

REFERENCES

1. Ciomartan T. What is the best fluid for volume resuscitation in critically ill adults with sepsis? The jury is still out, but a verdict is urgently needed. *Crit. Care Med* 2014; 42: 1722-1723.
2. Van Zanten A.R.E. The golden hour of antibiotic administration in severe sepsis: Avoid a false start striving for gold. *Crit. Care Med* 2014; 42: 1731-1732.
3. Ferrer R., Martin-Loeches J., Phillips G., Osborn T. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from a guideline-based performance improvement program. *Crit. Care Med* 2014; 42: 1749-1755.
4. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med* 2013; 41 (2): 580-637.

Надійшла 3.09.2014

УДК 616-089.8-005.3-08:616.151.5-084:615.273

О. С. Козіна, О. М. Клігуненко

ВПЛИВ ТРОМБОПРОФІЛАКТИКИ ЕНОКСАПАРИНОМ НА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ

ДУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»,
Дніпропетровськ, Україна

УДК 616-089.8-005.3-08:616.151.5-084:615.273

О. С. Козина, Е. Н. Клігуненко

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ ЭНОКСАПАРИНОМ НА МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Цель — изучить влияние различных предоперационных стартов тромбопрофилактики эноксапарином Фленокс на уровни про- и противовоспалительных цитокинов.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 80 пациентов, проспективно распределенных на группы в зависимости от препарата и режима тромбопрофилактики. В 1-й группе (n=30) использовали нефракционированный гепарин (НФГ): 5000 ЕД за 2 ч до операции и по 5000 ЕД 2 раза в сутки в течение 7 дней после вмешательства. Во 2-й группе (n=30) применяли эноксапарин (Фленокс 0,2 мл): 2500 МЕ за 2 ч до операции и по 2500 МЕ 1 раз в сутки в течение 7 дней после вмешательства. В 3-й группе проводилась тромбопрофилактика эноксапарином (Фленокс 0,2 мл): 2500 МЕ за 8 ч до операции и по 2500 МЕ 1 раз в сутки в течение 7 дней после вмешательства. Больные были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, характеру операционного вмешательства. Исследовали уровни IL-1 α , TNF- α , IL-6, IL-10 до операции, на 1-е и 5-е сутки после нее.

Результаты и обсуждение. На фоне тромбопрофилактики НФГ на 5-е сутки после операции активация провоспалительных цитокинов уменьшилась и сопровождалась ингибированием противовоспалительных цитокинов. Введение эноксапарина за 2 ч до операции достоверно не меняло воспалительный ответ на операционную агрессию. Таким образом, активность воспалительного ответа достоверно уменьшается за счет снижения IL-1 α на 80 %, а IL-10 на 23 %.

Выводы. Нефракционированный гепарин имеет непродолжительный и нестабильный противовоспалительный эффект. Эноксапарин Фленокс, который вводили за 2 ч до оперативного вмешательства, обеспечивал нормализацию уровня противовоспалительного IL-10 при значительном росте провоспалительных цитокинов с первых суток после операции, преобладание которых

свидетельствовало о значительном воспалительном процессе. Эноксапарин Фленокс, который вводили за 8 ч до операции, обеспечивал достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов, что при некотором снижении уровня противовоспалительного IL-10 свидетельствовало о мощном противовоспалительном эффекте данного старта тромбопрофилактики.

Ключевые слова: тромбопрофилактика, эноксапарин, плановые абдоминальные хирургические вмешательства, медиаторы воспаления.

UDC 616-089.8-005.3-08:616.151.5-084:615.273

O. S. Kozina, O. M. Kligunenko

EFFECT OF THROMBOPROPHYLAXIS WITH ENOXAPARIN ON INFLAMMATION MARKERS

The object of our study is to study the effect of different pre-surgical start periods of thromboprophylaxis with enoxaparin Flenox on levels of pro- and anti-inflammatory cytokines.

Materials and methods: 80 subjects were prospectively grouped by drug products and thromboprophylaxis regimens. In group 1, UFH (5000 units) was administered 2 hrs before surgery and by 5000 units twice a day for 7 days after surgery. In group 2 (n=30), enoxaparin (Flenox 0.2 mL) 2500 IU was administered 2 hrs before surgery and 2500 IU once a day for 7 days after surgery. In group 3 patients, thromboprophylaxis included administration of enoxaparin (Flenox 0.2 mL) 2500 IU 8 hrs before surgery and 2500 IU once a day for 7 days after surgery. The levels of IL-1 α , TNF- α , IL-6, IL-10 were examined before surgery (stage 1), on the 1st day after surgery (stage 2) and on the 5th day after surgery (stage 3).

Results and discussions. In the course thromboprophylaxis with UFH, activation of pro-inflammatory cytokines reduced and was accompanied by inhibition of anti-inflammatory cytokines on the 5th day after surgery. Administration of enoxaparin 2 hrs before surgery did not significantly change the inflammatory response to surgical aggression. Therefore, activity of inflammatory response is possibly reduced as a result of reduction of IL-1 α by 80 %, and IL-10 — by 23 %.

Conclusions. UFH has a short and unstable anti-inflammatory effect. Enoxaparin Flenox administered 2 hrs before surgery ensured normalization of the level of anti-inflammatory IL-10 and significant increase in pro-inflammatory cytokines from the first day after surgery, the prevalence of which gave evidence of significant inflammatory process. Enoxaparin Flenox administered 8 hrs before surgery ensured significant reduction of the level of pro-inflammatory cytokines, which, despite some reduction of the level of anti-inflammatory IL-10, gave evidence in favour of strong anti-inflammatory effect of such period of start of thromboprophylaxis.

Key words: thromboprophylaxis, enoxaparin, elective abdominal surgery, mediators of inflammation.

Системне запалення відіграє ключову роль у розвитку запальних тромбозів, септичних ускладнень, антифосфоліпідного синдрому, атеросклерозу. Дисбаланс гомеостатичних механізмів у результаті генералізованого запалення призводить до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та виникнення тромбів у мікросудинах, що є причиною органної дисфункції, поліорганної недостатності та загибелі пацієнтів [1]. Активатори запалення здатні призводити до прямого ушкодження ендотелію судин і виділення з ендотеліальних клітин тканинного фактора, який запускає коагуляційний каскад та посилює продукцію тромбіну, що перетворює розчинний фібриноген у фібрин. Фібрин, з'єднуючись з агрегатами тромбоцитів, утворює внутрішньосудинні тромби [3]. Ці процеси неминуче супроводжуються виділенням медіаторів запалення, які порушують відносну автономність місцевих осередків запалення, різко розширюють типи та кількість активованих клітин, втягують у запальну реакцію ендотелій судин, що зумовлює перехід місцевого запалення у його генералізовану форму — синдром системної запальної відповіді

(ССЗВ) [4; 5]. Таким чином, ключова роль у патогенезі ССЗВ відводиться цитокинам. Вони є низькомолекулярними глікопротеїнами, які характеризуються широким спектром біологічних ефектів, включаючи регуляцію запального та імунного гомеостазу, властивості судинної стінки, процеси репарації. Цитокини продукуються практично усіма ядровмісними клітинами організму. Основними джерелами їх є макрофаги, моноцити, Т-хелпери, нейтрофіли, фібробласти, тучні клітини. Нині нараховується приблизно 100 протеїнів із цитокиновою активністю [2]. Більшість цитокинів поза запальної реакції та імунної відповіді не синтезуються клітинами.

Експресія генів цитокинів починається у відповідь на проникнення в організм патогенів, антигенне подразнення або пошкодження тканин (рис. 1).

Цитокини можуть діяти на клітини різними шляхами: автокринно — на клітину, що синтезує і секретує даний цитокін; паракринно — на клітини, що розташовані поблизу клітини-продуцента, наприклад, в осередку запалення або у лімфоїдному органі; ендокринно дистантно — на клітини будь-яких органів і тканин після потраплення в циркуляцію. У цьому разі дія цитокинів нагадує дію гормонів. Прозапальні цитокини (TNF- α , IL-1 α) активують тканинний фактор і запускають процес коагуляції. При сепсисі цей феномен підтверджується високим рівнем комплексів тромбін-антитромбін і D-димерів у плазмі.

Важливо відзначити, що захисна роль прозапальних цитокинів проявляється тоді, коли ці медіатори працюють локально в осередку запалення. Навпаки, надлишкова та генералізована продукція прозапальних цитокинів служить причиною розвитку ушкодження органів і тканин. Під дією прозапальних цитокинів відбувається системна активація процесів коагуляції. У результаті оголення прокоагулянтної поверхні субендотеліального матриксу збільшується експресія тканинного фактора. Надлишкова продукція тромбіну, PAF, клітинних молекул адгезії сприяє залученню в патологічний процес тромбоцитарної ланки гемостазу.

Як основна причина післяопераційних ускладнень розглядається хірургічна агресія — комплекс змін нейроендокринного, метаболічного і запального характеру, що розвиваються в результаті хірургічної травми (Desborough J. P., 2000). Операційна травма запускає запально-прокоагулянтний каскад, медіаторами якого саме є такі прозапальні цитокини, як TNF- α , IL-1 α , IL-6, що посилюють активацію лей-

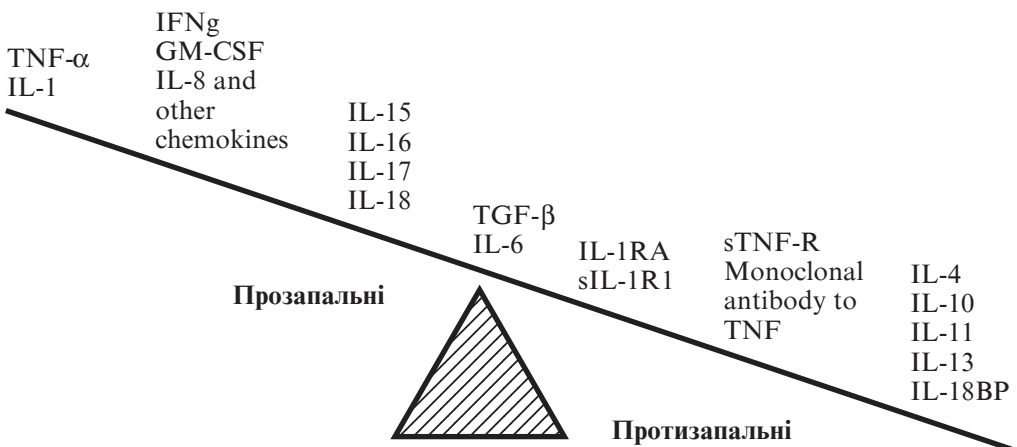


Рис. 1. Дисбаланс між внутрішніми механізмами і системами, або неконтрольоване продукування цитокинів, що може призвести до запальних захворювань [7]

коцитів, стимулюють вивільнення хемотаксичних факторів, підвищення експресії. Доведено, що дія тканинного фактора, який виділяється при будь-якому ушкодженні тканин, регулюється за участі прозапальних цитокінів TNF- α і IL-1 α , а рівень IL-6 відображає активність запального каскаду [8].

При вивченні впливу цитокінів на систему згортання крові встановлено, що TNF- α відіграє ключову роль у регуляції фібринолізу, проте не є провідним фактором, що активує процеси коагуляції. Він може служити маркером тяжкості ССЗВ і прогностично несприятливою ознакою результату патологічного процесу (Pinsky M. R. et al., 1993) [9; 10]. IL-1 синтезується переважно моноцитами та макрофагами під дією прозапальних стимулів, залучений в активацію як системи згортання крові, так і фібринолітичної системи. IL-6 є медіатором коагуляційного каскаду і не впливає на систему фібринолізу.

Проведені недавно дослідження (Ershler W. B., Sun W. H., Binkley N., 1993) показали, що рівень IL-6 у крові з віком підвищується (це, ймовірно, пов'язано з гіперсекрецією катехоламінів і гіпосекрецією стероїдних статевих гормонів) та корелює з погіршенням функціонального статусу (Cohen H. J., 1997). Активність IL-6 може сприяти підвищенню захворюваності та смертності при хронічному стресі або старінні. Секреція IL-6 стимулюється TNF- α та IL-1.

Найважливішим протизапальним цитокіном є IL-10, який пригнічує синтез цитокінів TNF- α , IL-1 β , IL-8. Введення IL-10 щурям перед застосуванням ендотоксину запобігає продукції TNF- α і дозволяє збільшити життєздатність (Gerard G. et al., 1993).

Таким чином, система гемостазу і запальні реакції мають спільне походження та пов'язані через спільні шляхи активації системи коагуляції. Запальні механізми посилюють прокоагулянтні чинники, пригнічуючи природну антикоагулянтну фібринолітичну активність.

Тривалий час до стандартів тромбoproфілактики вносяться зміни. З урахуванням впровадження та вивчення сучасних антикоагулянтів дослідники намагаються знайти «золотий стандарт» профілактики тромбоемболічних ускладнень. При цьому, незважаючи на вжиті заходи тромбoproфілактики, ризик персистуючої тромбоемболії та тромбозу глибоких вен залишається високим ще кілька тижнів після виписування зі стаціонару, а тромбoproфілактика в стаціонарі триває протягом тижнів. Згідно з останніми рекомендаціями (Ройтман Е. В., 2012), сучасна тромбoproфілактика будується на основі поєднання клінічної, економічної доцільності використання сучасних засобів і технологій. Сьогодні при тромбoproфілактиці не втратили своєї актуальності як нефракціонові гепарини (НФГ), так і низькомолекулярні геперини (НМГ), кожному з яких надаються переваги в окремо взятому клінічному випадку. Низькомолекулярні гепарини включають препарати двох поколінь, оскільки час передопераційного старту еноксапарину змінювався з роками (Chest, 2008) з 10–12 до 2 год до операції, а протизапальна відповідь не вивчалася.

Мера нашого дослідження — вивчити вплив різних доопераційних стартів тромбoproфілактики еноксапарином на рівні про- и протизапальних цитокінів.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації мети було досліджено 80 пацієнтів, які перенесли абдомінальні оперативні втручання в об'єзі лапароскопічної холецистектомії та герніопластики під тотальною внутрішньовенною анестезією з міорелаксацією і штучною венти-

ляцією легенів. Індукцію у наркоз проводили тіопенталом натрію дозою 4–5 мг/кг маси тіла, підтримувальну анестезію — шляхом постійної інфузії пропофолу дозою 4–5 мг/(кг·год). Аналгезію забезпечували введенням фентанілу дозою 5 мкг/кг у першу годину і 3 мкг/(кг·год) у подальшому. Для міорелаксації використовували атракурію бесилат дозою 200 мкг/(кг·год).

Критерії включення: вік від 40 до 65 років, індекс маси тіла від 20 до 35, відсутність супровідних захворювань або супровідні захворювання у стадії стійкої компенсації, помірний тромбоемболічний ризик за Капріні, інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: вік до 40 та більш 65 років, ІМТ до 20 та більше 35, пацієнти із супровідними захворюваннями у стадії декомпенсації, високий тромбоемболічний ризик за Капріні, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Залежно від старту тромбопрофілактики пацієнти були розподілені на 3 групи:

— 1-ша група (n=30) контрольна — пацієнти, у яких профілактику тромбоемболічних ускладнень проводили НФГ 5000 МО за 2 год до операції і по 5000 МО двічі на добу протягом 7 днів після операції;

— 2-га група (n=30) — пацієнти у яких профілактику тромбоемболічних ускладнень виконували еноксипарином (Фленокс 0,2 мл), препарат вводили за 2 год до операції та по 0,2 мл 1 раз на добу протягом 7 днів після операції;

— 3-тя група (n=20) — пацієнти, яким для профілактики тромбоемболічних ускладнень використовували еноксапарин (Фленокс 0,2 мл), що вводили за 8 год до операції та 1 раз на добу протягом 7 днів після операції (табл. 1).

У всіх пацієнтів, крім стандартної коагулограми, визначали вміст прозапальних (IL-1 α , TNF- α , IL-6) і протизапальних цитокінів (IL-10) методом імуоферментного аналізу (ELISA) на імуоферментному аналізаторі Humareader (HUMAN, Німеччина), використовуючи набори “Human IL-1 α ELISA”, “TNF- α ELISA test kit” і “Human IL-10 ELISA” (Diacclone, Франція), відповідно.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного пакета MS Excel. Для всіх параметрів обчислювали середнє значення і довірчі інтерва-

Таблиця 1

Характеристика груп досліджуваних хворих

Показник	Група		
	1-ша	2-га	3-тя
Кількість пацієнтів	30	30	20
Вік, років	56 \pm 3	55 \pm 4	50 \pm 7
ІМТ	28 \pm 2	28 \pm 4	27 \pm 6
Клас за ASA	Клас I — 70 % (n=21) Клас II — 30 % (n=9)	Клас I — 47 % (n=14) Клас II — 53 % (n=16)	Клас I — 56 % (n=11) Клас II — 44 % (n=9)
Вид оперативного втручання	Лапароскопічна холецистектомія* — 60 % (n=18) Алопластика гриж — 40 % (n=12)	Лапароскопічна холецистектомія* — 52 % (n=16) Алопластика гриж — 48 % (n=14)	Лапароскопічна холецистектомія* — 50 % (n=10) Алопластика гриж — 50 % (n=10)

Примітка. Точки контролю: до операції, на 1-шу та 5-ту добу після операції.

ли ($p < 0,05$). Статистичний аналіз проводили, використовуючи гетеростатистичний критерій Стьюдента (при $p < 0,05$ він знаходився в межах достовірності).

Результати та їх обговорення

Рівень ІЛ-6 початково перевищував норму на 79 %, що було зумовлено стресом перед оперативним втручанням, віком пацієнтів, наявністю хронічного стресу і захворювань серцево-судинної та дихальної систем, а також підвищеною масою тіла [8].

При тромбопрофілактиці НФГ виявлено значне коливання рівня TNF- α . Так, у 1-шу добу післяопераційного періоду (табл. 2) рівень його достовірно знижувався на 21,4 % від вихідного, а на 5-ту добу спостереження перевищував норму на 50 %. Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1 α (див. табл. 2) залишався в межах норми увесь термін спостереження при недостовірній тенденції до підвищення до 5-ї доби післяопераційного періоду. У 1-шу добу після операції рівень ІЛ-6 (див. табл. 2) перевищував вихідні значення на 13,92 %, але вже до 5-ї доби спостерігалася тенденція до нормалізації показника. При цьому рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 на 1-шу добу після операції підвищувався на 20 % понад норму при нормалізації його на 5-ту добу. Отже, на тлі тромбопрофілактики НФГ до 5-ї доби післяопераційного періоду наявна активація прозапальних цитокінів зменшувалася і супроводжувалася інгібуванням протизапальних цитокінів.

У групі хворих, які отримували тромбопрофілактику еноксапарином за 2 год до операції, рівень прозапального цитокіну TNF- α був підвищеним протягом усього терміну спостереження, перевищуючи норму на 53 % до 5-ї доби після операції. Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1 α достовірно перевищував норму на 19 % у 1-шу добу, на 23 % — на 5-ту добу після операції. При цьому вміст ІЛ-6 у 1-шу добу після операції на 24,5 % перевищував зростання його при тромбопрофілактиці НФГ і на 8 % — на 5-ту добу після операції. Рівень протизапального ІЛ-10 (див. табл. 2) залишався в межах норми протягом усього терміну спостереження. Таким чином, введення еноксапарину за 2 год до операції достовірно не змінювало запальну відповідь на операційну агресію.

Таблиця 2

Динаміка прозапальних і протизапальних цитокінів при різних предопераційних стартах, пкг/мл, $M \pm m$

Показник	Норма	Група								
		1-ша			2-га			3-тя		
		1-й етап	2-й етап	3-й етап	1-й етап	2-й етап	3-й етап	1-й етап	2-й етап	3-й етап
TNF- α	7,48 \pm 1,80	7,21 \pm 0,93	5,67 \pm 0,88	11,24 \pm 0,97	7,21 \pm 0,92	8,99 \pm 0,74	11,44 \pm 0,57	7,21 \pm 0,93	8,42 \pm 0,68	8,91 \pm 0,53
ІЛ-1 α	17,34 \pm 1,33	17,29 \pm 2,30	17,49 \pm 2,04	17,66 \pm 1,52	17,29 \pm 2,30	20,56 \pm 0,70	21,27 \pm 0,71	17,29 \pm 2,30	3,43 \pm 0,21	2,96 \pm 0,19
ІЛ-6	1,40 \pm 0,15	2,51 \pm 0,29	37,45 \pm 5,22	3,88 \pm 0,53	2,51 \pm 0,29	46,64 \pm 5,01	4,21 \pm 0,68	2,51 \pm 0,29	50,41 \pm 2,89	8,18 \pm 2,00
ІЛ-10	5,30 \pm 0,18	5,10 \pm 0,57	6,37 \pm 0,69	4,45 \pm 0,76	5,10 \pm 0,57	4,94 \pm 0,27	4,83 \pm 0,31	5,10 \pm 0,70	4,13 \pm 0,28	3,92 \pm 0,32

Примітка. 1-ша група — НФГ; 2-га група — Фленокс за 2 год; 3-тя група — Фленокс за 8 год; 1-й етап — до операції; 2-й етап — 1-ша доба після операції; 3-й етап — 5-та доба після операції.

Аналіз рівня прозапальних і протизапальних цитокінів при введенні еноксапарину за 8 год до оперативного втручання виявив достовірне підвищення рівня TNF- α (на 19 % понад норму) на 5-ту добу спостереження, що було на 22 % нижче, ніж рівень TNF- α при введенні еноксапарину за 2 год до операції. Спостерігалось достовірно різке зниження IL-1 α (на 80 % від норми) у 1-шу добу після операції, яке утримувалося до 5-ї доби. При цьому рівень IL-6 у 1-шу добу після операції перевищував рівень його при старті тромбопрофілактики за 2 год до операції і на 34 % — при тромбопрофілактиці НФГ при зниженні на 83,7 % на 5-ту добу щодо 1-ї доби після операції, що на 94 % вище, ніж при введенні еноксапарину за 2 год до операції, і на 110 % — при тромбопрофілактиці НФГ. Рівень протизапального цитокіну IL-10 був нижчим від норми на 19 % у 1-шу добу, на 23 % — на 5-ту добу спостереження. На тлі різкого зниження прозапальних цитокінів IL-1 α це свідчить про протизапальні ефекти (див. табл. 2). Отже, активність запальної відповіді достовірно зменшувалася за рахунок зниження IL-1 α на 80 %, а IL-10 — на 23 %.

Висновки

1. Низькофракціонований гепарин має нетривалий і нестабільний протизапальний ефект.

2. Еноксапарин (Фленокс 0,2 мл), який вводили за 2 год до операції, забезпечував нормалізацію рівня протизапального IL-10 при значному підвищенні прозапальних цитокінів з 1-ї доби після операції, переважання яких свідчило про значний запальний процес.

3. Еноксапарин (Фленокс 0,2 мл), який вводили за 8 год до операції забезпечував достовірне зниження рівня прозапальних цитокінів, що, незважаючи на деяке зменшення рівня протизапального IL-10, свідчило про потужний протизапальний ефект даного старту тромбопрофілактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Симбирцев А. С. Роль цитокинов в регуляції фізіологічних функцій імунної системи / А. С. Симбирцев // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – № 10. – С. 3–9.

2. Белобородов В. Б. Иммунопатология тяжелого сепсиса и возможности ее коррекции / В. Б. Белобородов // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 4. – С. 3–8

3. Макацария А. Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике : рук. для врачей / А. Д. Макацария. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 1056 с.

4. Гайтон А. К. Медицинская физиология / А. К. Гайтон, Дж. Э. Холл : пер. с англ. ; под ред. В. И. Кобрин. – М. : Логосфера, 2008. – С. 509–521.

5. Wiley-Blackwell, Inc. Used with permission from Arend WP, Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis, J. Arthritis Care and Research, Blackwell Publishing Ltd. 2007.

6. Verhamme P. Hemostasis and inflammation: two of a kind? / P. Verhamme, M. F. Hoylaerts // J. Thromb. – 2009. – Vol. 7. – P. 15.

7. The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community-dwelling elderly / H. J. Cohen, C. F. Pieper, T. Harris [et al.] // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 1997. – Vol. 52. – P. 201–208.

8. Van der Poll T. Tissue factor as an initiator of coagulation and inflammation in the lung / T. Van der Poll // Critical Care. – 2008. – Vol. 12 (Suppl 6). – P. S3.

9. *Economic evaluation of enoxaparin as post discharge prophylaxis for deep vein thrombosis in elective hip surgery / L. M. Davies [et al.] // Value Health. – 2001. – Vol. 3, N 6. – P. 397–406.*

10. *Hirsh J. The Sixth (2000) ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis / J. Hirsh, J. E. Dalen, G. Guyatt // CHEST. – 2001. – Vol. 119. – P. 1–2.*

REFERENCES

1. Simbirtsev A. S. The role of cytokines in the regulation of physiological functions of the immune system. *Physiology and pathology of the immune system*. 2004; 10: 3-9.

2. Beloborodov V.B. Immunopathology of severe sepsis and its correction. *Vestnik intensivnoi terapii* 2010; 4: 3-8.

3. Makatsaria A.D. *Trombogemorragicheskie oslozhnenia v akushersko-ginekologicheskoi praktike : rukovodstvo dlya vrachey* [Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice. doctor's manual] Moscow. Ltd. "Medical News Agency"; 2011: 1056.

4. Guyton A.K., Holl Dz. E. *Meditinskaya Fisiologia* [Medical Physiology] transl. from Engl., ed by V. I. Kobrin. Moscow. Logosphere 2008; 1296: 509-521.

5. Wiley-Blackwell, Inc. Used with permission from Arend WP, Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis, *J. Arthritis Care and Research*, Blackwell Publishing Ltd. 2007.

6. Verhamme P., Hoylaerts M.F. Hemostasis and inflammation: two of a kind? *J. Thromb* 2009; 7: 15.

7. Cohen H.J., Pieper C.F., Harris T., Rao K.M., Currie M.S. The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community-dwelling elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52: 201-208.

8. Van der Poll T. Tissue factor as an initiator of coagulation and inflammation in the lung. *Critical Care* 2008, 12 (Suppl. 6): S3.

9. Davies L.M. et al. Economic evaluation of enoxaparin as post discharge prophylaxis for deep vein thrombosis in elective hip surgery. *Value Health* 2001; 3 (6): 397-406.

10. Hirsh J., Dalen J.E. , Guyatt G. The Sixth (2000) ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis. *CHEST* 2001; 119: 1-2.

Надійшла 15.08.2014

УДК 615.47:616-072.7+616-036.882-08

В. Ф. Клименкова¹, М. А. Соловьев², В. А. Иванова³

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА КРИТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

¹ ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», Одесса, Украина,

² ФГБУ «НИИ фармакологии», Томск, Российская Федерация,

³ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 615.47:616-072.7+616-036.882-08

В. Ф. Клименкова, М. А. Соловьев, В. А. Иванова

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА КРИТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

Актуальность. Острая массивная кровопотеря наряду с травматическим шоком являются не только ведущими причинами смерти, но и формирования