-179.

9. Infection and inflammation and the coagulation system / M. Levi, T.T. Keller, E. van Gorp, H. Ten Cate // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 60(1). — P. 26-39.

10. Клигуненко Е.Н. Система гемостаза и венозный тромбоз (последствия, профилактика, лечение) / Е.Н. Клигуненко, В.В. Доценко // *Медицина неотложных состояний*. — 2008. — № 3(16). — С. 17-26.

11. Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from *E.coli* septic shock / A. Creasey, A. Chang, L. Feigen [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 91(6). — P. 2850-2856.

12. Coagulation blockade prevents sepsis-induced respiratory and renal failure in baboons / K.E. Wely-Wolf, M.S. Carraway, D.L. Miller [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 164(10). — P. 1988-1996.

13. Dickneite G. Influence of Antithrombin III on Coagulation and Inflammation in Porcine Septic Shock / G. Dickneite, B. Leithäuser // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1999. — Vol. 19. — P. 1566-1572.

14. 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, № 2. — P. 580-637.

Отримано 01.10.13 □

Филик О.В., Бойкив Н.Д.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

Резюме. В статье описана динамика показателей гемостаза и уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у детей с септическим шоком. Нами обследованы 24 ребенка в возрасте от 3 до 11 лет с септическим шоком. Для исследования системы гемостаза определяли: протромбиновый индекс, тромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, растворимые фибрин-мономерные комплексы, антитромбин III, уровень D-димеров, время XIIa-зависимого фибринолиза, количество тромбоцитов. Уровень TNF- α , IL-6, IL-2 определяли с помощью иммуноферментного анализа. Динамику показателей гемостаза, уровня цитокинов и уровня органной дисфункции по шкале P-MODS анализировали на 1-е и 3-и сутки от начала лечения. У пациентов с септическим шоком без клинических проявлений кровоточивости, не требующих назначения свежзамороженной плазмы, благоприятный прогноз течения заболевания. У пациентов с септическим шоком при нарастании проявлений синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови с истощением гемостатического потенциала происходит нарастание уровня органной дисфункции.

Ключевые слова: септический шок, гемостаз, дети, цитокины.

Filyk O.V., Boykiv N.D.

Lviv National Medical University named after Danylo Galytsky, Lviv, Ukraine

DYNAMICS OF HEMOSTATIC PARAMETERS IN CHILDREN WITH SEPTIC SHOCK

Summary. This paper describes the dynamics of hemostatic parameters and levels of proinflammatory and antiinflammatory cytokines in children with septic shock. We examined 24 children with septic shock aged from 3 to 11 years. To investigate the hemostatic profile we determined: prothrombin index, thrombin index, activated partial thromboplastin time, international normalized ratio, soluble fibrin-monomer complexes, antitrombin III, levels of D-dimers, time of XIIa-dependent fibrinolysis, platelet count. The levels of TNF- α , IL-6, IL-2 was determined by ELISA. The dynamics of hemostatic parameters, cytokine levels and the level of organ dysfunction by P-MODS scale we analyzed on 1st and 3rd days of treatment. Patients with septic shock without clinical manifestations of bleeding that does not require administration of fresh frozen plasma have a favorable prognosis of the disease. In patients with septic shock with an increase in manifestations of disseminated intravascular coagulation syndrome with depletion of haemostatic capacity there is increase the level of organ dysfunction.

Key words: septic shock, hemostasis, children, cytokines.