

Я. М. Підгірний, О. В. Філик

## ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТРОМБОЗІВ ВЕН У ДІТЕЙ ІЗ СЕПСИСОМ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
Львів, Україна*

УДК 616.94+616.94-06]:616.151.5

Я. М. Підгірний, О. В. Філик

### ІНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗОВ ВЕН У ДЕТЕЙ С СЕПСИСОМ

**Введение.** Частота возникновения тромбоза у детей составляет от 0,07 до 0,14 случаев на 10 000 детей и 5,3 случая на 10 000 госпитализированных детей. Причиной меньшей распространенности тромбоза у детей по сравнению со взрослыми являются такие факторы: низкая концентрация прокоагулянтных белков, повышенное количество  $\alpha$ 2-макроглобулина и хорошие антитромботические свойства эндотелия.

**Целью** исследования было изучить динамику изменений системы гемостаза у детей с сепсисом, возможность их коррекции эноксипарином и верифицировать статистически значимые показатели системы гемостаза, влияющие на возникновение тромбоза и их взаимосвязь с цитокинами.

**Материалы и методы.** Нами обследовано 58 детей, которые были разделены на контрольную группу (38 детей) и исследуемую группу (20 детей). Пациенты исследуемой группы, в отличие от пациентов контрольной группы, получали низкомолекулярный гепарин (эноксапарин) в дозе 0,01 мл/кг два раза в день подкожно.

Для изучения системы гемостаза мы исследовали: протромбиновый индекс, тромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализационное соотношение, уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов, антитромбин III, уровень D-димеров, время XIIa-зависимого фибринолиза, количество тромбоцитов. Уровни TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-2 определяли с помощью ИФА. Для построения прогностической модели вероятности развития тромбоза вен мы использовали метод логистической регрессии.

**Результаты.** У пациентов исследуемой группы достоверно возрастал уровень IL-2 на этапах исследований d5 и d7 по сравнению с контрольной группой пациентов. Установлено, что риск венозного тромбоза у пациентов с сепсисом увеличивается с ростом тромбинового индекса, уровня фибриногена, оценки по шкале P-MODS и со снижением показателей по шкале ISTH.

**Выводы.** При применении низкомолекулярного гепарина (эноксипарина) у детей с сепсисом и гиперкоагуляцией достоверно возрастает уровень противовоспалительного цитокина IL-2 и уменьшается срок пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии.

**Ключевые слова:** тромбоз вен, сепсис, логистический регрессионный анализ, гемостазиограмма, дети.

**INTENSIVE THERAPY OF DISORDERS IN THE HEMOSTATIC SYSTEM AND PREDICTING THE RISK OF VENOUS THROMBOSIS IN CHILDREN WITH SEPSIS**

**Background.** The incidence of thrombosis in children is generally lower than in adults, ranging from 0.07 to 0.14 cases per 10,000 children and 5.3 cases per 10,000 hospitalized children. The reason for the lower prevalence of thrombosis in children is decreased plasma concentrations of coagulant proteins, increased amounts of  $\alpha$ 2-macroglobulin and an enhanced antithrombotic property of the vascular endothelium.

**The aim** of the study was to examine the dynamics of changes in the hemostatic system in children with sepsis, the possibility of correcting enoxaparin and verify statistically significant indicators of hemostasis and their correlation with the level of cytokines.

**Methods.** We examined 58 patients with sepsis aged 6–12 years. Patients were divided into two groups (control group included 38 patients, the experimental group — 20 patients). The patients of experimental group received low-molecular weight heparin (LMWH) (enoxaparin) in a dose of 0.01 ml/kg twice daily subcutaneously.

To investigate the hemostatic profile we determined: prothrombin index, thrombin index, activated partial thromboplastin time, international normalized ratio, soluble fibrin-monomer complexes, antithrombin III, levels of D-dimers, time of XIIa-dependent fibrinolysis, platelet count. The levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-2 was determined by ELISA. We used logistic regression analysis to construct a predictive model of the probability of thrombosis of veins.

**Results.** Patients receiving enoxaparin, demonstrated a significant increase in anti-inflammatory cytokine IL-2 on the stages of the research d5 and d7, compared with a control group of patients. It was established that the risk of venous thrombosis in patients with sepsis increases with increasing of TI, fibrinogen level, estimates for P-MODS, and with a decreasing of the evaluation on ISTH scale.

**Conclusions.** In applying in children with sepsis and hypercoagulation LMWH (enoxaparin) leads to an increase in the level of IL-2 and a significant reduction of the period of stay in the intensive care unit.

**Key words:** venous thrombosis, sepsis, logistic regression analysis, hemostasiogram, children.

Тромбоз у дітей — це досить рідкісна гемостазіологічна подія. Частота виникнення тромбозів у дітей загалом є набагато нижчою, ніж у дорослих, і становить від 0,07 до 0,14 випадку на 10 000 дітей та 5,3 випадку на 10 000 госпіталізованих дітей [1]. Понад 80 % випадків тромбозів пов'язані з тяжким преморбідним станом пацієнтів або з тяжким генералізованим системним захворюванням. Найвищою серед популяції дітей є частота виникнення тромбозів у новонароджених — вона становить 23–30 випадків на 10 000 живих новонароджених, що пов'язують із високим рівнем гематокриту та водночас низьким рівнем факторів згортання і їх природних інгібіторів, за винятком лише фактора фон Віллебранда; та у пацієнтів підліткового віку, що пояснюють гормональними змінами, які подібні з вагітністю у підлітків, курінням та ожирінням. Причини нижчої частоти виникнення тромбозів у дітей, порівняно з дорослими пацієнтами, не до кінця вивчені, в основному їх пов'язують із тим, що у дітей інтактний ендотелій, нижчий рівень генерації тромбіну та підвищений рівень  $\alpha$ 2-макрोगлобуліну, що є інгібітором тромбіну, та відсутність вікових модифікуючих факторів виникнення тромбозу у дітей [2]. Активація коа-

гуляції при септицемії відбувається через зовнішній шлях активації тканинного фактора. Активація контактної системи не бере участі у формуванні порушень гемостазу, проте задіюється при розвитку шоку [3].

Геморагічні прояви переважають при швидкому розвитку синдрому, а при більш повільному прогресуванні змін гемостазу провідними є тромботичні прояви. Сьогодні в Україні відсутні дані про частоту розвитку мікротромбоутворення та частоту виникнення тромбозів у дітей із сепсисом, а також щодо способів розв'язання даної клінічної проблеми.

**Мета** дослідження — вивчити динаміку змін системи гемостазу у дітей із сепсисом, можливість їх корекції еноксипарином і верифікувати статистично значущі показники системи гемостазу, що впливають на виникнення тромбозу, та їх взаємозв'язок із цитокінами.

### Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 58 дітей від 6 до 12 років, що перебували на лікуванні у ВАІТ ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» у період з 1.10.2012 р. по 1.10.2013 р. з діагнозом сепсис.

Дизайн дослідження: проспективне, відкрите, нерандомізоване. Критерії включення у дослідження: 2 і більше ознаки синдрому загальної відповіді організму на запалення (СЗВЗ), вогнище інфекції, вік від 6 до 12 років. Критерії виключення з дослідження: тромбофілія в анамнезі, гемофілія, вроджені вади серця, постійний прийом антиагрегантів й антикоагулянтів до розвитку сепсису, термінальний стан.

Хворі були розділені на дві групи (група С<sub>1</sub> — контрольна, 38 пацієнтів, група С<sub>2</sub> — основна, 20 пацієнтів), які не відрізнялися між собою за такими показниками, як середній вік, стать, тяжкість стану та рівень поліорганної дисфункції, стан системи гемостазу за шкалою дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові, Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) та за оцінкою International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH, 2001). У 20 пацієнтів основної групи в алгоритм інтенсивної терапії як теоретично обґрунтований підхід до розв'язання проблеми гіперкоагуляції при ДВЗ було включено застосування низькомолекулярного гепарину (НМГ) еноксипарину.

Для дослідження системи гемостазу визначали: протромбіновий індекс (ПТІ), тромбіновий індекс (ТІ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), міжнародне нормалізаційне відношення (МНВ), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), антитромбін ІІІ (АТ ІІІ), використовуючи мануальні методики з діагностичними наборами фірми «ТЕХНОЛОГІЯ-СТАНДАРТ» (Росія); для дослідження часу ХІІа-залежного фібринолізу — діагностичний набір фірми «РЕНАМ» (Росія); рівень D-димерів визначали кількісним методом з допомогою діагностичного набору фірми «SIEMENS» на напівавтоматичному коагулометрі «SYSMEX 560». Рівень TNF- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-2 визначали з допомогою імуноферментного аналізу наборами реактивів «ВЕКТОР БЕСТ» (Росія). Для визначення ДВЗ нами було використано діагностичний алгоритм згідно з рекомендаціями ISTH [4] та оцінку за шкалою діагностики ДВЗ крові за рекомендаціями JAAM [5].

Динаміку показників гемостазу, рівня цитокінів і стану системи гемостазу за шкалами ДВЗ крові аналізували на першу, третю, п'яту, сьому добу від початку лікування.

Згідно з протоколом дослідження, пацієнти основної групи при гіперкоагуляції отримували НМГ (еноксипарин) підшкірно двічі на добу з розрахунку 0,01 мл/кг маси тіла. Ефективність антикоагулянтної терапії моніторували за рівнем анти-Ха-активності (цільовий інтервал: 0,5–1,0 ОД анти-Ха/мл через 4 год після введення). Пацієнти з гіперкоагуляцією отримували НМГ (еноксипарин) до зниження їх оцінки за алгоритмом ISTH (2001) до 2 балів упродовж трьох діб.

Усі отримані кількісні результати досліджень підлягали статистичній обробці загальноприйнятими методами варіаційної та кореляційної статистики з використанням значень середнього арифметичного (М), середнього квадратичного відхилення ( $\sigma$ ), критерію Стюдента (t), рівня значущості (p).

Для опису первинного масиву даних використовували методи описової статистики. За умови нормального розподілу вибірки дані опрацьовували з допомогою параметричних критеріїв (t-критерій Стюдента), при невідповідності вибірки законам нормального розподілу використовували непараметричні методи статистики (критерії Манна — Уїтні і Вілкоксона). Визначення значущості відмінностей між середніми проводили за допомогою порівняння дисперсій ANOVA. Різницю параметрів вважали статистично значущою при  $p \leq 0,05$ .

Для побудови прогностичної моделі ймовірності розвитку тромбозу вен застосовано метод логістичної регресії. Адекватність та ймовірність опрацьованих математичних моделей проводили за допомогою критерію Вальда та ксі-квадрата (шляхом порівняння з табличним значенням для відповідного числа степенів вільності).

### Результати дослідження та їх обговорення

При сепсисі характерним є розвиток симптомів ендотеліальної дисфункції та прогресування тромбоцитопенії, що пов'язують з ризиком розвитку тромбозів і ДВЗ-синдрому. В ініціації та продовженні запально-активованої активації коагуляції центральну роль відіграє тканинний фактор. Експресія тканинного фактора *in vivo* більш залежна від рівня ІЛ-6. З-поміж прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  найбільше посилює адгезію циркулюючих гранулоцитів і моноцитів до клітин ендотелію судин і стимулює процеси їх міграції в тканини. Відповідно, гіперцитокінемія не лише активує ендотелій, ініціюючи системну ендотеліальну дисфункцію, але й сприяє розгортанню в сусідніх тканинах запальної реакції з явищами альтерації. Після незначного підвищення активності системи гемостазу, починаючи зі стадії гіперкоагуляції при ДВЗ-синдромі також неухильно прогресує зниження рівня основних антикоагулянтів.

Ми вивчали динаміку рівнів прозапальних і протизапальних цитокінів (табл. 1). На першому етапі дослідження у пацієнтів обох груп відмічалися високі рівні TNF- $\alpha$  та ІЛ-6. Достовірних відмінностей між величинами активності прозапальних цитокінів у пацієнтів обох груп не виявлено ( $p > 0,05$ ).

В основній групі пацієнтів зниження рівня TNF- $\alpha$  на етапі дослідження d3 становило 72,3 % від вихідних значень, у контрольній групі — 61,9 %. На цьому добу лікування рівень TNF- $\alpha$  у пацієнтів обох груп знижувався порівняно з попереднім етапом дослідження та становив у основній групі ( $3,8 \pm 0,4$ ) пг/мл, у контрольній — ( $4,3 \pm 0,6$ ) пг/мл (див. табл. 1), проте залишався статистично достовірно вищим від норми.

На етапі дослідження d3 рівень ІЛ-6 статистично достовірно знижувався у пацієнтів обох груп. Для пацієнтів основної групи дане зниження становило 71,2 % відносно рівня ІЛ-6 на етапі дослідження d1, у пацієнтів контрольної групи — 64,7 %. У пацієнтів обох груп на етапах дослідження d5 і d7 рівень ІЛ-6 усе ще достовірно перевищував показники норми (див. табл. 1).

Рівень цитокінів у дітей із сепсисом, пг/мл,  $M \pm \sigma$ 

Показник	Група пацієнтів	Етапи дослідження			
		d <sub>1</sub>	d <sub>3</sub>	d <sub>5</sub>	d <sub>7</sub>
TNF- $\alpha$	C <sub>1</sub> , n=38	18,1 $\pm$ 1,9*	6,9 $\pm$ 1,2**	4,5 $\pm$ 0,9	4,3 $\pm$ 0,6**
	C <sub>2</sub> , n=20	18,3 $\pm$ 2,8*	5,1 $\pm$ 1,2**	4,2 $\pm$ 0,7	3,8 $\pm$ 0,4**
IL-6	C <sub>1</sub> , n=38	120,8 $\pm$ 14,3*	42,6 $\pm$ 2,8**	34,1 $\pm$ 2,5	30,8 $\pm$ 1,8**
	C <sub>2</sub> , n=20	123,1 $\pm$ 12,8*	35,5 $\pm$ 3,2**	27,4 $\pm$ 0,8	22,1 $\pm$ 1,1**
IL-2	C <sub>1</sub> , n=38	3,2 $\pm$ 0,1*	3,1 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,3
	C <sub>2</sub> , n=20	3,3 $\pm$ 0,4*	3,2 $\pm$ 0,5	4,1 $\pm$ 0,8**	5,8 $\pm$ 0,7**

Примітка. У табл. 1 і 2: \* — відмінності від норми при  $p < 0,05$ ; \*\* — відмінності від даних попереднього етапу дослідження при  $p < 0,05$ .

Рівень IL-2 у пацієнтів досліджуваної групи на етапі дослідження d<sub>1</sub> становив (3,3 $\pm$ 0,4) пг/мл, у пацієнтів контрольної групи — (3,2 $\pm$ 0,1) пг/мл. Рівень IL-2 статистично достовірно зростає у пацієнтів досліджуваної групи впродовж усього дослідження: на етапі d<sub>5</sub> він становив (4,1 $\pm$ 0,8) пг/мл, на етапі d<sub>7</sub> — (5,8 $\pm$ 0,7) пг/мл, що відповідає зростанню на 75,7 % від вихідних показників. У пацієнтів контрольної групи рівень IL-2 залишався на практично незмінному рівні впродовж усього дослідження (рис. 1).

При аналізі показників системи гемостазу в пацієнтів із сепсисом на етапі дослідження d<sub>1</sub> нами виявлено відхилення від норми показників посткоагуляційної фази гемостазу та в системі природних антикоагулянтів.

В обох групах пацієнтів на всіх етапах дослідження показники АЧТЧ і МНВ статистично достовірно не відрізнялися від показників практично здорових дітей ( $p > 0,05$ ; табл. 2).

Рівень ТІ у пацієнтів обох груп не відрізнявся від показників норми у перший і третій дні лікування ( $p > 0,05$ ), проте знижувався в обох групах на п'яту добу і в основній групі становив (82,7 $\pm$ 10,8) %; у контрольній — (80,1 $\pm$ 15,2) %; повертався до норми на сьомий день у пацієнтів основної групи і становив (88,5 $\pm$ 5,9) % та залишався нижчим за норму у контрольній групі та становив (82,2 $\pm$ 6,1) %. Аналогічною була динаміка змін і рівня загального фібриногену, проте ці зміни перебували в межах нормальних значень для даного показника (див. табл. 2).

У пацієнтів досліджуваної групи відмічалось швидше зниження рівня РФМК порівняно з пацієнтами контрольної групи. На етапі дослідження d<sub>1</sub> рівень РФМК у пацієнтів досліджуваної групи становив (12,9 $\pm$ 3,8) мг% ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів контрольної групи — (12,6 $\pm$ 2,9) мг% ( $p < 0,05$ ). На третю добу лікування в досліджуваній групі він знижувався на 27,8 % і становив (10,1 $\pm$ 3,5) мг%

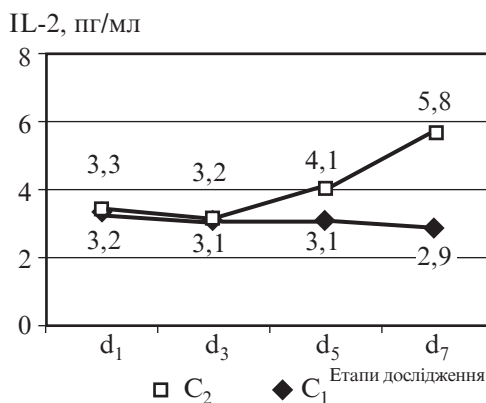


Рис. 1. Динаміка показників IL-2 у пацієнтів із сепсисом

Динаміка показників гемостазиограми у дітей із сепсисом,  $M \pm \sigma$ 

Показник	Група пацієнтів	Етапи дослідження			
		d <sub>1</sub>	d <sub>3</sub>	d <sub>5</sub>	d <sub>7</sub>
ПТІ, %	C <sub>1</sub> , n=38	81,1±14,5*	85,5±8,6**	86,2±5,2	86,3±6,1
	C <sub>2</sub> , n=20	80,1±15,3*	84,9±9,5**	85,9±6,1	86,2±5,2
МНВ	C <sub>1</sub> , n=38	1,34±0,15	1,22±0,15	1,15±1,11	1,08±0,05
	C <sub>2</sub> , n=20	1,33±0,18	1,38±0,09	1,31±0,12	1,34±0,07
АЧТЧ, с	C <sub>1</sub> , n=38	43,8±8,3	42,8±4,4	41,7±4,8	38,6±2,5
	C <sub>2</sub> , n=20	42,5±7,9	41,9±5,2	40,5±4,6	35,1±2,9
ТІ, %	C <sub>1</sub> , n=38	89,4±14,7	84,2±16,4	80,1±15,2**	82,2±6,1
	C <sub>2</sub> , n=20	87,8±15,3	85,6±14,1	82,7±10,8**	88,5±5,9
Загальний фібриноген, г/л	C <sub>1</sub> , n=38	4,0±1,5	4,0±0,6	3,8±0,9	3,3±0,3
	C <sub>2</sub> , n=20	4,1±1,4	3,9±0,3	3,3±0,8	3,9±0,5
РФМК, мг%	C <sub>1</sub> , n=38	12,6±2,9*	11,4±2,4	10,8±2,8	6,1±1,2**
	C <sub>2</sub> , n=20	12,9±3,8*	10,1±3,5**	9,5±2,6	5,2±1,1**
ХІа-залежний фібриноліз, хв	C <sub>1</sub> , n=38	143,3±10,9*	129,5± ±19,8**	111,5± ±11,5**	89,2± ±13,1**
	C <sub>2</sub> , n=20	145,4±15,5*	122,1± ±15,2**	109,6± ±12,1**	73,1± ±8,9**
АТ III, %	C <sub>1</sub> , n=38	75,7±12,5*	77,3±11,8	80,1±8,5	82,5±7,1**
	C <sub>2</sub> , n=20	76,5±11,8*	83,1±6,5**	88,2±7,9**	95,4±6,3**
D-димери, нг/мл	C <sub>1</sub> , n=38	3861±401*	2547±253**	2118±168	1503±173**
	C <sub>2</sub> , n=20	3904±508*	1844±182**	1105±117**	963±156**
Активність анти-Ха, ОД анти-Ха/мл	C <sub>1</sub> , n=38	0	0	0	0
	C <sub>2</sub> , n=20	0,58±0,04	0,75±0,12	0,71±0,08	0,65±0,11

( $p < 0,05$ ), у контрольній — на 14 % і становив (11,4±2,4) мг% ( $p < 0,05$ ); на п'яту добу цей рівень становив (9,5±2,6) мг% і (10,8±2,8) мг% відповідно і до сьомої доби знижувався до (5,2±1,1) мг% ( $p < 0,05$ ) у досліджуваній групі, що дорівнювало 45,3 % від рівня на попередньому етапі дослідження, та до рівня (6,1±1,2) мг% ( $p < 0,05$ ) у досліджуваній групі, що становило 43,5 % порівняно з попереднім етапом дослідження (див. табл. 2).

Аналізуючи рівень D-димерів, відмітили, що у пацієнтів досліджуваної групи відбувався швидший регрес даного маркера впродовж лікування порівняно з пацієнтами контрольної групи, що можна пояснити зниженням формування депозитів фібрину при застосуванні НМГ (енноксипарину). У першу добу дослідження рівень D-димерів у досліджуваній групі становив (3904±508) нг/мл ( $p < 0,05$ ), у контрольній — (3861±401) нг/мл ( $p < 0,05$ ), на третю добу в досліджуваній групі знижувався на 52,8 % порівняно з першою добою і становив (1844±182) нг/мл ( $p < 0,05$ ), у контрольній групі відповідно знижувався на 34,1 % і становив (2547±253) нг/мл. На п'я-



ту добу лікування статистично достовірне зниження рівня D-димерів відмічалось тільки у досліджуваній групі, а на сьому добу лікування його рівень у досліджуваній групі становив  $(963 \pm 156)$  нг/мл, а в контрольній —  $(1503 \pm 173)$  нг/мл (рис. 2).

При аналізі показників динаміки АТ III виявлено, що його рівень був статистично нижчим від норми у пацієнтів обох груп на початку дослідження, нормалізувався на п'яту добу у пацієнтів досліджуваної групи і становив  $(88,2 \pm 7,9)$  %, а у пацієнтів контрольної групи залишався нижчим від норми і на сьому добу лікування дорівнював  $(82,5 \pm 7,1)$  % (див. табл. 2).

При аналізі часу ХПа-залежного фібринолізу ми встановили значне подовження даного показника для пацієнтів обох груп і у першу добу лікування: у досліджуваній групі він становив  $(145,4 \pm 15,5)$  хв, у контрольній —  $(143,3 \pm 10,9)$  хв. На третю добу лікування цей показник знижувався, порівняно з попереднім етапом дослідження, на 10,7 % у контрольній групі та на 19,1 % у досліджуваній групі та становив  $(122,1 \pm 15,2)$  і  $(129,5 \pm 19,8)$  хв відповідно. На сьому добу час ХПа-залежного фібринолізу для пацієнтів обох груп суттєво перевищував показники практично здорових дітей, проте знижувався, порівняно з попереднім етапом дослідження, на 25 % у контрольній групі та на 50 % у досліджуваній і становив  $(89,2 \pm 13,1)$  і  $(73,1 \pm 8,9)$  хв відповідно (див. табл. 2).

У пацієнтів досліджуваної групи рівень тяжкості стану на етапах дослідження d3, d5 та d7 був достовірно нижчим, порівняно з показниками в контрольній групі, та становив  $(6,5 \pm 0,2)$ ,  $(3,1 \pm 0,3)$  та  $(1,9 \pm 0,4)$  бала відповідно, у контрольній групі на відповідних етапах дослідження дорівнював  $(8,8 \pm 0,7)$ ,  $(4,2 \pm 0,4)$  та  $(3,1 \pm 0,2)$  бала.

Рівень синдрому поліорганної дисфункції у пацієнтів досліджуваної групи на сьому добу лікування був удвічі нижчим, порівняно з рівнем у пацієнтів контрольної групи, і становив  $(0,4 \pm 0,2)$  та  $(0,8 \pm 0,1)$  бала відповідно ( $p < 0,05$ ).

При аналізі показників системи гемостазу за шкалою ДВЗ JAAM і за оцінкою ISTH (2001) ми встановили, що у пацієнтів досліджуваних груп швидше регресували ознаки ДВЗ за обома шкалами оцінки системи гемостазу. Для пацієнтів обох груп відмічалось статистично достовірне зниження показників порушень у системі гемостазу за оцінкою ISTH (2001) на етапах дослідження d5 та d7, що становило для досліджуваної групи  $(1,4 \pm 0,2)$  і  $(0,9 \pm 0,1)$  бала відповідно, для пацієнтів контрольної групи —  $(2,1 \pm 0,3)$  і  $(1,5 \pm 0,2)$  бала відповідно. Проаналізувавши порушення в системі гемостазу за шкалою ДВЗ JAAM, ми виявили, що дані показники були достовірно нижчими у досліджуваній групі, порівняно з контрольною, на етапах дослідження d3, d5 та d7 і становили відповідно:  $(0,9 \pm 0,2)$  і  $(1,4 \pm 0,4)$  бала на етапі d3;  $(0,5 \pm 0,1)$  і  $(1,1 \pm 0,3)$  бала на етапі d5;  $(0,20 \pm 0,05)$  і  $(0,8 \pm 0,1)$  бала на етапі d7.

Нами проаналізовано середній час лікування пацієнтів у відділенні анестезіології й інтенсивної терапії, а також середній термін госпіталізації пацієнтів із сепсисом. Для пацієнтів досліджуваної групи ці показники становили  $(3,25 \pm 0,50)$  і

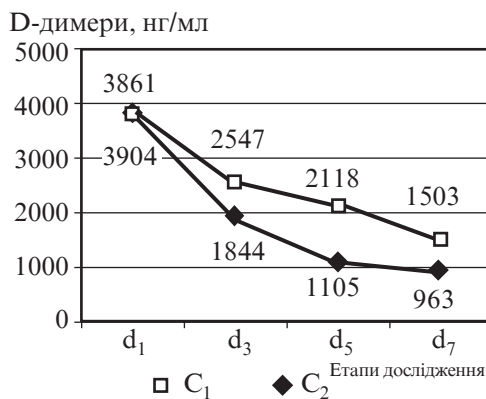


Рис. 2. Динаміка рівня D-димерів у пацієнтів із сепсисом

(6,50±0,25) доби, для пацієнтів контрольної групи — (4,75±0,25) і (10,25±0,75) доби відповідно.

Отже, при включенні в лікування пацієнтів із сепсисом і гіперкоагуляцією НМГ (еноксипарину) достовірно швидше знижуються такі показники посткоагуляційного гемостазу, як РФМК і D-димери, що корелює з аналогічною динамікою зниження рівня ІЛ-6 та TNF-α і зростанням рівня ІЛ-2. Крім того, у пацієнтів досліджуваної групи достовірно зростає рівень АТ III, порівняно з контрольною групою хворих, і виявлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнями АТ III та ІЛ-2.

Така динаміка показників системи гемостазу та цитокінів супроводжується зменшенням термінів лікування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії та їх госпіталізації. Це можна пояснити швидшим регресом синдрому загальної відповіді організму на запалення, синдрому поліорганної недостатності та зменшенням тяжкості стану у таких пацієнтів.

При розробці способу прогнозування індивідуального ризику розвитку тромбозу вен у пацієнтів із сепсисом нами було проаналізовано поєднану дію 16 факторів (ПТІ, МНВ, ТІ, АЧТЧ, рівень фібриногену, РФМК, час XIIа-залежного фібринолізу, АТ III, D-димери, тромбоцити, P-MODS, ІЛ-2, ІЛ-6, TNF-α, оцінка за шкалою JAAM, оцінка за шкалою ISTH) за допомогою методу логістичної регресії.

Отримані результати засвідчують, що при поєднаній дії ризик виникнення тромбозу вен у пацієнтів із сепсисом зростає зі збільшенням ТІ, фібриногену, P-MODS, а також зниженням оцінки за шкалою ISTH.

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, можна отримати значення  $R$  для визначення ймовірності виникнення тромбозу вен:

$$R = -25,002 + 0,242 \cdot (\text{ТІ, \%}) + 1,860 \cdot (\text{фібриноген, г/л}) + 1,711 \cdot (\text{P-MODS, бали}) - 4,340 \cdot (\text{ISTH, бали}).$$

Достовірність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда та ксі-квадрата, а загалом модель є достовірною ( $p < 0,05$ ) і надає змогу вірно передбачити появу патології у 92,9 % випадків.

У пацієнтів групи  $C_1$  було діагностовано 4 випадки тромбозів вен, у пацієнтів групи  $C_2$  — жодного випадку.

### Висновки

1. У дітей із сепсисом виявлено зміни у посткоагуляційній фазі гемостазу та в системі природних антикоагулянтів. Ризик виникнення тромбозу вен у пацієнтів із сепсисом зростає зі збільшенням ТІ, рівня фібриногену, оцінки за P-MODS, а також зі зниженням оцінки за шкалою ISTH.

2. Включення в інтенсивну терапію сепсису еноксипарину приводить до зростання рівня протизапального цитокіну ІЛ-2.

3. При включенні в інтенсивну терапію еноксипарину достовірно швидше знижуються терміни лікування пацієнтів у відділенні анестезіології та термін госпіталізації.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Thrombotic disease in critically ill children* / M. C. McCrory, K. M. Brady, C. Takemoto [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 12, N 1. – P. 80–89.
2. *Guzetta N. A. Principles of hemostasis in children: models and maturation* / N. A. Guzetta, B. E. Miller // *Pediatric Anesthesia.* – 2011. – Vol. 21. – P. 3–10.



3. *Sepsis, thrombosis and organ dysfunction* / N. Semeraro, C. T. Ammollo, F. Semeraro [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2012. – Vol. 129, N 3. – P. 290–295.
4. *Diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation in a general hospital — meaning of the ISTH score system, fibrin monomers and lipoprotein complex formation* / P. Cauchie, C. Cauchie, K. Z. Boudjeltia [et al.] // *Am J Hematol*. – 2006. – Vol. 81. – P. 414–419.
5. *Баркаган З. С. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома* / З. С. Баркаган, А. П. Момот // *Медицина неотложных состояний*. – 2013. – № 5 (52). – С. 146–152.

#### REFERENCES

1. McCrory M.C., Brady K.M., Takemoto C. Thrombotic disease in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12 (1): 80-89.
2. Guzzetta N.A., Miller B.E. Principles of hemostasis in children: models and maturation. *Pediatric Anesthesia* 2011; 21: 3-10.
3. Semeraro N., Ammollo C.T., Semeraro F. et al. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thrombosis Research* 2012; 129 (3): 290-295.
4. Cauchie P., Cauchie C., Boudjeltia K.Z. Diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation in a general hospital — meaning of the ISTH score system, fibrin monomers and lipoprotein complex formation. *Am J Hematol*. 2006; 81: 414-419.
5. Barkagan Z.S., Momot A.P. Modern aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy of DIC. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy* 2013; 5 (52): 146-152.

*Надійшла 19.08.2014*

УДК 616.94-036.882.082.001.4

Л. О. Мальцева, М. Ф. Мосенцев, В. М. Лісничка

## ДОСВІД РОБОТИ ВІДДІЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ХВОРИХ ІЗ ГНІЙНО-СЕПТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ КЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ ІМ. І. І. МЕЧНИКОВА»

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,  
Дніпропетровськ, Україна,*

*КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова»,  
Дніпропетровськ, Україна*

УДК 616.94-036.882.082.001.4

Л. А. Мальцева, Н. Ф. Мосенцев, В. Н. Лисничая

## ОПЫТ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ КУ «ДНЕПРО- ПЕТРОВСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА ИМ. И. И. МЕЧНИКОВА»

**Введение.** Число пациентов с сепсисом увеличивается во всем мире на 8,7 % в год, при этом летальность остается в пределах от 20 до 30 % с уменьшением на 0,47 % в год с 2008 по 2013 гг., после того как Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSC Guidelines) был введен в клиническую практику.