

АНАЛІЗ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІМПЛАНТОВАНИМИ ПРИБОРАМИ МЕХАНІЧНОЇ ПІДТРИМКИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА В РАННІЙ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД

Мазуренко О.П.^{1,2}, Надзякевич П.², Згржебловська Л.В.¹

¹ Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Київ, Україна

² Сілезький центр хвороб серця, відділення кардіоанестезіології SUM, ICU SCCS, Забже, Республіка Польща

УДК 616.12-008.46:616.132-089.843-77-089-06-005.6/.7-084-039.72-089.5
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.20.1-7>

АНАЛІЗ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІМПЛАНТОВАНИМИ ПРИБОРАМИ МЕХАНІЧНОЇ ПІДТРИМКИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА В РАННІЙ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД

Мазуренко О.П., Надзякевич П., Згржебловська Л.В.

Робота виконана в рамках двостороннього договору про наукове співробітництво між НУОЗ імені П. Л. Шупика (кафедра анестезіології та інтенсивної терапії) та Сілезьким центром хвороб серця (Польща).

Метою наукової роботи є аналіз стану системи згортання крові та її реакція на терапію, а також аналіз ускладнень у ранній післяопераційний період у п'ятдесяти пацієнтів з імплантованими приладами механічної підтримки лівого шлуночка – left ventricle assist device (далі – LVAD) в Сілезькому центрі хвороб серця (Śląski Centrum Chorób Serca – далі SCCS), Республіка Польща. Пацієнти були розділені на дві групи, на контрольну групу, що отримувала класичну антикоагулянтну цільову терапію (АЦКТ), яка передбачала найбільш керовану монотерапію гепарином, після досягнення цільових значень АЧТЧ перехід на монотерапію варфарином до досягнення цільового МНВ та додавання аспірину, і основну досліджувану, яка отримувала альтернативну АЦКТ, що складалася з попередньої з додаванням блокаторів P2Y₁₂-рецепторів і Ха-факторів.

Результат проведеної роботи продемонстрував користь модифікованої антикоагулянтної схеми лікування проти класичного підходу із чітким підтвердженням кореляційно-регресивними показниками значного ступеня достовірності. Також було запропоновано прогностичну оцінку динамічного стану пацієнта для зменшення клінічних ускладнень після проведення цього втручання.

Ключові слова: апарат механічної підтримки лівого шлуночка – left ventricle assist device, (LVAD), антикоагулянтна цільова терапія (АЦКТ), хірургічні, інфекційні, ниркові, легеневі, ішемічно-геморагічні ускладнення.

ANALYSIS OF BLOOD COAGULATION SYSTEM AND HIS CORECTION IN PATIENTS WITH IMPLANTED MECHANICAL SUPPORT DEVICES FOR THE LEFT VENTRICLE

Mazurenko O.P., Nadzaykevych P., Zgrzhelbovskaya L.V.

The investigation was performed within the framework of a bilateral agreement on scientific cooperation between the NMAPE named P.L. Shupyk (Department of Anesthesiology & Intensive Care) and the Silesian Center for Heart Disease (Poland).

The article is devoted to the study of coagulation blood system and complications in the early postoperative period in ten patients with implanted left ventricle assist devices (LVAD). The most common non-surgical complications include infections, ischemic-hemorrhagic lesions of the brain, development of acute renal failure. Conducting optimal antithrombotic therapy in such patients is an important method of treatment, especially in the early postoperative period. Most of the infectious complications develop in the exit places of the power cable of the implanted devices. An individual approach to preventive strategies is critical to improving patient outcomes. This article presents an analysis of complications that developed in the early postoperative period in fifty patients with LVAD implanted devices in the Silesian Center for Heart Disease (SCCS), Poland. Patients were divided into two groups in the control group receiving classical anticoagulant targeted therapy (ATT), which included heparin, warfarin and aspirin and the subjects receiving an alternative ATT, that consisted of clopidogrel, thrombin inhibitors in combination with classical anticoagulant target therapy.

Key words: left ventricle assist device (LVAD), anticoagulant target therapy (ATT), infection, nephrotic, pulmonary, aortic, right ventricle complications.

Вступ. Використання приладу для механічної підтримки лівого шлуночка LVAD, як єдиного шансу для пацієнтів із важкими ступенями серцевої недостатності дожити до трансплантації серця в листі очікування, рекомендовано Американською і Європейською асоціаціями кардіології та кардіохірургії. На цей час використання цих пристроїв у пацієнтів, яким трансплантовано донорське серце, становить приблизно 46% згідно з літературними даними, а середній час підтримки пристроями LVAD у пацієнтів, які очікують трансплантації серця, становить в середньому 300 днів (147–537 днів). Кількість імплантованих LVAD у США зараз наближається до кількості трансплантацій серця [1]. Перехід від пульсуючого до безперервно-потоківих, центрифужних LVAD пов'язаний зі значним зниженням загальних показників кількості несприятливих подій, довговічністю стабільної роботи пристрою і набагато кращими показниками виживання пацієнтів у довгостроковий період. У перший рік частота розвитку ускладнень у пацієнтів, яким імплантовано LVAD, становить до 30%, протягом двох років після імплантації у 80% пацієнтів спостерігається принаймні одна подія [2], що є ускладненням, яке виникло у зв'язку з операцією імплантації пристрою LVAD. Як показує світовий досвід, середній час повторної госпіталізації з приводу подій у пацієнтів становив 35 днів після імплантації пристрою, середня тривалість спостереження за хворими тривала 11 місяців [3]. До основних ускладнень після імплантації LVAD належать: кровотечі, тромбоз приладу, ішемічні та геморагічні інсульти, гостре пошкодження нирок, поліорганна недостатність, інфекції тощо. Терміни появи ускладнень після розміщення LVAD класифікують на ранні (до 30 днів після імпл-

лантації) або пізні (через 30 днів після імплантації). Проведення оптимальної терапії, спрямованої на корекцію системи гемостазу в таких пацієнтів, є важливим компонентом інтенсивної терапії, особливо в ранній післяопераційний період. Від правильно вибраної тактики антикоагулянтної терапії залежить стан системи гемостазу, розвиток тромбоемболічних і геморагічних ускладнень, ефективність функціонування системи механічної підтримки кровообігу. До найбільш поширених ускладнень належать хірургічні та нехірургічні (інфекції, ішемічно-геморагічні ураження головного мозку, гостра ниркова недостатність, що виникає в післяопераційний період, тощо). Більшість ускладнень маніфестують у ранній післяопераційний період. Індивідуальний підхід із превентивними стратегіями має вирішальне значення для покращення результатів лікування пацієнтів цієї категорії.

У роботі проаналізовано частоту виникнення ранніх несприятливих нехірургічних подій і ускладнень в післяопераційний період протягом 14 днів після імплантації пристрою механічної підтримки лівого шлуночка у п'ятдесяти пацієнтів, пролікованих у SCCS за період трьох років з 2016 по 2018 рік включно, віком $55 \pm 13,5$ року, з індексом маси тіла $30,8 \pm 8,3$ м², з фракцією викиду лівого шлуночка 8–28%. Порівняння проаналізованих результатів обстеження стосується якісних і кількісних оцінок несприятливих подій та ускладнень у пацієнтів з різними підходами до антикоагулянтної цільової терапії.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 50 хворих із різним ступенем серцевої недостатності, яким було встановлено планово чи екстренно пристрій механічної підтримки лівого шлуночку серця. Середній вік пацієнтів становив $52,8 \pm 1,7$ року, з переважанням хворих старше 50 років (асиметричний тип розподілу). Наймолодшому пацієнту було 19 років, найстаршому – 69 років, $Me = 56,0$ (1q: 47,0 3q: 62,0). Для досліджуваної вибірки характерне негативне значення коефіцієнта асиметрії ($As = -1,0$ $\sigma As = \pm 0,3$), коефіцієнт ексцесу мав позитивне значення ($\kappa = 0,4$ $\sigma \kappa = \pm 0,6$), середні значення ІМТ були на рівні $26,1 \pm 0,9$ кг/м² ($Me = 25,0$ (1q = 21,7; 3q = 30,7)).

Пацієнти були поділені на дві групи: контрольну й основну, досліджувану (табл. 1). У контрольній групі (21 пацієнт) хворі отримували монотерапію гепарином чи варфарином або в комбінації з аспірином через неможливість перейти на інший етап антикоагулянтної терапії. У досліджуваній групі (29 пацієнтів) хворі після проведеної керованої антикоагулянтної терапії гепарином отримували варфарин до цільового значення 2,5 МНВ і потім додатково отримували блокатор Ха фактора згортання крові та блокатори P2Y₁₂ рецепторів. Усім пацієнтам однаково були виконані всі можливі аналізи системи згортання крові після приймання ліків.

У контрольній групі дослідження 8 хворих отримували в перші два тижні гепаринотерапію шляхом постійного введення за допомогою інфузомату зі швидкістю від 6 до 11 Од/кг/год. ($Me = 9,05$ Од/кг/год), а 2 хворих отримували монотерапію гепарином до кінця перебування у відділенні інтенсивної терапії. 11 хворих протягом першого тижня та 7 пацієнтів протягом другого тижня отримували антикоагулянт непрямої дії варфарин у дозі 1,5–7 мг/добу ($Me = 3,45$ мг/д.).

Як альтернатива стандартній схемі АЦКТ було застосовано такі препарати: 5 хворих отримували протягом усього періоду аспірин у дозах $1,4 \pm 0,7$ мг/кг/добу; 3 пацієнти протягом першого тижня і 5 пацієнтів протягом другого тижня

Таблиця 1*Характеристика груп пацієнтів і проведеної антикоагулянтної цільової терапії*

Лікувальні засоби:	Контрольна група пацієнтів із класичною ЦАКТ (n = 21)			Досліджувана група з альтернативною ЦАКТ (n = 29)		
	n = 6	n = 1	n = 14	n = 6	n = 20	n = 3
Гепарин	+	-	+	+	+	+
Варфарін	-	+	+	+	+	+
ASA	-	-	+	-	-	+
P2Y12 блокатор	-	-	-	+	-	+
anty-Ха фактор	-	-	-	-	+	+

Примітка: ЦАКТ – цільова антикоагулянтна терапія; anty-Ха – надропарин кальцію або фондапаринукс; ASA – аспірин; P21Y12-блокатор – клопідогрель.

отримували клопідогрель $1,3 \pm 0,8$ мг/кг/добу; надропарин кальцію (0,3–0,6 мл² рази на добу) та фондапаринукс Na (2,5–5 мг 2 рази на добу).

Соматичний стан пацієнтів відповідав 6–14 балам Європейської системи оцінки ризику передопераційних втручань, або 4–5\Е ст. ASA. Залежно від статусу за INTERMACS, Level 1 (кардіогенний шок) відзначався у 15 хворих, Level 2 (прогресуюча недостатність кровообігу) – у 6 обстежених, Level 3 – у 17 хворих, Level 4 – у 10 хворих, Level 5 – у 2 хворих. Тяжка предтрансплантаційна легенева гіпертензія (транспульмональний градієнт ≥ 15 mmHg і/або легеневий судинний опір більше 3 Од. Вуда) була виявлена у 8 пацієнтів. 15 пацієнтів було оперовано в стані зупинки кровообігу з наданням серцево-легеневої реанімації, а у 5 хворих відмічалася шлуночкова фібриляція.

Хворим проводилась імплантація як в умовах штучного кровообігу, так і без такого, і помірної гіпотермії за $t = +31$ °С. Продуктивність апарату штучного кровообігу становила близько 2,6 л/хв/м². Для захисту міокарда використовувалися системи змінного струму Schtoker (Німеччина), що створювали штучну фібриляцію на частоті 50 Гц, 12 В / 25 А.

Моніторинг показників системної гемодинаміки проводився з використанням систем IntellsVue X2 Philips® (Нідерланди), показників серцевого індексу – за допомогою A7 Vigileo Monitor-Acsesories EDWARDS® systems, церебральної оксигенації – системою INVOS Oximetr Somanetics® Inc. (США).

Операція проводилася в умовах комбінованого ендотрахеального наркозу по напівзакритому контуру із цільовим підтриманням концентрації інгаляційних анестетиків відповідно до вікових показників мінімальної альвеолярної концентрації. Для знеболення використовувалися фентаніл у дозі $1,7 \pm 0,8$ мкг/кг/хв або суфентаніл $0,015 \pm 0,03$ мкг/кг/хв.

У пацієнтів з високою легеневою гіпертензією використовувалась інгаляційна подача NO під контролем електронного вимірювання молекул у дозі 30–200 р/м, ця методика також застосовувалася протягом кількох діб у післяопераційний період.

Після закінчення операції штучна вентиляція у відділенні інтенсивної терапії (ІТ) проводилась апаратом Drager Evita V300 повітряно-кисневою сумішшю з концентрацією кисню залежно від ступеня потреби та легеневої гіпертензії,

під контролем показників газового аналізу крові, які визначалися на апараті ABL800 (France).

Аналіз динаміки стану міокарда визначався за допомогою аналізу лактату крові, тропоніну I та MB- фракції креатинфосфокінази. Усі вищевказані аналізи та дослідження системи згортання крові проводилися на системній лабораторній станції Multiplate® Roche (Франція).

Середня тривалість підтримки кровообігу за допомогою LVAD становила $49,7 \pm 28,2$ днів. Тривалість підтримки трьох пацієнтів пульсуючою пневмосистемою POLVAD становила від 102 до 156 днів, а 47 пацієнтів центрифужними постійно-поточковими LVAD – від 20 до 78 днів.

Контроль дренажної рідини з перикардіальної та торакальної порожнини проводився системою двокамерних активних дренажних систем, під'єднаних до постійного від'ємного тиску, що спрощувало відхід рідини і покращувало погодинний розрахунок її кількості.

Результати. У ранній післяопераційний період у хворих із різними підходами до антикоагулянтної терапії спостерігалася досить різноманітна картина відповіді на проведену терапію і, як наслідок, несприятливих подій та ускладнень.

Значний інтерес викликають наявні відмінності в розподілі показників гемостазу в групах порівняння (табл. 2). Як видно з наведеного, і в контрольній, і в основній групах спостерігалася нормалізація гемостазіограми, більш виражена в основній групі.

Звертає на себе увагу різноспрямованість змін показника чутливості до ацетилсаліцилової кислоти, яка зменшилася в контрольній групі на 10,3%, а в основній зросла на 5,6% ($p > 0,05$). Потребує пояснення більш високий рівень D-димеру в контрольній групі порівняно з основною, також після проведенної корекції їх рівень був більш виражений у контрольній групі ($\Delta = +12,5\%$).

Таблиця 2

Динаміка показників гемостазу в групах порівняння

Показник	Контрольна група		Основна група	
	До корекції	Після корекції	До корекції	Після корекції
AЧТЧ, sec	$66,7 \pm 8,4$	$69,2 \pm 6,2$	$59,6 \pm 5,2$	$57,3 \pm 4,3$
MHB, unit	$1,8 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2^*$
ASPI, au\min	$495,5 \pm 62,2$	$444,8 \pm 57,3$	$625,4 \pm 64,2$	$662,2 \pm 58,4\#$
ADP, mcg\ml	$366,42 \pm 307,33$	$393,72 \pm 229,65$	$272,45 \pm 214,04$	$500,88 \pm 251,99$
D-димер, mcg\ml	$1,6 \pm 0,1$	$7,0 \pm 0,2^*$	$1,5 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,2^*\#$
Фібриноген, mg\dl	$269,9 \pm 22,4$	$348,6 \pm 26,8^*$	$283,3 \pm 23,3$	$497,7 \pm 48,3^*\#$

Примітка: * – дані після корекції статистично значущо відмінні від вихідних, $p < 0,05$;

– відмінності між групами є статистично значущими, $p < 0,05$.

Тривалість оперативного втручання в основній групі суттєво не відрізнялася від контрольної – $347,8 \pm 17,9$ хв і $459,3 \pm 57,4$ хв відповідно ($p > 0,05$). Упродовж оперативного втручання діурез був вищим у контрольній групі (у середньому $940,0 \pm 186,5$ мл), ніж в основній групі ($704,5 \pm 82,5$ мл). Один із пацієнтів контрольної групи одержував як антикоагулянтну терапію лише варфарин, у нього

відзначалися найменші рівні діурезу (200 мл) у зв'язку з декомпенсацією ХНН. У подальшому цей пацієнт помер.

Гемотрансфузія виконувалася 16 із 29 хворих основної групи (55,2%) в середньому об'ємі $693,3 \pm 141,5$ мл ($p > 0,05$). У контрольній групі гемотрансфузія виконана 18 з 21 хворих (85,7%) із середнім об'ємом $1140,0 \pm 222,0$ мл ($p < 0,05$). Таким чином, уже на інтраопераційному етапі застосування полімодальної схеми антикоагулянтної терапії демонструвало певні переваги.

Об'єм інтраопераційної інфузії у групах також відрізнявся. Так, хворі основної групи в середньому одержували $811,6 \pm 114,7$ мл кристалоїдів, контрольної – $656,5 \pm 87,1$ мл. Найявні відмінності пояснюються клінічною ситуацією, із цензуруванням вибірки з видаленням ексцесів повністю нівелюються – $760,6 \pm 85,8$ мл проти $656,5 \pm 87,1$ мл ($p > 0,05$).

У пацієнтів контрольної групи середній вміст еритроцитів до оперативного втручання становив $3,9 (\pm 0,2) \times 10^{12}/\text{л}$, перед випискою – $3,6 (\pm 0,1) \times 10^{12}/\text{л}$. Це відповідало рівням гемоглобіну $72,2 \pm 0,3$ г/л та $66,0 \pm 0,6$ г/л відповідно. У пацієнтів основної групи динаміка показників була подібною. Водночас ступінь анемізації виявився більшим, аніж у контрольній групі: кількість еритроцитів до оперативного втручання становила в середньому $4,2 (\pm 0,2) \times 10^{12}/\text{л}$, перед випискою – $3,6 (\pm 0,1) \times 10^{12}/\text{л}$ ($p < 0,05$). Відповідно, вміст гемоглобіну знизився з $77,9 \pm 0,3$ г/л до $67,3 \pm 0,2$ г/л ($p < 0,05$). Ці зміни супроводжувалися зменшенням гематокриту з $0,37 \pm 0,01$ г/л до $0,32 \pm 0,01$ ($p < 0,05$).

У контрольній групі до початку лікування середній вміст лейкоцитів становив $8,9 (\pm 1,0) \times 10^9/\text{л}$ (за максимуму значень $22,0 \times 10^9/\text{л}$), а наприкінці перебування в кардіоцентрі – $11,6 (\pm 1,4) \times 10^9/\text{л}$. При цьому динаміка за вмістом тромбоцитів була менш вираженою – $221,8 (\pm 26,5) \times 10^9/\text{л}$ та $242,7 (\pm 37,5) \times 10^9/\text{л}$.

Щодо тромбоцитарної ланки гемостазу, то перед операцією середній вміст тромбоцитів становив $259,7 (\pm 22,5) \times 10^9/\text{л}$, а перед випискою – $341,9 (\pm 27,9) \times 10^9/\text{л}$, тобто за мультимодального впливу на систему згортання спостерігалось парадоксальне збільшення тромбоцитів периферийного пулу. На наш погляд, це свідчить про активацію адаптаційних резервів організму у відповідь на терапію.

Щодо активності системи згортання крові за АСТ, то вона демонструвала значну варіабельність в обох клінічних групах. Так, в основній групі тест відповідав у середньому значенням $123,8 \pm 3,7$ од., а в контрольній – $132,9 \pm 15,0$ од. ($p > 0,05$).

Подібна ситуація спостерігалася й за кінцевим рівнем лактату в групах спостереження. Так, в основній групі вміст лактату не перевищував $4,6 \pm 0,8$, а в контрольній сягав $6,6 \pm 1,5$ од. ($p > 0,05$). Нами була зроблена спроба проаналізувати як розподілені значення вищевказаних фізіологічних індексів залежно від застосованого методу корекції згортання крові. Упродовж оперативного втручання діурез був вищим у контрольній групі (у середньому $940,0 \pm 186,5$ мл), ніж у досліджуваній ($704,5 \pm 82,5$ мл). Для розширеного якісного аналізу груп пацієнтів у табл. 3 наведено проаналізовані дані інтраопераційного моніторингу хворих та у ВРІТ, що дає змогу зрозуміти відношення певних показників до післяопераційного стану в ранній післяопераційний період.

Як продемонстровано в наведених даних, як контрольна, так і дослідна група відрізнялися значною гетерогенністю не лише за характером застосованої терапії та тривалістю оперативного втручання, але й за діапазоном фізіологіч-

Таблиця 3
Порівняння груп 50 пацієнтів з LVAD під час інтраопераційного ведення (n = 50)

Лабораторній інші показники інтраопераційного періоду	Контрольна група пацієнтів (n = 21)				Досліджувана група пацієнтів (n = 29)			
	n = 6	n = 1	n = 14	n = 6	n = 20	n = 3		
ТВВА	1	1	4	2	4	0		
Інгаляц. анестезія: севофлюраном	3	-	5	2	13	2		
ізофлюраном	2	-	3	2	6	-		
Діурез за операцію в мл	1160 ± 728,72	250	1312 ± 513,26	520 ± 396,6	652 ± 340,4	600 ± 355,5		
Тривалість операції в хвилинах	468,33 ± 302,22	315	383,21 ± 123,78	311,66 ± 67,59	325 ± 80,86	260 ± 88,88		
Перелито колоїдів, у мл	1636,5 ± 1003,16	2100	636,84 ± 539,96	853,33 ± 54,4	499,05 ± 577,79	466 ± 207,11		
Перелито кристалоїдів, у мл	791,66 ± 472,22	50	535,71 ± 129,33	1033,33 ± 711,11	718,1 ± 383,79	466,66 ± 185,18		
АСТ кінцевий, с	157,66 ± 82,44	134	105,23 ± 23,47	118,6 ± 47,44	112,94 ± 15,29	74,66 ± 16,59		
Лактат кінцевий, мг\мл	9,09 ± 7,12	22	3,31 ± 1,68	4,68 ± 2,45	3,82 ± 2,87	1,19 ± 0,79		

Примітка: дані, пороховані в групах, є статистично значущими (p < 0,05).

них реакцій на втручання. Потребує пояснення суттєве зростання вмісту лактату наприкінці операції у хворих контрольної групи, які отримували для контролю коагуляції лише гепарин, а також менш часте застосування гемотранфузії серед пацієнтів основної групи, які одержували складні схеми антикоагулянтної терапії із залученням поряд із гепаринами варфарину, клопідогрелю й АСК.

Аналіз добового балансу рідини показав, що під час перебування у ВРІТ спостерігається зменшення середнього добового балансу з 9–11 мл/кг/добу на 3–5 мл/кг/добу. Також спостерігається збільшення частоти розвитку ускладнень і рівня летальності у пацієнтів, у яких підтримка внутрішньоаортальної балонної контрапульсації (далі – ВАБК) і екстракорпоральної мембранної оксигенації (далі – ЕКМО) була тривалішою за перші дві доби післяопераційного перебування у ВРІТ (*коефіцієнт кореляції +0,76, p < 0,05*).

Як показало дослідження, у перші дні гепаринотерапії в одного пацієнта виникла виражена гепарин-індукована тромбоцитопенія, що призвело до зміни стратегії на альтернативну терапію із застосуванням надропарину кальцію. У подальшому у цього пацієнта було зафіксовано інфікування місця виходу кабелю живлення системи LVAD, а згодом розвиток нозокоміальної пневмонії.

У п'яти пацієнтів, яким проводилася монотерапія гепарином, виникла потреба в повторному оперативному втручанні з метою дренажу великої кількості ексудату на 2–3-тю добу післяопераційного періоду, а також інфікування місця виходу кабелю живлення системи LVAD.

У 100% хворих, яким проводилася монотерапія гепарином, у післяопераційний період розвинулася гостра ниркова недостатність, яка вимагала застосування нирковозамісної терапії. У 2% пацієнтів із монотерапією гепарином післяопераційний період ускладнився розвитком геморагічного інсульту, печінкової недостатності, аортальної та правошлуночкової недостатності.

Пацієнт, який отримував монотерапію варфарином, у післяопераційний період мав розвиток інфікування місця виходу канюль сполучення із системою ViPOLVAD, внаслідок чого розвинулися сепсис, нозокоміальна пневмонія, ниркова недостатність і та правошлуночкова недостатність, що призвело до смерті.

У 100% пацієнтів, які отримували антикоагулянтну цільову терапію на основі поєднання гепарину, варфарину й аспірину, в післяопераційний період розвинулася гостра ниркова недостатність, у 2% – ішемічне порушення мозкового кровообігу, що ускладнило перебіг післяопераційної реабілітації.

У пацієнтів, які отримували фондапаринукс натрія в комбінації з аспірином, клопідогрелем і варфарином протягом перших семи діб післяопераційного періоду, мали місце явища ниркової недостатності, що вимагало проведення продовженої нирковозамісної терапії, а також ішемічні ураження головного мозку, що в поєднанні з генералізацією інфекційного процесу місця виходу кабелю живлення призвело до смерті.

У пацієнтів, що отримували комбіновану АКЦТ, яка складалася з варфарину, аспірину, клопідогрелю, у 30% випадків розвинулось інфікування місця виходу кабелю живлення та в 20% випадків – розвиток гострої ниркової недостатності з подальшим проведенням нирковозамісної терапії.

Розвиток сепсису з летальним наслідком відмічався у 20% випадків. Інфекційний перикардит розвинувся у 40% хворих. Основними збудниками інфекційних

Таблиця 4
 Порівняння груп 50 пацієнтів з LVAD під час ведення у ВРІТ (n = 50)

Показники періоду інтенсивної терапії та реанімації	Контрольна група пацієнтів (n = 21)			Досліджувана група пацієнтів (n = 29)		
	n = 6	n = 1	n = 14	n = 6	n = 20	n = 3
Тривалість перебування, днів	13 ± 9,33	14	14,92 ± 9,91	13,3 ± 12,11	14,2 ± 7,4	7,66 ± 5,55
Добовий баланс, мл	747,33 ± 440,55	690	782,28 ± 368,28	84,66 ± 187,53	334 ± 281,78	386,66 ± 257,77
Кількість у ВРІТ днів виступання іно-тропнічамінів одночасно ≥ 2	12,16 ± 9,16	8	5,92 ± 3,62	3 ± 2,4	7,61 ± 3,61	7,33 ± 8,44
Тривалість штучної вентиляції легень, год	240 ± 230,4	120	103,2 ± 120,5	25,44 ± 18,6	40,32 ± 28,08	31,92 ± 26,6
Pulse Index LVAD	2,65 ± 1,33	3,5	3,86 ± 0,78	3,56 ± 0,9	3,45 ± 0,73	2,56 ± 1,71
ВАБК-підтримка, дні	2,5 ± 1,83	4	-	1,66 ± 2,44	0,16 ± 0,31	-
ЕСМО-підтримка, дні	4,4 ± 5,84	-	0,11 ± 0,19	-	-	-

Примітка: дані після корекції статистично значущо відмінні від вихідних, p < 0,05.

Таблиця 5

Характеристика ускладнень у пацієнтів з LVAD із різними видами АКЦТ

Ускладнення	АКЦТ					
	Гепарин	Варфарин	Гепарин+ Варфарин+ АСК	Г/В/А+ P2Y12-bl	Г/В/А+ anty-Ха	Г/В/А+ P2Y12+ anty-Ха
Кількість пацієнтів	12%	2%	28%	12%	40%	12%
Летальні випадки	12%	2%	10%	2%	2%	0
Різновид LVAD:	1POLVAD / 5 LVAD	BiVENTR. POLVAD	LVAD	1POLVAD /5LVAD	LVAD	LVAD
Інтервенції в катлабі лікувальні	10%	0	6%	0	2%	0
Сепсис	4%	2%	6%	0	2%	0
ГНН, проведено НЗТ Гемо-діалізація	10%	2%	4%	-	4%	0
Гемодіалізація	2%	-	4%	-	4%	4%
Гостре порушення мозкового кровообігу:						
ішемічне,	6%	2%	4%	1%	1,5%	-
геморагічне	-	-	-	-	0,5%	-
Нозокоміальна пневмонія	4%	2%	6%	4%	10%	2%
Гостра печінкова недостатність	10%	0	1,5%	0	2%	0
Правошлуночкова недостатність	4%	0	2%	0	4%	0
Недостатність Ао-клапана	2%	0	0	0	2%	2%

Примітка: дані статистично значущо відмінні від вихідних, $p < 0,05$.

Таблиця 6

Особливості перебігу інфекційних ускладнень пацієнтів з LVAD

Дані про інфекційні ускладнення груп хворих	Контрольна група пацієнтів з АКЦТ (n = 21)			Досліджувана група з альтернативною АКЦТ (n = 29)		
	n = 6	n = 1	n = 14	n = 6	n = 20	n = 3
- первинна поопераційна	6%	2%	16%	4%	6%	4%
- вторинна (кабелю живлення)	2%		10%		12%	
Інфекційний перикардит	2%	-	2%	2%	2%	-
Розвиток сепсису	4%	2%	6%	-	2%	-

Примітка: дані статистично значущо відмінні від вихідних, $p < 0,05$.

ускладнень були золотистий стафілокок, клебсієла, буркхолдерія та синьогнійна паличка.

Як свідчить табл. 7, вчасно надана гостра нирковозамісна терапія (ГНЗТ) за короткий проміжок часу допомагає відновити функцію нирок і в подальшому обмежити прояви ниркової дисфункції. Згідно з отриманими даними, у всіх хворих знижувався рівень креатиніну в крові порівняно з попередніми значеннями, та-

Таблиця 7*Особливості порушень функції нирок і проведення ГНЗТ у пацієнтів з LVAD*

Показники	Пацієнти	
	Пацієнти з ГНН, яким проводилася НЗТ – ГД (гемодіаліз)	Пацієнти з ГНН, яким проводилася НЗТ – ГДФ (гемодіафільтрація)
Кількість днів нирковозамісної терапії	2	10
Середній показник креатиніну на початку і наприкінці лікування (мкмоль/л)	294 ± 24 / 95 ± 62	384 / 100
Середній показник швидкості гломерулярної фільтрації на початку і наприкінці лікування (мл/хв/1,72 м ²)	19 ± 42 / 56,2 ± 12	18,2 / > 60
Добовий діурез на початку і наприкінці лікування в мл	346 ± 640 / 2516 ± 1430	510 / 3800
Середня швидкість фільтрації апаратом штучної нирки в мл/год	105,1 ± 10,3	139
Кількість використаних сетів для апарату ГФ/ГДФ за період лікування	2,8 сета/період	2,1 сета/період
Кількість тромбозів сетів за період лікування	2	0

Примітка: відмінності між групами є статистично значущими ($p < 0,05$).

кож на фоні проведення нирковозамісної терапії відмічалось підвищення швидкості гломерулярної фільтрації.

Обговорення. Щодо активності системи згортання за АСТ, то вона демонструвала значну варіабельність в обох клінічних групах. Так, в основній групі тест відповідав у середньому значенням $123,8 \pm 3,7$ од., а в контрольній – $132,9 \pm 15,0$ од. ($p > 0,05$).

Подібна ситуація спостерігалася й за кінцевим рівнем лактату в групах спостереження. Так, в основній групі вміст лактату не перевищував $4,6 \pm 0,8$, а в контрольній сягав $6,6 \pm 1,5$ од. ($p > 0,05$), що можна пов'язати з більшим відсотком летальності.

При цьому ризик летального наслідку в контрольній групі був у 3,5 раза вищий, ніж в основній ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу різноспрямованість змін показника чутливості до ацетилсаліцилової кислоти, яка зменшилася в контрольній групі з $495,5 \pm 62,2$ до $444,8 \pm 57,3$ од., а в основній зросла з $625,4 \pm 64,2$ до $662,2 \pm 58,4$ од. Потребує пояснення більш високий рівень D-димеру в основній групі порівняно з контролем, тоді як підвищення показника після проведеної корекції було більш виражене в основній групі ($\Delta = +400\%$ vs $+148\%$).

Аналіз добового балансу рідини показав, що під час перебування у ВРІТ спостерігається зменшення середнього добового балансу з 9–11 мл/кг/добу на 3–5 мл/кг/добу. Також спостерігається збільшення частоти розвитку ускладнень і рівня летальності у пацієнтів, у яких підтримка внутрішньо аортальної балонної контрапульсації та екстракорпоральної мембранної оксигенації була більш інтенсивною за перші дві доби післяопераційного перебування у ВРІТ ($\Delta = +105\%$ vs $+19\%$).

Подальший аналіз показав, що залежно від застосованого анестезіологічного забезпечення, тривалості оперативного втручання, об'єму трансфузії у хворих реєструвалися різні за структурою та частотою післяопераційні ускладнення. Ті самі чинники обумовлювали й післяопераційну летальність. Під час пошуку найбільш значущих предикторів виживання як такі були визначені активований час згортання і рівень лактату наприкінці операції.

Дійсно, у хворих які мали рівень лактацидемії понад 4,5 ммоль/л, летальний наслідок виникав частіше (ВШ = 1,8 (1,2–2,4) (рис. 1).

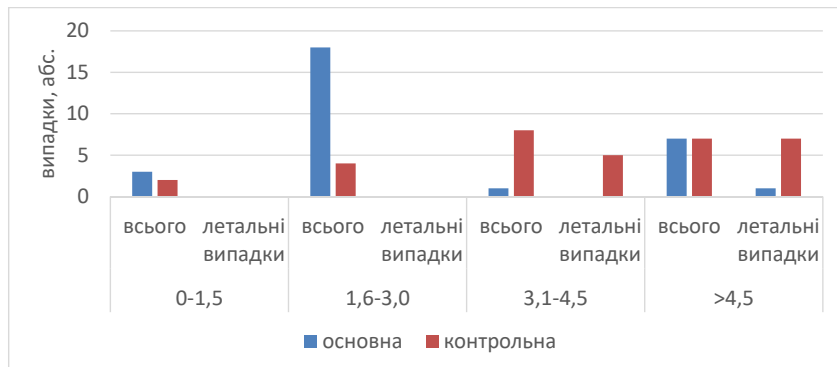


Рис. 1. Ризик летального наслідку за різного вмісту лактату в ранній післяопераційний період

При цьому ризик летального наслідку в контрольній групі був у 3,5 раза вищий, ніж в основній ($p < 0,05$).

Залежність ризику виникнення тромбозів або кровотечі є суттєвою, але не абсолютною. Як показали дослідження, навіть у випадку монотерапії вона має нелінійний характер і вочевидь обумовлена не лише фармакодинамікою препарату, але й наявністю ускладнень, як інфекційно-запальних, так і обумовлених дисфункціональними взаємовідносинами у системах кардіо-, гепаторенального континуумів.

Заслуговує на увагу той факт, що за одночасного виходу із цільового діапазону значень різних показників коагулограми ризик несприятливого клінічного наслідку значущо зростає.

Кількість невідповідностей коридору цільових значень за окремими показниками можна використовувати для прогнозування несприятливих клінічних наслідків. Однак навіть у хворих із мінімальним сумарним відхиленням від умовного цільового коридору терапії за кожним із показників коагулограми, близьким до 0, спостерігалися кровотечі, які, втім, не призвели до смерті пацієнта. Із шести цих хворих лише один належав до контрольної групи. У всіх випадках ці пацієнти одержували мультимодальну антикоагулянтну терапію.

Нами розроблений підхід, за якого в разі невідповідності значення коридору безпеки за тромбонебезпекою призначається величина +1 на кожний випадок невідповідності, для ризику кровотечі – -1.

	Thrombosis	Bleeding	TEPA
Score	0,003357	-0,280719	-0,012796
Thrombosis		0,048388	0,297030
Bleeding			0,135755

Як видно з наведеного, такий підхід дає змогу оцінити ризик кровотечі, але не тромботичних ускладнень.

Отже, незалежно від застосованих методів моніторингу можливість предикції коагуляційного драйву та серйозних ускладнень, пов'язаних із функцією згортання крові, здається сумнівною. Вочевидь мають переваги мультимодальні схеми антикоагулянтної терапії, які потребують якомога частішого повноцінного моніторингу основних показників коагулограми.

У перші дні гепаринотерапії у трьох пацієнтів, які отримували класичну антикоагулянтну цільову терапію, виникла виражена гепарин-індукована тромбоцитопенія, що обумовило призначення альтернативної терапії з використанням надропарину кальцію. У подальшому в одного пацієнта була зафіксована шлунково-кишкова кровотеча (ШКК) з невизначеною локалізацією.

У п'яти пацієнтів, які отримували монотерапію гепарином, було проведено повторне оперативне втручання з приводу дренивання великої кількості ексудату на третю добу післяопераційного періоду. У двох пацієнтів післяопераційний період був ускладнений розвитком ниркової недостатності. В одного пацієнта розвинулись обширний геморагічний інсульт і печінкова недостатність.

У групі, де пацієнти отримували інфузію гепарину протягом перших трьох діб із подальшим переведенням на непрямий антикоагулянт варфарин та аспірин, у половині випадків (у шести пацієнтів) розвинулась гостра ниркова недостатність. У трьох пацієнтів цієї групи розвинулося порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом, що ускладнило перебіг післяопераційної реабілітації. В одного пацієнта розвинувся тромбоз двигуна насоса пристрою з подальшою заміною системи LVAD, що дало лише тимчасовий ефект. Також в одного пацієнта розвинулась ШКК без визначеної локалізації, але без летального наслідку.

У пацієнта, що отримував монотерапію варфарином, було проведено повторне оперативне втручання з приводу кровотечі з грудної клітки на першому тижні післяопераційного періоду, згодом післяопераційний період ускладнився тромбозом насоса пристрою з подальшою заміною системи LVAD, у поєднанні з розвитком ниркової та легеневої недостатності, що призвело до летального випадку.

В одного пацієнта в групі, де цільова антикоагулянтна терапія передбачала фондапаринукс натрію в комбінації з аспірином і варфарином, у перший тиждень розвинулися ниркова дисфункція та ШКК невизначеної етіології і локалізації.

У пацієнта, який після трьох діб гепаринотерапії був переведений на терапію клопідогрелем, протягом другого тижня лікування, розвинулося ішемічне ушкодження головного мозку.

У п'яти пацієнтів, що отримували комбіновану АКЦТ, яка передбачала варфарин, аспірин і клопідогрель, у 30% випадків розвинулась ШКК невизначеної етіології, а також у 20% випадків – ниркова дисфункція.

Найбільш поширеним ускладненням після імплантації LVAD є кровотечі. Такі пацієнти потребують антитромбоцитарної та антикоагулянтної терапії, що

збільшує вірогідність кровотечі. Кровотеча, що відбувається в перші 14 днів після імплантації, здебільшого пов'язана з хірургічним втручанням. Причинами пізніх кровотеч є: розвиток артеріовенозних мальформацій, дисфункція печінки внаслідок правошлуночкової недостатності й набутий синдром фон Віллебранда [4]. Визначення потенційних причин і факторів ризику кровотеч є важливим для покращення результатів лікування і якості життя у пацієнтів з LVAD. Сумарний ризик ШКК для пацієнтів, які отримують такі різновиди пристроїв механічної підтримки лівого шлуночка, як HeartMate II і HeartWare, становить 21, 27 і 31% на перший, третій і п'ятий роки відповідно [5, 6]. При цьому попередні дослідження виявили, що верхні відділи шлунково-кишкового тракту є найбільш поширеним місцем кровотечі в пацієнтів, яким імплантовано LVAD [5, 7].

Недавнє невелике ретроспективне дослідження показало, що відеокапсульна ендоскопія, яка за допомогою знімків пероральної одноразової мікрокамери робить фіксацію слизової всього ШКТ [6], є безпечним і ефективним способом для виявлення незрозумілих ШКК. Переважно тільки відеокапсульна ендоскопія виявляла кровотечі з тонкої кишки й ангіодиспластичні зміни тонкої кишки, які складно діагностувати загальноновизнаним способом.

Іншим можливим поясненням високого ризику розвитку ШКК серед реципієнтів із ламінарним LVAD є набутий синдром Willebrand, що є вторинним явищем після гемолізу [7]. Нещодавні дослідження показали, що у всіх пацієнтів було діагностовано типові лабораторні результати набутого синдрому фон Віллебранда (НСФВ) після імплантації LVAD, але не у всіх були відмічені кровотечі [8, 9]. Ці дані свідчать про те, що тільки НСФВ недостатньо для розвитку ускладнень у разі кровотеч після імплантації LVAD.

Іншим тяжким ускладненням є крововилив у ЦНС, який відбувається у віддалений період. У дослідженні з HeartMate II, показано, що проведення цільової антикоагулянтної терапії в перші два роки після імплантації LVAD супроводжується в 11% випадків розвитком геморагічного інсульту як головного чинника відстроченої летальності [10]. У недавньому проведеному ретроспективному огляді показано, що зі 114 пацієнтів з HeartMate II у 5% з них спостерігався внутрішньочерепний крововилив [11]. Частота розвитку порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом була вищою у групі хворих, які приймали аспірин у дозі 325 мг порівняно з групою хворих, які приймали аспірин у дозі 81 мг в поєднанні зі дипіридамолом, або просто аспірин у дозі 81 мг [11].

Важливою причиною ранньої повторної госпіталізації після імплантації LVAD є анемія без встановленого джерела кровотечі, що потребує переливання еритроцитарної маси [12].

Оптимальне лікування пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі залишається складним завданням. Клінічний стан пацієнта часто вимагає тимчасової зміни показників міжнародного нормалізованого відношення, часто шляхом його зменшення або тимчасової відміни антикоагуляційного лікування для зупинки значних або навіть небезпечних для життя кровотеч. Boyle A.J. та співавт., досліджуючи «коридор» безпеки міжнародного нормалізованого відношення для пацієнтів з LVAD, дійшли висновку, що цільове міжнародне нормалізоване відношення від 1,5 до 2,5 може бути безпечним у пацієнтів із підвищеним ризиком кровотечі [14]. Проте ця перевага відбувається через значно вищий ризик розвитку тромботичних ускладнень [15].

Незважаючи на антитромботичне лікування, тромбоемболічні ускладнення після імплантації LVAD є поширеними. А саме це цереброваскулярне ішемічне ушкодження, транзиторна ішемічна атака, артеріальна емболія ЦНС або тромбоз двигуна пристрою.

Неврологічні пошкодження залишаються одним із найскладніших ускладнень після імплантації LVAD і найчастіше є основною причиною летальних випадків [14]. Зазначена частота ішемічного інсульту під час підтримки з HeartMate II як ускладнення до пересадки серця становить 0,064–0,082 події на рік життя пацієнта з імплантованим LVAD [16]. Частота ішемічного інсульту для HeartWare становила 0,11 події на рік пацієнта [4]. Згідно з даними Morgan J.A., Brewer R.J. і співавт., середнє значення міжнародного нормалізованого відношення на момент інсульту було субтерапевтичним у всіх пацієнтів з емболічними інсультами. Пацієнти з діабетом у 6,36 разів частіше мали інсульт, ніж ті, у яких цієї патології не було [17].

Фібриляція передсердь (ФП) є загальновизнаним фактором ризику тромбоемболічних ускладнень і часто зустрічається в пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю, включно з пацієнтами, які пройшли імплантацію LVAD. Однак недавній ретроспективний аналіз даних INTERMACS первинних LVAD свідчить про те, що передопераційна ФП не збільшує ризику післяопераційних тромбоемболічних ускладнень або смертності пацієнтів під час проміжного періоду [18]. Це вказує на те, що звичайна післяопераційна антитромботична стратегія, найімовірніше, підходить також і пацієнтам з ФП, які проходять імплантацію LVAD.

Частота тромбозу насоса двигуна пристрою (ТНДП) через три місяці після імплантації LVAD несподівано збільшується з 2,2 до 8,4% після імплантації HeartMate II [16], тоді як частота серцевого тромбозу залишається стабільною. Тромбоз насоса, що вимагало його заміни, спостерігався у 4% пацієнтів, а загальна захворюваність і поширеність ТНДП становила частоту 0,08 події на рік пацієнта (ППП) і 8,1% відповідно [19]. За результатами проведених досліджень для зменшення частоти розвитку ТНДП було рекомендовано підтримувати значення міжнародного нормалізованого відношення в межах 2,0–2,5, проводити ранню терапію варфарином і аспірином, підтримувати оптимальний контроль швидкості (> 5000 об/хв) і середній артеріальний тиск < 90 мм рт. ст.

Як свідчать дані літератури, інфекційні ускладнення є однією з провідних причин повторної госпіталізації пацієнтів з імплантацією LVAD. Частота інфекцій, пов'язаних з імплантацією LVAD є високою і становить від 30 до 50%. Найбільш частими інфекційними ускладненнями в цієї категорії пацієнтів є інфікування системи кабелю живлення, у подальшому в цих пацієнтів розвиваються нозокоміальна пневмонія (23%) і сепсис (20%) [15, 16]. Ці дані узгоджуються з результатами нашого дослідження: у 13 хворих розвинулося первинне інфекційне ускладнення, а у 8 пацієнтів – вторинні інфекційні ускладнення, у 3 хворих був діагностований перикардит. Нозокоміальна пневмонія розвинулась у 10% хворих. Згідно з літературними даними, рівень летальності внаслідок інфекційних ускладнень досягає 9,8% через шість місяців і 31% через 12 місяців після оперативного втручання [17, 18].

Генералізація інфекційного процесу з розвитком сепсису розвинулась у 20% хворих нашого дослідження, у 10% пацієнтів сепсис мав летальні наслідки. Іншим пацієнтам, що вижили, пізніше було пересажене донорське серце. Отже,

результати аналізу нашої вибірки відповідають даним великих багатоцентрових досліджень.

Згідно з літературними даними, таке ускладнення, як аортальна недостатність (АоНд), є частим явищем у пацієнтів, яким трансплантовано LVAD, у межах від 11 до 42% [19, 20]. Найчастіше це ускладнення розвивається протягом 30 днів після імплантації системи механічної підтримки. У нашому дослідженні аортальна недостатність розвивалась у 20% випадків протягом 30 днів після імплантації LVAD, що відповідає даним світової практики.

Правошлуночкова недостатність (ПШ Нд), згідно з даними зарубіжної світової медичної літератури, є серйозним ускладненням, оскільки механічна підтримка забезпечується тільки лівим шлуночком. ПШ Нд зустрічається приблизно у 11% пацієнтів після імплантації LVAD [21]. У нашому дослідженні правошлуночкова недостатність розвинулась у 20% випадків. У одного хворого розвиток ПШ Нд ускладнився печінковою недостатністю, що потребувало встановлення загального штучного серця, яке було імплантоване та сприяло відновленню функції правого шлуночку.

Розвиток гострої та хронічної ниркової недостатності – досить поширене явище в пацієнтів із серцевою недостатністю, особливо в пацієнтів з імплантованими системами механічної підтримки лівого шлуночка. INTERMACS повідомляє, що у 876 із 7286 (12%) пацієнтів, яким імплантовано LVAD, розвинулось гостре порушення функції нирок, що потребувало проведення діалітичної терапії або гемофільтрації. Також у цих хворих відмічалось збільшення концентрації креатиніну в сироватці більш ніж у 3 рази порівняно з вихідним рівнем або підвищення концентрації креатиніну понад 5 мг/дл протягом більше ніж 48 годин [22]. Також існують дані спостережень, що описують короточасні ефекти імплантації LVAD на функціональну здатність нирок, однак недостатньо даних віддалених результатів функції нирок. Наприклад, ретроспективне дослідження 220 хворих показало [23], що в пацієнтів, у яких покращився кліренс креатиніну більш ніж 50 мл/хв після імплантації LVAD 30-денна виживаність досягла 84%, тоді як у пацієнтів з нижчим рівнем креатиніну 30-денна виживаність становила 66%. У нашому дослідженні показано, що у всіх хворих знижувався рівень креатиніну в крові порівняно з попередніми значеннями до імплантації LVAD-систем. Під час проведення нирковозамісної терапії хворим, які її потребували, відмічалось підвищення швидкості гломерулярної фільтрації і покращення показників центральної гемодинаміки, що поєднувалось зі зменшенням доз препаратів, які застосовувалися для адреноміметичної корекції.

Висновки:

1. Монотерапевтичний підхід до антикоагулянтної терапії у хворих з LVAD є однозначно небезпечним для пацієнтів з огляду на збільшений відсоток смертності й ускладнень різного генезу. Поєднання стратегій гепарину з варфарином та аспірином не мали статистично більшої різниці в смертності та кількості ускладнень зі стратегією монотерапевтичного підходу. Навпаки, політерапевтичний підхід із додаванням P1Y12-блокаторів і блокаторів Ха-фактора згортання крові мали значно менші, на 80%, статистично значущі ($p < 0,05$) рівні смертності й ускладнень.
2. Рівень дозування антикоагулянтів не мав кореляції дози з інструкції препарату до отриманого рівня коридорного значення відповідного проаналізованого

го чинника на наступний день: АСК – АСПІ, гепарин – АЧТЧ, варфарин – МНВ, Р2У12 – АДР. Це було пов'язано зі значним впливом супутніх факторів коморбідності.

3. Найбільший відсоток ускладнень, у вигляді кровотеч і тромбоемболічних подій спостерігався в контрольній групі пацієнтів, які отримували монотерапію гепарином або варфарином або їх поєднання, і корелював із недостатністю правого шлуночка серця у 20% випадків і збільшення діаметра ворітної вени, що із застосуванням модифікованої ЦАКТ дало змогу знизити цей показник на 50%.
4. Альтернативна АКЦТ із застосуванням інгібіторів тромбіну, Р1У12-блокаторів та аспірину у хворих групи дослідження супроводжувалася зменшенням частоти розвитку геморагічних і тромбоемболічних ускладнень на 70%, статистично значущі рівні ($p < 0,05$).
5. Інфекційні ускладнення розвинулись у 80% випадків, у 40% пацієнтів інфекція ускладнилася розвитком сепсису. У 20% пацієнтів антибактеріальна терапія не мала позитивного ефекту і сепсис призвів до летальних наслідків. Як показало наше дослідження, застосування антикоагулянтної цільової терапії не маю суттєвого впливу на стратегію лікування інфекційних ускладнень.
6. Гостра ниркова недостатність розвивається в пацієнтів з імплантованими LVAD у 40% випадків і потребує ГНЗТ внаслідок тромбування проксимальної частини каналців нирок та зниження перфузійного тиску на ламінарному кровотоці пристрою механічної підтримки кровообігу. Використання розробленої нами альтернативної схеми АКЦТ дає змогу знизити частоту розвитку цього ускладнення на 90%.
7. Незалежно від застосованих методів моніторингу можливість предикції коагуляційного драйву та серйозних ускладнень, пов'язаних із функцією згортання крові, здається сумнівною. Вочевидь мають переваги мультимодальні схеми антикоагулянтної терапії, які потребують якомога частішого повноцінного моніторингу основних показників коагулограми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Wever-Pinzon O., Drakos S.G., Kfoury A.G., et al. Morbidity and mortality in heart transplant candidates supported with mechanical circulatory support: is reappraisal of the current Circulation. 2013 Jan 29; 127 (4), pp. 452–62.
2. Akhter S.A., Badami A., Murray M., et al. Hospital Readmissions After Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation: Incidence, Causes, and Cost Analysis. Ann Thorac Surg. 2015 Sep; 100 (3), pp. 884–9.
3. Slaughter M.S., Pagani F.D., McGee E.C., et al. HeartWare Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. J Heart Lung Transplant. 2013 Jul; 32 (7), pp. 675–83.
4. Stulak J.M., Davis M.E., Haglund N., et al. Adverse events in contemporary continuous-flow left ventricular assist devices: A multi-institutional comparison shows significant differences. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016 Jan; 151 (1), pp. 177–89.
5. Harvey L., Holley C., Roy S.S., et al. Stroke After Left Ventricular Assist Device Implantation: Outcomes in the Continuous-Flow Era. Ann Thorac Surg. 2015; 100 (2), pp. 535–41.
6. Morgan J.A., Brewer R.J., Nemeh H.W., et al. Stroke while on long-term left ventricular assist device support: incidence, outcome, and predictors. ASAIO J. 2014 May-Jun; 60 (3), pp. 284–9.

7. Xia Y, Stern D, Friedmann P, Goldstein D. Preoperative atrial fibrillation may not increase thromboembolic events in left ventricular assist device recipients on midterm follow-up. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35 (7), pp. 906–12.
8. Najjar S.S., Slaughter M.S., Pagani F.D., et al. HVAD Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. An analysis of pump thrombus events in patients in the HeartWare ADVANCE bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Jan; 33 (1), pp. 23–34.
9. Uriel N, Morrison K.A., Garan A.R., et al. Development of a novel echocardiography ramp test for speed optimization and diagnosis of device thrombosis in continuous-flow left ventricular assist devices: the Columbia ramp study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 30; 60 (18), pp. 1764–75.
10. Maltais S, Kilic A, Nathan S, et al. Prevention of HeartMate II Pump Thrombosis Through Clinical Management (PREVENT). *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35 (4), pp. S161–S162.
11. Starling R.C., Moazami N., Silvestry S.C., et al. Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. *N Engl J Med*. 2014; 370 (1), pp. 33–40.
12. Saeed D, Maxhera B, Albert A, Westenfeld R, Hoffmann T, Lichtenberg A. Conservative approaches for HeartWare ventricular assist device pump thrombosis may improve the outcome compared with immediate surgical approaches. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016; 23 (1), pp. 90–5.
13. Haglund N.A., Davis M.E., Tricarico N.M., Keebler M.E., Maltais S. Readmissions After Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Implantation: Differences Observed Between Two Contemporary Device Types. *ASAIO J*. 2015 Jul-Aug; 61 (4), pp. 410–6.
14. Topkara V.K., Kondareddy S., Malik F., et al. Infectious complications in patients with left ventricular assist device: etiology and outcomes in the continuous-flow era. *Ann Thorac Surg*. 2010 Oct; 90 (4), pp. 1270–7.
15. Leuck A.M. Left ventricular assist device driveline infections: recent advances and future goals. *J Thorac Dis*. 2015 Dec; 7 (12), pp. 2151–7.
16. Levy D.T., Guo Y, Simkins J., et al. Left ventricular assist device exchange for persistent infection: a case series and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2014 Jun; 16 (3), pp. 453–60.
17. Schulman A.R., Martens T.P., Russo M.J., et al. FD, Oz MC, Naka Y. Effect of left ventricular assist device infection on post-transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Mar; 28 (3), pp. 237–42.
18. Kretlow J.D., Brown R.H., Wolfswinkel E.M., et al. Salvage of infected left ventricular assist device with antibiotic beads. *Plast Reconstr Surg*. 2014; 133 (1), pp. 28e–38e.
19. Deo S.V., Sharma V, Cho Y.H., Shah I.K., Park S.J. De novo aortic insufficiency during long-term support on a left ventricular assist device: a systematic review and meta-analysis. *ASAIO J*. 2014 Mar-Apr; 60 (2), pp. 183–8.
20. Saeed D, Westenfeld R, Maxhera B, et al. Prevalence of De Novo Aortic Valve Insufficiency in Patients After HeartWare VAD Implantation with an Intermittent Low-Speed Algorithm. *ASAIO J*. 2016 Sep-Oct; 62 (5), pp. 565–70.
21. Holman W.L., Acharya D, Siric F, Loyaga-Rendon R.Y. Assessment and management of right ventricular failure in left ventricular assist device patients. *Circ J*. 2015; 79 (3), pp. 478–86.
22. Daniel W. Ross, Gerin R., et al. Left Ventricular Assist Devices and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 13, 2018), pp. 348–355.
23. Bethany Roehm, Amanda R. Vest, and Daniel E. Weiner. Left Ventricular Assist Devices, Kidney Disease, and Dialysis. *Am J Kidney Dis*. 71 (2), pp. 257–266. 14/12/2017.