ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ластовка Василий Анатольевич

Предикторы тромботических осложнений у детей после искусственного кровообращения

14.01.08 — Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Тепаев Рустэм Фаридович,
научный консультант:
кандидат медицинских наук
Гордеева Ольга Борисовна

Москва — 2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ..... 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 14
1.1. Влияние искусственного кровообращения на систему гемостаза..... 14
1.2. Основы физиологии искусственного кровообращения..... 15
1.2.1. Первичное взаимодействие между факторами свертывания и поверхностями экстракорпорального контура..... 16
1.2.2. Свойства материалов и их взаимодействие с компонентами крови.... 17
1.2.3. Активация каскада свертывания при искусственном кровообращении ……18
1.2.4. Активация системы комплемента при искусственном кровообращении ……20
1.2.5. Активация тромбоцитов и фактора фон Виллебранда при искусственном кровообращении..... 22
1.2.6. Активация фибринолитической системы при искусственном кровообращении..... 24
1.3. Распространенность тромботических осложнений после искусственного кровообращения..... 25
1.4. Факторы, предрасполагающие к развитию тромбозов у детей с врожденными пороками сердца..... 26
1.5. Генетические факторы риска тромбозов..... 28
1.6. Профилактика послеоперационных тромботических осложнений у детей с врожденными пороками сердца..... 29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ..... 31
2.1. Дизайн исследования..... 31
2.2. Условия проведения..... 32
2.3. Критерии соответствия..... 32

2.3.1. Критерии включения в исследование 32
2.3.2. Критерии невключения в исследование 32
2.4. Участники исследования 32
2.5. Анализируемые показатели 33
2.5.1. Клинические показатели 33
2.5.2. Лабораторные показатели 34
2.6. Методы статистической обработки данных 35
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ 37
3.1. Объекты (участники) исследования 37
3.2. Клинические характеристики пациентов 39
3.3. Динамика лабораторных показателей в группе 1 42
3.3.1. Динамика показателей коагулограммы в группе 1 42
3.3.2. Динамика показателей биохимического анализа крови в группе 1 47
3.4. Динамика лабораторных показателей в группе 2 50
3.4.1. Динамика показателей коагулограммы в группе 2 50
3.4.2. Динамика показателей биохимического анализа крови в группе 2 54
3.5. Генетические исследования 58
3.6. Сравнительная характеристика лабораторных показателей исследуемых групп 60
3.6.1. Сравнительная характеристика показателей коагулограммы между группами 1 и 2 60
3.6.2. Сравнительная характеристика показателей биохимического анализа крови между группами 1 и 2 69
ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ 76
4.1. Предоперационные предикторы развития тромботических осложнений ……77
4.2. Послеоперационные предикторы развития тромботических осложнений 78

4.3. Модели прогнозирования тромботических осложнений 79
4.3.1. Модель прогнозирования тромботических осложнений, основанная на предоперационных показателях 79
4.3.2. Модель прогнозирования тромботических осложнений, основанная на показателях из точки 2 81
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 85
ВЫВОДЫ 98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 103
ПРИЛОЖЕНИЕ 123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Искусственное кровообращение (ИК) является неотъемлемой частью операций на открытом сердце, которое, с одной стороны, обеспечивает надежную и безопасную основу сердечно-легочной поддержки, с другой — неподвижное, свободное от крови операционное поле, крайне необходимое для успешного выполнения оперативного вмешательства. Проведение ИК сопряжено с развитием таких состояний, как гемодилюция, потребление плазменных факторов, гипотермия, контакт клеток крови с синтетическими поверхностями экстракорпорального контура, непульсирующий характер кровотока. Вышеперечисленные факторы приводят к развитию синдрома системного воспалительного ответа, увеличению выработки тканевого фактора и тромбина, снижению продукции протеина С и антитромбина III [141]. Вследствие воздействия экстракорпорального кровообращения, операционной травмы отмечается активация системы фибринолиза. Непульсирующий характер кровотока сопровождается дисфункцией эндотелиальных клеток с высвобождением оксида азота и простациклина. С первых минут ИК отмечаются снижение уровня тромбоцитов до 50% от дооперационного, нарушение функциональных показателей тромбоцитов, повышение уровня биохимических индикаторов активации тромбоцитов — тромбоцитарного фактора 4, β-тромбоглобулина и тромбоксана В2 [72]. Снижение концентраций плазменных факторов II, V, VII, IX, X и XIII существенно повышает риск как тромботических, так и геморрагических осложнений. Особенно подвержены гемокоагуляционным нарушениям дети первого года жизни ввиду незрелости системы гемостаза, выраженной гемодилюции, а у части пациентов — ввиду физиологических изменений, связанных с цианотическими пороками сердца. Нужно отметить, что частота геморрагических осложнений у детей после

операций [141] в условиях экстракорпорального кровообращения занимает третье место в общей структуре осложнений (8,4% общего числа осложнений) [34]. Наиболее неблагоприятными осложнениями являются ишемические (3,9%) и геморрагические (5,2%) поражения центральной нервной системы [38]. Развитие тромботических осложнений приводит к увеличению затрат на лечение, снижению качества жизни, ухудшению течения заболевания, увеличению летальности.

В настоящее время не существует надежных предикторов развития тромботических осложнений, связанных с применением искуственного кровообращения. В литературе представлены единичные работы о влиянии полиморфизма генов системы гемостаза на частоту возникновения тромбозов, что определяет актуальность поиска дополнительных предикторов тромботических осложнений, особенно у детей.

Степень разработанности темы

Опубликовано несколько исследований с размером выборки от 16 до 1361 пациента, целью которых был поиск предикторов послеоперационных тромботических осложнений у детей с врожденными пороками сердца (ВПС) [106, 64, 58, 150, 82]. На основании результатов проведенных исследований были определены следующие клинические предикторы послеоперационных тромбозов: возраст менее 31 дня [106], возраст младше одного года [64], тромбоз в анамнезе, трансплантация сердца [106], единственный желудочек сердца [58], синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [69], увеличение времени ИК [150]. Также выделены следующие лабораторные предикторы тромботических осложнений у этой группы пациентов: повышенные уровни ингибитора активатора плазминогена 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI), генерация тромбина (thrombin generation assay, TGA),

наличие кардиолипиновых антител [64], повышенная предоперационная активность фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor, VWF), пониженная активность антитромбина III и повышенный уровень тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator, tPA) [69]. Только в одной работе учитывалось сочетание нескольких признаков (в данном случае лабораторных) для прогнозирования послеоперационных тромботических осложнений — TGA, PAI-I, TAFI: повышение указанных показателей указывало на риск тромботических осложнений у детей с ВПС [64].

Таким образом, дальнейшее выявление предикторов развития тромботических осложнений представляется весьма актуальным. В настоящее время не разработана математическая модель прогнозирования послеоперационных тромбозов у детей с ВПС.

Цель исследования

Создать математическую модель прогнозирования тромботических осложнений у детей после коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения.

Задачи исследования

1. Оценить частоту и структуру тромботических осложнений у детей, перенесших искусственное кровообращение.
2. Изучить влияние искусственного кровообращения у детей на лабораторные параметры (скрининговые показатели коагулограммы, свертывающей и фибринолитической системы, систему физиологических антикоагулянтов, показатели биохимического анализа крови).
3. Исследовать зависимость тромботических осложнений от наличия полиморфизмов генов коагуляции у детей при использовании искусственного кровообращения.

4. Выявить клинические и лабораторные предикторы тромботических осложнений у детей при использовании искусственного кровообращения.
5. Определить сочетание предикторов, обладающих наибольшим прогностическим значением для создания математической модели прогнозирования тромботических осложнений и оценить их эффективность.

Научная новизна

Впервые разработана математическая модель прогнозирования тромботических осложнений у детей с ВПС, оперируемых в условиях ИК, чувствительность которой составила 95,3%, специфичность — 96,4%.

Впервые выполнена комплексная оценка системы гемостаза у детей с ВПС, оперируемых в условиях ИК, включая клинические параметры, скрининговые показатели коагулограммы, показатели свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, маркеры системного воспаления и органных дисфункций.

Изучены частота и структура тромботических осложнений у детей, прооперированных по поводу ВПС в условиях ИК.

На основе анализа клинических и широкого спектра лабораторных показателей впервые выявлены предикторы тромботических осложнений у детей, прооперированных по поводу ВПС в условиях ИК.

Теоретическая и практическая значимость работы

Хирургическое лечение детей с ВПС, оперируемых в условиях искусственного кровообращения, сопровождается проявлениями системного воспаления с высоким уровнем тромботических осложнений, что требует внедрения диагностических скрининговых тестов нарушений гемокоагуляции, позволяющих прогнозировать риск данного типа осложнений.

Определены клинические предикторы тромботических осложнений у

детей с ВПС, наиболее значимыми из которых являются возраст, масса и длина тела на момент операции, категория по системе коррекции риска при ВПС RACHS-1 (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery).

Определены лабораторные параметры, включая скрининговые показатели коагулограммы; свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической систем; маркеры воспаления и органных дисфункций у детей, прооперированных по поводу ВПС в условиях искусственного кровообращения.

На основе анализа лабораторных параметров выделены наиболее значимые предикторы тромботических осложнений: биохимические — активность лактатдегидрогеназы, прокальцитонина; показатели коагулограммы — компоненты фибринолитической системы активность TAFI; компоненты противосвертывающей системы, в частности активность протеина С, антитромбина III, фактора фон Виллебранда.

На основе анализа значимости клинических и лабораторных предикторов разработана математическая модель предоперационного прогнозирования тромботических осложнений у детей, оперируемых по поводу ВПС в условиях ИК.

Внедрение в практическую деятельность математической модели прогнозирования тромботических осложнений позволит оптимизировать систему стратификации риска развития данных осложнений у детей, оперируемых по поводу ВПС в условиях ИК.

Методология и методы исследования

Проведено исследование по типу случай-контроль групп пациентов с врожденными пороками сердца, прооперированных в условиях искусственного кровообращения, развивших и не имеющих тромботических осложнений в послеоперационном периоде. Методология работы включала оценку взаимосвязи между вероятными предикторами и развитием послеоперационных

тромботических осложнений. Выбор вероятных прогностических факторов основан на анализе отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению предикторов тромботических осложнений у пациентов, оперируемых в условиях искусственного кровообращения. Для определения предикторов тромботических осложнений использовали логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включали показатели, отобранные на основании предварительного однофакторного логистического регрессионного анализа при уровне значимости $p<0,2$. Построение модели прогнозирования тромботических осложнений (далее — модель) проводили с шаговым отбором исключения факторов (обратное исключение Вальда). Для итоговой модели рассчитывали чувствительность как долю тех, у которых модель определяет искомое состояние (тест положителен) среди всех детей с этим исходом; специфичность — как долю детей, у которых модель не прогнозирует отсутствие тромботических осложнений среди всех детей без этого исхода. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представлены в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Все приведенные значения p были основаны на двусторонних тестах значимости. Различия считались значимыми при $p<0,05$. Оценку качества математической модели осуществляли по коэффициенту детерминации Найджелкерка (R2), показывающего долю влияния всех предикторов, включенных в модель, на дисперсию зависимой переменной. Анализ данных выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У детей первого года жизни с ВПС оперативные вмешательства в условиях ИК сопровождаются высоким уровнем тромботических осложнений (28,1%), в структуре которых превалируют острые нарушения мозгового кровообращения (51,2%).

2. Наиболее значимыми клиническими предикторами являются возраст, масса и длина тела на момент операции, категория по RACHS-1.
3. Наиболее значимыми лабораторными предикторами являются повышение уровней лактатдегидрогеназы, фактора фон Виллебранда, прокальцитонина, TAFI и снижение уровней протеина С, антитромбина III.
4. Разработанная математическая модель позволяет прогнозировать послеоперационные тромботические осложнения у детей с ВПС. Чувствительность модели 95,3%, специфичность — 96,4%.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения исследования внедрены в научную и клиническую работу отделения реанимации и интенсивной терапии, отделения кардиохирургии и отделения кардиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, кардиохирургического отделения №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень достоверности результатов исследования

Исследование основывается на идее стратификации риска тромботических осложнений у детей с ВПС, а также достижения наилучшего исхода проводимоиго хирургичсекого лечения пороков и соответствует современной концепции 4П-медицины. Результаты работы соотносятся с её целью и задачами. Результаты подтверждаются достаточным числом пациентов в группах. В работе используются материалы и методы, признанные международным сообществом кардиологов и интенсивистов, в связи с чем результаты возможно сравнить с

полученными данными в других работах, посвященных тромботическим осложнениям у детей с ВПС.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены:

- на Объединенном конгрессе «Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018» совместно с IX Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии COITH'18 (Санкт-Петербург, 2018);
- на постерных сессиях 39-го Международного симпозиума по интенсивной терапии и неотложной медицине (39th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine; Брюссель, 2019);
- 26-м юбилейном Международном конгрессе по тромбозам (26th Anniversary International Congress on Thrombosis; Афины, 2019);
- XXIV Всемирном конгрессе неврологов (XXIV World congress of neurology; Дубаи, 2019).

Публикации по теме работы

По теме исследования опубликовано 20 печатных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук; 5 тезисов в материалах зарубежных конгрессов (ISICEM 2019, 2020; 26th Anniversary International Congress on Thrombosis; 24th Congress of the European Hematology Association).

Степень личного участия в работе

Личное участие автора основано на изучении литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса; разработке плана и дизайна исследования; изучении медицинских данных пациентов, включенных в исследование;

интерпретации полученных статистических данных; оформлении научных статей; участии в научно-практических конференциях; внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, библиографического указателя, приложения. Текст изложен на 127 страницах машинописного текста, проиллюстрирован 25 таблицами, 21 рисунком. Список литературы включает 164 источника, из них 23 отечественных, 141 иностранный.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Влияние искусственного кровообращения на систему гемостаза

Система гемостаза состоит из 4 взаимосвязанных компонентов — свертывающей системы, системы естественных антикоагулянтов, тромбоцитов и фибринолитической системы. Эти элементы работают совместно для предотвращения потери крови из поврежденного сосуда, не нарушая при этом его проходимость. Однако в некоторых ситуациях возникает генерализованная активация системы гемостаза, что приводит к развитию тромботических и геморрагических осложнений. Такие нарушения развиваются при кардиохирургических операциях с ИК. Это может приводить к возникновению микротромбов в процессе операций на сердце с использованием ИК, дефектам свертывающей системы по его окончании и даже к обусловленным повышенной свертываемостью тромботическим осложнениям в послеоперационном периоде [141].

История ИК началась более 65 лет назад, 6 мая 1953 г., и связана с именем американского кардиохирурга Джона Хейшама Гиббона-младшего (John Heysham Gibbon Jr.), который успешно выполнил пластику дефекта межпредсердной перегородки у 18-летней девочки, используя самодельный аппарат ИК [68].

Аппарат ИК состоит из нескольких частей. Венозная кровь дренируется из сердца обычно через канюли, установленные в правом предсердии или в полых венах, и собирается в наружный венозный резервуар. Затем при помощи роликового или центрифужного насоса венозная кровь поступает в оксигенатор, где удаляется углекислый газ, и кровь обогащается кислородом. Концентрация кислорода и поток газовой смеси определяют сатурацию кислорода и парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови, поступающей из оксигенатора. Оксигенатор также соеденен с системой нагрева и охлаждения,

с помощью которой контролируется температура поступающей крови. После оксигенации артериальная кровь возвращается к пациенту через артериальную канюлю, обычно устанавливаемую в восходящую часть аорты. Кровь, циркулирующая в аппарате ИК, контактирует с основным и дополнительными насосами, с контурами, которые используются для удаления крови из операционного поля в венозный резервуар и доставки кардиоплегического раствора.

В общей сложности кровь, проходящая через аппарат ИК, контактирует с 2–3 $м^2$ инородной поверхности. Контуры аппарата ИК состоят из искусственных материалов, и контакт крови с ними вызывает активацию многих биологических систем, созданных для защиты организма от инородных тел [42]. Контакт компонентов крови с искусственными материалами приводит к развитию системного воспалительного ответа, и выраженность этой реакции напрямую коррелирует с общей площадью экстракорпорального контура и продолжительностью ИК [57, 156]. Современные контуры равны или превышают площадь поверхности тела новорожденного ребенка. Для сравнения, контур аппарата ИК взрослого человека составляет 20% площади поверхности его тела. Таким образом, дети более подвержены развитию осложнений, связанных с проведением ИК.

Скорость потока крови зависит от поверхности тела пациента, температуры тела, гематокрита, а также венозной сатурации, уровня лактата, кислотно-щелочного состояния, и составляет от 50 до 200 мл/кг в минуту [9]. Иногда в процессе операции для снижения потребности в кислороде возникает необходимость гипотермии до 28–24ºС, а при проведении селективной церебральной перфузии — до 18ºС [95].

1.2. Основы физиологии искусственного кровообращения

Задачей ИК является обеспечение надежного замещения сердечной и легочной функций при операциях на сердце. Обеспечение обездвиженного,

бескровного операционного поля крайне важно для проведения успешной операции на сердце [49].

Для проведения безопасного ИК необходимо обеспечить:

- «замену» функции интактной кардиореспираторной системы;
- доставку кислорода и удаление углекислого газа из крови;
- адекватную перфузию всех органов;
- выполнение этих требований без нанесения непоправимого ущерба кардиореспираторной системе, крови и всем остальным органам [120].

1.2.1. Первичное взаимодействие между факторами свертывания и поверхностями экстракорпорального контура

Взаимодействие между биоматериалом поверхностей экстракорпорального контура и крови было подробно описано L. Vroman и соавт, которые рассматривали взаимодействие главным образом между стеклянными поверхностями и адсорбцией белка еще более 30 лет назад [154]. В дальнейшем «эффект Вромана» был описан как последовательная адсорбция белков на поверхности биоматериала. Сначала в течение нескольких минут от начала контакта крови с поверхностью экстракорпорального контура происходит быстрая адсорбция фибриногена [154]. Затем на нанослой фибриногена адсорбируются различные белки, а именно факторы контактного пути активации — высокомолекулярный кининоген, XII фактор свертывания, липопротеины высокой плотности, альбумин, иммуноглобулин G (IgG) и C3 компонент системы комплемента [152]. В эксперименте, проведенном M. Passmore и соавт. на модели повреждения легких у овец, было показано, что уровень фибриногена снижается после инициации экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и восстанавливается до исходного уровня в течение 48 ч [130]. Подобная приобретенная гипофибриногенемия наблюдается у детей при проведении ИК, что способствует повышенной кровоточивости и

уменьшению прочности кровяного сгустка [117].

После образования белкового слоя на поверхности экстракорпорального контура начинается клеточная адгезия. Тромбоциты и полиморфноядерные лейкоциты взаимодействуют друг с другом на поверхности биоматериала, покрытого слоем белков, а взаимодействие с системой комплемента также способствует активации полиморфноядерных лейкоцитов. Это взаимодействие приводит к дальнейшей адгезии и высвобождению полиморфноядерными лейкоцитами таких цитокинов, как интерлейкины 1β, 6, 8 и фактор некроза опухолей-α, потенциально способствуя дальнейшему развитию провоспалительного состояния [115].

1.2.2. Свойства материалов и их взаимодействие с компонентами крови

Различные компоненты экстракорпорального контура, например трубки, мембраны оксигенатора и коннекторы, имеют различные функции и свойства. Большое значение приобретают мембраны оксигенатора, изготовленные из полиметилпентена и полипропилена (такие гидрофобные материалы позволяют обеспечить газообмен через мембрану оксигенатора и препятствуют проникновению крови через ее поры), так как имеют бóльшую площадь контакта с кровью. Это свойство мембраны оксигенатора приводит к адсорбции белков на ней, так называемому белковому загрязнению, и повышенному тромбообразованию в оксигенаторе. Характер белковой адсорбции зависит от поверхности биоматериала и влияет на дальнейшее взаимодействие белка с клетками и их адгезию. Например, адсорбция липопротеинов высокой плотности выше на гидрофобных поверхностях с пониженной адгезией тромбоцитов, а поверхности с более высокой адсорбцией фибриногена имеют большую адгезию тромбоцитов [133, 152]. С целью уменьшения «белкового загрязнения» и протромботических свойств поверхностей экстракорпорального контура в состав его биоповерхности могут быть включены небольшие молекулы.

Первоначально такими молекулами были альбумин и силикон, применение которых, однако, не решило проблему тромбоцитопении [158]. Дальнейшее развитие применяемых материалов привело к появлению гепаринового покрытия, которое широко используется в большинстве экстракорпоральных контуров, обеспечивая дополнительный локализованный антикоагулянтный эффект. Гепариновое покрытие уменьшает образование тромбина за счет связывания с циркулирующим антитромбином, активности тромбоцитов и лейкоцитов, что позволяет снизить частоту тромбоза экстракорпорального контура и оксигенатора [31, 48, 93, 155].

Современные разработки, направленные на дальнейшее снижение «белкового загрязнения», включают в себя применение поверхностей из гидрофильных молекул высокой плотности, которые связывают большое количество воды, и включение полимеров (известных как «полимерные щетки») с разветвленными цепями для блокады конформационных изменений адсорбированных белков [74, 101]. Применение покрытых «полимерной щеткой» контуров демонстрировало значительное снижение активации коагуляции, а также тромбоцитов и лейкоцитов *ex vivo* [124].

1.2.3. Активация каскада свертывания при искусственном кровообращении

Искусственное кровообращение сопровождается моноцитопосредованной экспрессией тканевого фактора через несколько часов после контакта с искусственными поверхностями и активацией свертываемости крови [66, 90]. Возможно, этот процесс объясняется еще одним механизмом — адгезией и дальнейшей активацией полиморфноядерных лейкоцитов при контакте с поверхностью биоматериала и дальнейшим снижением количества этих клеток в циркулирующей крови. Также было показано, что опосредованная тканевым фактором моноцитарная прокоагулянтная активность снижается при использовании экстракорпорального контура с гепариновым покрытием [32].

Хотя факторы свертывания контактного пути не играют главной роли в активации свертывания после повреждения сосуда, противоречивые данные указывают на то, что тромбообразование при контакте с биоматериалом связано с опосредованной XII фактором активацией свертывания [149, 164]. Имеются единичные сообщения о том, что у пациентов, прооперированных с ИК, снижается уровень циркулирующего XII фактора, повышены уровни XIIa фактора и прекалликреина [37, 159]. В работе F. Plötz и соавт. у 10 новорожденных на ЭКМО отмечена активация контактного пути свертывания с повышенным уровнем комплексов XII фактор–ингибитор C1 эстеразы, снижением способности ингибировать калликреин и увеличением количества тромбин-антитромбиновых комплексов [132].

M. Larsson и соавт. описали использование моноклональных антител против XIIa фактора 3F7, которые связываются с активным сайтом XII фактора, снижая его ферментативную активность. При использовании 3F7 в модели на животных с контуром ИК показано значительное снижение скорости образования артериальных и венозных тромбов без увеличения скорости кровотечения [98]. F. May и соавт. продемонстрировали на животных моделях, что использование ингибитора XII фактора rHA-infestin-4 уменьшало скорость образования тромба, не влияя на время кровотечения [110]. Такой подход кажется привлекательным вариантом для антикоагулянтной терапии во время ИК, однако исследования проводятся на доклиническом этапе [53].

В настоящее время выполняется мало исследований, изучающих значение других факторов свертывания при ИК. VIII фактор является молекулой острой фазы, и количество его значительно повышается при провоспалительных состояниях. M. Passmore и соавт. в эксперименте повреждения легких и искусственного кровообращения у животных показали, что концентрация VIII фактора снижается на 50% через 24 ч по сравнению с контрольной группой [130]. Одновременно отмечалось, что это связано с более низкими уровнями

фибриногена и фактора фон Виллебранда, что свидетельствует о повышенном потреблении FVIII или сниженной способности к связыванию фактора фон Виллебранда. Такое снижение VIII фактора характерно для ситуаций, когда применяется ЭКМО, и его не наблюдалось при ИК, хотя было показано снижение уровня X фактора и протромбина на 40–50% в течение 24 ч с пропорциональным снижением выработки тромбина [53]. В исследовании S. Kreyer и соавт. отмечена взаимосвязь между низкими концентрациями VII и X факторов у пациентов на ЭКМО и развитием тяжелых кровотечений [97].

1.2.4. Активация системы комплемента при искусственном кровообращении

Система комплимента активируется тремя путями в зависимости от антигена: классическим, лектиновый или альтернативным. Классический и лектиновый пути активируются комплексами антиген–антитело и микробными углеводами, которые встречаются у пациентов на ЭКМО с инфекционными осложнениями. Альтернативный путь может быть активирован непосредственно поверхностью биоматериала. Иммуноглобулины и C3b компонент системы комплимента способны связываться с монослоем фибриногена на поверхности биоматериала, что приводит к активации системы комплемента. Последующая активация приводит к образованию мембраноатакающего комплекса. Поскольку искусственные поверхности, в отличие от эндотелия, не имеют регуляторных молекул для подавления системы комплемента, происходят чрезмерное усиление активации системы комплемента и развитие системного воспалительного ответа, одним из следствий которого является формирование выраженного синдрома капиллярной утечки [96, 115].

В исследовании H. Vallhonrat и соавт. продемонстрировано быстрое увеличение продуктов деградации компонентов комплемента (C4d, Bb, iC3b и SC5-9b) — через 1 ч от начала искусственного кровообращения у взрослых пациентов [153]. Наблюдалось преобладающее увеличение образования фактора

Bb, свидетельствующее об активации альтернативного пути комплемента. Впоследствии эти маркеры снижались в течение следующих нескольких часов и нормализовывались через 2 дня после проведения экстракорпорального кровообращения. Подобные результаты были воспроизведены *in vivo* у новорожденных при проведении ИК и гемодиализа [41, 70 ,84, 160]. Гепарин обладает антикомплементным эффектом, поэтому неудивительно, что при использовании экстракорпаральных контуров с гепариновым покрытием поверхностей наблюдается снижение активации системы комплемента и сохранение регуляторных белков системы комплемента — фактора H и C1 ингибитора [96].

Продукты разложения комплемента, анафилатоксины могут либо попадать в жидкую фазу, вызывая системные воспалительные реакции, либо адсорбироваться на поверхности экстракорпарального контура, что приводит к локальной клеточной активации, главным образом врожденной иммунной системы. Адгезия анафилатоксинов на поверхности биоматериала может иметь различные последствия для гемостаза. Продукт деградации C3b — iC3b — может связываться с биоповерхностями и активировать специфический рецептор гранулоцитов CR3, вызывая адгезию нейтрофилов и, в меньшей степени, моноцитов и дальнейшую их активацию [46]. Кроме того, было продемонстрировано, что у пациентов с признаками клеточной активации существует адгезия полиморфноядерных лейкоцитов на поверхности экстракорпорального контура [162]. Продукты деградации комплемента и анафилатоксины, попадая в системную циркуляцию, взаимодействуют с различными компонентами свертывающей системы, в частности с XI и XII факторами. Было показано, что они активируют тромбоциты, эндотелиальные клетки, увеличивают экспрессию тканевого фактора, высвобождение фактора фон Виллебранда, усиливают воздействие P-селектина как на тромбоциты, так и на активированные эндотелиальные клетки [54, 91]. Активация лейкоцитов

происходит в течение нескольких часов от начала экстракорпорального кровообращения и ассоциируется с развитием синдрома капиллярной утечки, а также отеком легких [27, 66, 70].

1.2.5. Активация тромбоцитов и фактора фон Виллебранда при искусственном кровообращении

Как было описано выше, тромбоциты осаждаются на покрытой белком поверхности экстракорпорального контура и взаимодействуют с активированными компонентами свертывающей системы, системы комплемента. Имеются сведения, что у ряда пациентов тромбоцитопения не связана с продолжительностью экстракорпорального кровообращения [94, 25]. Тяжелая тромбоцитопения ассоциируется с полиорганной недостаточностью и предшествующей тромбоцитопенией. До 22% пациентов, которым проводится экстракорпоральное кровообращение, могут иметь тяжелую тромбоцитопению ($<50\times10^9$/л), что затрудняет адекватную антикоагуляцию и увеличивает потребность в проведении трансфузий [25].

Термин «shear stress», используемый для описания взаимодействия компонентов крови и эндотелия, — тангенциальная сила протекающей крови на эндотелий кровеносного сосуда. Высокий *shear stress*, характерный для ламинарного потока, способствует выживанию и нормальному функционированию эндотелиальных клеток, адаптации согласно направлению потока и выделению веществ, способствующих вазодилатации и антикоагуляции. Низкий *shear stress* или изменение направления напряжения сдвига, обнаруживаемое в турбулентном потоке, способствует пролиферации и апоптозу эндотелия, изменению формы эндотелиальных клеток и секреции веществ, которые способствуют вазоконстрикции, свертываемости и агрегации тромбоцитов [131]. Воздействие повышенного *shear stress* при ИК вызывает выделение рецепторами тромбоцитов ключевых гликопротеинов адгезии (тромбоцитов, GPIbα и GPVI) и связанную с этим потерю высокомолекулярных

мультимеров фактора фон Виллебранда [103]. Связывание фактора фон Виллебранда и тромбоцитарного комплекса GP1b–GVI имеет важное значение в адгезии тромбоцитов к покрытой фибрином поверхности контура. Этот процесс протекает в течение всего периода ИК. Впоследствии, по данным световой агрегатометрии, с использованием различных агонистов, включая аденозиндифосфат, ристоцетин, коллаген и адреналин, агрегационная способность снижается [47, 75, 103, 88, 89]. Снижение агрегационной способности тромбоцитов на фоне применения антикоагулянтов может способствовать развитию или усилению кровотечений. Исследование тромбоцитов методом проточной цитометрии у пациентов, которым проводилось ИК, показало снижение экспрессии мембраносвязанного p-селектина и CD63, которые модулируют адгезию и агнрегацию тромбоцитов [89].

P. Cheung и соавт. выявили времязависимую активацию тромбоцитов по повышению уровня матриксной металлопротеиназы 2 и p-селектина. Этот процесс не был связан со значительной активацией эндотелия [47].

В дополнение к «потере рецепторов» (platelet receptor shedding) проведение искусственного кровообращения потенциально может приводить к формированию тромбов и возникновению микрочастиц тромбоцитов.

По данным M. Dewanjee и соавт., ИК способствует образованию микротромбов в жидкой фазе, которые по данным биопсии обнаруживаются в различных органах. При этом никаких значительных макроскопических тромбов в аппарате ИК не было выявлено [55]. Эти микротромбы могут образовываться вокруг биоповерхности, а затем системно эмболизировать. Отмечено, что микротромбы могут вызывать неврологические осложнения и ухудшение памяти у пациентов после ИК [135].

При ИК повышается количество циркулирующих микрочастиц тромбоцитов [114]. Микрочастицы тромбоцитов — это мелкие частицы

размером 0,1–1,0 мкм (микрометр), образованные из активированных тромбоцитов [116]. Микрочастицы тромбоцитов могут выступать в качестве протромботической поверхности, при этом отмечено, что их размер системно увеличивается во время экстракорпорального кровообращения [55]. Неизвестна роль микрочастиц тромбоцитов в патогенезе тромбообразования при ИК.

Активность фактора фон Виллебранда снижается во время проведения экстракорпорального кровообращения [76, 129, 147]. Это происходит из-за потери высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда в результате их разрушения под действием тангенциальных сил, воздействующих на эндотелий сосудов (*shear stress*) во время ИК. Подобный процесс наблюдается при применении вспомогательной желудочковой системы (ventricular assist device, VAD) [89, 26]. Приобретенный синдром фон Виллебранда можно подтвердить значительным снижением активности ристоцетин-кофактора и снижением связывания коллагена, а также потерей высокомолекулярных мультимеров. Такие изменения коррелируют с повышенной кровоточивостью со слизистых оболочек, особенно респираторного тракта [89]. J. Kalbhenn и соавт. показали частичную нормализацию параметров фактора фон Виллебранда через несколько часов после отключения экстракорпорального кровообращения и полную нормализацию через 24 ч после отключения.

1.2.6. Активация фибринолитической системы при искусственном кровообращении

Процесс фибринолиза, деградации фибрина, имеет большое значение в регуляции гемостаза в контексте сохранения перфузии органов и тканей. Гиперфибринолиз приводит к геморрагическим осложнениям. Этот патологический процесс наблюдается при травма-индуцированной коагулопатии, при трансплантации печени и у некоторых онкологических пациентов. Высвобождение tPA стимулируется гипоксией, тромбином, гистамином, вазопрессином. Тканевой активатор плазминогена превращает

плазминоген в плазмин, который разрушает фибрин и фибриноген.

Роль фибринолитической системы при экстракорпоральном кровообращении изучена недостаточно. R. McVeen и соавт. показали значительное снижение уровней tPA и PAI-1 в начале ИК, последующий их рост и нормализацию в течение нескольких дней [112]. Повышенные уровни tPA и D-димера наблюдались у пациентов с ИК с тяжелыми клиническими проявлениями геморрагического синдрома; состояние улучшалось при назначении антифибринолитических препаратов [80, 139].

1.2.7. Эффект гемолиза на гемостаз при искусственном кровообращении

Экстракорпоральное кровообращение сопровождается разрушением эритроцитов (гемолизом), у 67% пациентов отмечается повышение уровня свободного гемоглобина в плазме [102]. Обычно это возникает при скорости потока крови больше 147 мл/кг в минуту.

Гемолиз является причиной протромботических изменений, описанных при других гемолитических состояниях, например при серповидно-клеточной анемии и аутоимунной гемолитической анемии. Свободный гемоглобин связывает оксид азота (NO), что приводит к вазоконстрикции и увеличению реактивности тромбоцитов [109]. По данным ряда работ, свободный гемоглобин способствует увеличению адгезии тромбоцитов к фибриногену и покрытым коллагеном поверхностям экстракорпорального контура. По мнению авторов, увеличение адгезии связано с усилением связи A1 домена фактора фон Виллебранда и GP1bα рецептора тромбоцитов [51, 113].

1.3. Распространенность тромботических осложнений после искусственного кровообращения

В крупном одноцентровом исследовании, в котором участвовали 1542 ребенка с ВПС, общая доля тромбозов после операции на сердце составила 11%

[106]. В указанном исследовании не применялся систематический скрининг, и были выявлены только клинически значимые тромбозы, то есть истинная распространенность тромботических осложнений может быть выше за счет так называемых немых тромбозов.

Встречаемость тромбозов в определенных группах пациентов значительно варьирует. Так, частота тромбозов у новорожденных после операций на сердце достигает 20% и выше [58]. По данным C. Manlhiot и соавт., частота тромбозов после первичной паллиативной операции и наложения двунаправленного кавопульмонального анастомоза может достигать 40% [74]. Отдельно стоит сказать о таком важном осложнении, входящем в структуру тромбозов, как ишемические инсульты. Частота ишемических инсультов, по данным разных авторов, составляет до 10% у новорожденных [76], от 0–19% [76–78] до 29% [79] у новорожденных и грудных детей.

Необходимо отметить, что в период 2004–2012 гг. отмечен рост на 253% числа диагностированных тромботических осложнений у детей с ВПС. Тромботические осложнения ассоциируются с более длительным пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре, повышенным риском остановки сердца, повторного оперативного вмешательства и повышенным риском летального исхода, а также с трехкратным увеличением затрат на лечение [74, 80].

1.4. Факторы, предрасполагающие к развитию тромбозов у детей с врожденными пороками сердца

Факторы, предрасполагающие к развитию тромбозов, можно разделить на 2 группы — особенности пациента и особенности лечения (в том числе особенности проведения операции и терапии в послеоперационном периоде).

К особенностям со стороны пациента относятся следующие факторы:

1) возраст менее 31 дня [74]; возраст младше одного года [81];
2) тромбоз в анамнезе;

3) трансплантация сердца [74];
4) единственный желудочек сердца [82];
5) венозный застой печени и связанный с этим дефицит витамин К-зависимых пептидов (протеинов С и S);
6) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [83];
7) увеличение времени ИК [84];
8) обструкция выводного тракта правого желудочка;
9) острое почечное повреждение;
10) коагулопатия [82, 84].

К лабораторным относят следующие факторы:

1) повышенный уровень PAI-1;
2) повышенные уровни TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) и TGA;
3) наличие кардиолипиновых антител [81];
4) повышенная предоперационная активность фактора фон Виллебранда [85];
5) пониженная активность антитромбина III;
6) повышенный уровень tPA [83].

К особенностям оперативного вмешательства, ведения послеоперационного периода и экстракорпоральной поддержки относят:

1) использование глубокой гипотермии;
2) длительное кумулятивное время стояния центрального венозного катетера;
3) использование ЭКМО в послеоперационном периоде [74];
4) использование желудочковых обходов (VAD) после операции) [84];
5) количество и объем трансфузий [86];
6) использование свежезамороженной плазмы как независимый предиктор развития катетерассоциированного тромбоза [87];

7) трансфузии криопреципитата [85];
8) использование высоких дозировок транексамовой кислоты в периоперационном периоде;
9) использование контуров ИК с большим объемом заполнения;
10) применение препаратов протромбинового комплекса и рекомбинантного активированного VII фактора [65].

1.5. Генетические факторы риска тромбозов

Описано множество полиморфных мутаций и их сочетаний, наличие которых повышает риск развития тромботических осложнений [100, 125, 127]. Например, в одном из исследований выявлена связь между однонуклеотидными полиморфизмами в генах *PROC* и *PROS1* и развитием тромбоза глубоких вен [163]. В систематическом обзоре, выполненном в Женской больнице Бригхэма (Бостон, Массачусетс, США), выявлена предрасположенность к венозной тромбоэмболии у пациентов с мутацией V фактора [134]. Еще в одном исследовании установлена связь между генетическими особенностями металлопротеиназы ADAMTS13, ее уровня в плазме и предрасположенностью к развитию ишемического инсульта у детей [143].

Бóльшая часть исследований посвящена изучению риска тромботических осложнений в популяции, и лишь небольшая часть — развитию тромбозов у кардиохирургических пациентов. Так, по результатам исследования, проведенного у взрослых пациентов, которым выполняли аортокоронарное шунтирование, выявлено, что наличие мутаций FVL и мутации G20210A протромбина повышало риск тромботических осложнений [60]. Ряд работ посвящен исследованию влияния генетических особенностей на развитие тромбозов в специфических группах пациентов с ВПС. Большинство исследователей изучали связь между генетическими мутациями и развитием тромботических осложнений у детей с единственным желудочком сердца. В одном из исследований установлено, что частота развития тромбозов составляет

12,7%. Тромботические осложнения у пациентов с функционально единственным желудочком сердца были ассоциированы с носительством гетерозиготного генотипа GA гена фактора II [10].

Таким образом, тема генетических мутаций и связи их с развитием тромботических осложнений является актуальной. Роль полиморфизма генов коагуляции в генезе тромботических осложнений у пациентов с ВПС изучена недостаточно.

1.6. Профилактика послеоперационных тромботических осложнений у детей с врожденными пороками сердца

Профилактика тромботических осложнений у детей после оперативной коррекции ВПС является важной проблемой. Эффективность антитромботической терапии изучена у определенных групп пациентов: с желудочковыми обходами, механическими клапанами, аритмиями, системно-легочными и кавопульмональными анастомозами [69]. Однако вопрос профилактики послеоперационных тромботических осложнений в других группах пациентов практически не изучен.

В обзоре, опубликованном Кокрейновской базой данных систематических обзоров (Cochrane Database of Systematic Reviews, CDSR), включившим 12 рандомизированных контролируемых исследований и 6923 участника, не было доказано эффективности и безопасности проведения тромбопрофилактики после операций на сердце. Авторы отмечают, что на основе имеющихся данных нельзя делать вывод о необходимости проведения тромбопрофилактики для каждого пациента, оперируемого по поводу ВПС. Вопрос о проведении профилактики тромбозов должен проводиться в каждом случае отдельно и обязательно должен быть рассмотрен как риск тромбообразования, так и риск геморрагических осложнений [123].

Таким образом, анализ данных доступной литературы показал, что в настоящее время не выявлены предикторы развития тромбозов с достаточной

чувствительностью и специфичностью у детей после операций на сердце с применением ИК, а также методы профилактики тромбозов. Имеющиеся данные отрывисты и противоречивы и затрагивают в основном клинические показатели. Применение надежных лабораторных, клинических и инструментальных предикторов позволит обеспечить персонализированный подход к предупреждению тромботических осложнений у детей после операций на сердце, улучшить течение послеоперационного периода и снизить летальность в этой группе пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Проведено исследование по типу случай-контроль (**рис. 1**).



Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание. ВПС — врожденный порок сердца, ИК — искусственное кровообращение.

2.2. Условия проведения

Работа выполнена на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор — д.м.н., профессор А.П. Фисенко). Дети с ВПС, включенные в исследование, поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии (зав. отделением — д.м.н. Р.Ф. Тепаев) после оперативной коррекции ВПС. Решение о необходимости и сроках проведения хирургической коррекции врожденного порока развития принималось индивидуально после получения результатов обследования.

2.3. Критерии соответствия

2.3.1. Критерии включения в исследование

- возраст от 0 до 1 года;
- наличие ВПС;
- проведение оперативного вмешательства с использованием ИК.

2.3.2. Критерии невключения в исследование

- возраст старше одного года;
- отсутствие ВПС;
- проведение оперативного вмешательства без использования ИК.

2.4. Участники исследования

В период с декабря 2017 по декабрь 2019 г. проспективно обследованы 153 пациента с ВПС в возрасте от рождения до 11 месяцев 29 суток жизни.

Спектр кардиохирургической патологии включал различные формы атриовентрикулярного канала, дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, транспозицию магистральных артерий, коарктацию аорты, тетраду Фалло, аномальное отхождение левой коронарной

артерии от легочной артерии, различные типы атрезии легочной артерии. Учитывая гетерогоненность ВПС, мы провели сравнительный анализ показателей, которые в работе рассматриваются как предполагаемые предикторы.

В связи с отсутствием статистически значимых различий по изучаемым параметрам у пациентов с различными вариантами ВПС все дети были разделены на 2 группы: группа 1 (n=110) — без тромбозов, группа 2 (n=43) — с тромбозами. Для выявления предикторов тромботических осложнений у детей с ВПС, оперируемых в условиях ИК был изучен ряд клинических и лабораторных показателей, лабораторные показатели изучались в трех временных точках: непосредственно перед операцией (точка 1), через 24 часа после операции (точка 2) и через 72 часа (точка 3).

2.5. Анализируемые показатели

В числе предполагаемых предикторов развития гемокоагуляционных осложнений изучали ряд показателей.

2.5.1. Клинические показатели

Пол; гестационный возраст, масса и длина тела при рождении; возраст масса и длина тела на момент проведения операции; длительность общей анестезии, операции, ИК, время пережатия аорты, а также категория RACHS-1.

RACHS-1 классификация (см. Приложение, **табл. 1**) разработана группой специалистов в области детской кардиологии и кардиохирургии Бостонской детской больницы (Бостон, Массачусетс, США). В соответствии с данным классификатором, 207 кардиохирургических процедур делят на 6 категорий в зависимости от уровня летальности в стационаре. Кроме того, авторы дополнили модель тремя дополнительными клиническими факторами (возраст, недоношенность и некардиальные врожденные структурные аномалии), которые увеличивают ее дискриминационную силу [44, 148].

2.5.2. Лабораторные показатели

Оценка коагулограммы: протромбин по Квику (а также его производные — протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрация фибриногена, D-димера, активность фактора фон Виллебранда, антитромбина III, плазминогена, протеинов С и S, альфа2-антиплазмина, TAFI) и фибрин-мономер. Исследование проводилось на автоматическом коагулографе STA R Max (Stago, Франция) в централизованной клинико-диагностической лаборатории (зав. лабораторией — д.м.н., врач высшей категории Е.Л. Семикина).

Оценка сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: подсчет количества тромбоцитов, агрегация тромбоцитов методом импедансной агрегатометрии в цельной крови на агрегометре Multiplate (Verro Diagnostic, Германия) с ристоцитином, тромбином, аденозиндифосфатом. Исследование проводилось в централизованной клинико-диагностической лаборатории (зав. лабораторией — д.м.н., врач высшей категории Е.Л. Семикина) однократно — непосредственно перед операцией после постановки центрального венозного катетера.

Оценка общего анализа крови: определение количества гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов с помощью гематологического анализатора Sysmex XT-2000i (Япония).

Показатели биохимического анализа крови изучались на аппарате UniCel DxC 600/800 (Beckman Coulter, США): С-реактивный белок (СРБ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа (КФК), фракции билирубина (общий, прямой, нерямой), креатинин, мочевина.

Определение уровня прокальцитонина выполнялось на аппарате Mini Vidas (Biomerieux, Франция).

Взятие образцов цельной крови для проведения биохимического анализа

крови и коагулограммы проводилось в трех точках: 1-я — непосредственно перед проведением операции, сразу после постановки центрального венозного катетера, 2-я — через 24 ч после операции, 3-я — через 72 ч.

Определение группы крови производили на автоматическом иммуногематологическом анализаторе Ortho autovue (Innova, США).

Молекулярно-генетическое исследование выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с определением полиморфизмов генов: ген *F2* — протромбин (полиморфизм 20210 G>A), ген *F5* — коагуляционный фактор 5 (полиморфизм 1691 G>A, мутация Лейдена), ген *ITGB3* (*GPIIIA*) — рецепторный гликопротеин IIIa (GpIIIa), ген *PAI-1* — ингибитор активатора плазминогена типа I (полиморфизм 675 5G>4G). Исследование проводилось в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии (зав. отделением — к.б.н. К.В. Савостьянов).

2.6. Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 26. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (Me) и квартилей. Первая, или нижняя, квартиль (Q_1) характеризует значение признака, меньше которого расположено 25% единиц совокупности, а больше — 75%. Третья, или верхняя, квартиль (Q_3) характеризует значение признака, меньше которого расположено 75% единиц совокупности, а больше — 25%. Сравнение количественных показателей в группах проводили с использованием критерия Манна–Уитни. Для сравнения номинальных показателей использовали хи-квадрат Пирсона ($\chi 2$).

При проведении статистического анализа выявлены предикторы тромботических осложнений. Методом бинарной логистической регрессии построена модель прогнозирования тромботических осложнений у детей с ВПС после проведения ИК.

Для построения модели прогнозирования послеоперационных тромботических осложнений у детей с ВПС использовали логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включали показатели, указанные выше (клинические, лабораторные, в том числе показатели коагулограммы, биохимического, общего анализа крови, показатели агрегации тромбоцитов). Построение модели прогнозирования тромботических осложнений (далее Модель) проводили с шаговым отбором исключения факторов (обратное исключение Вальда). Для итоговой Модели рассчитывали чувствительность как долю детей, у которых Модель определяет искомое состояние (тест положителен) среди всех пациентов с этим исходом; специфичность — как долю детей, у которых Модель не прогнозирует отсутствия тромботических осложнений среди всех пациентов без этого исхода.

Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представлены в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Все приведенные значения *p* основаны на двусторонних тестах значимости. Различия считались значимыми при $p < 0{,}05$.

Оценку качества математической модели осуществляли по коэффициенту детерминации Найджелкерка (R^2), показывающего долю влияния всех предикторов, включенных в модель, на дисперсию зависимой переменной. Оценку прогностической эффективности модели осуществляли при помощи анализа ROC-кривых (receiver operator characteristic — *рабочая характеристика приемника*) с вычислением показателя площади (area under curve, AUC) под ROC-кривой.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Из 153 детей, прооперированных в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с декабря 2017 по декабрь 2019 г. по поводу ВПС с применением ИК, у 43 в послеоперационном периоде развились тромботические осложнения, что составляет 28,1%. Важно отметить, что бóльшая часть нарушений системы гемостаза наблюдалась в первые 72 ч послеоперационного периода.

3.1. Объекты (участники) исследования

В группу 1 вошли дети без тромботических осложнений, в группу 2 — с тромбозами. Бóльшая часть пациентов группы 1 (n=110) страдала дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — 55, тетрадой Фалло (ТФ) — 13, атриовентрикулярным каналом (АВК) — 11; с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) было 8 пациентов, с аномальным отхождением левой коронарной артерии от легочной артерии (АОЛКА) — 8, с атрезией легочной артерии (ЛА) — 8, с коарктацией аорты (КоА) — 7. Спектр ВПС у детей группы 1 представлен на **рис. 2**.

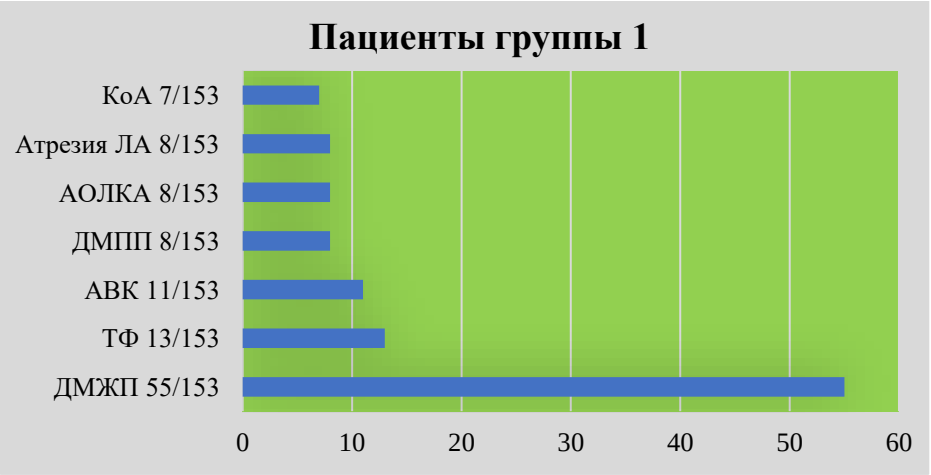


Рис. 2. Спектр врожденных пороков сердца у детей без тромботических осложнений (группа 1)

В группу 2 включено 43 ребенка, у каждого из них в послеоперационном периоде, до выписки из стационара, были диагностированы тромботические осложнения. Большинство детей прооперированы, как и дети из группы 1: по поводу дефектов межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — 13, с атрезией легочной артерии (ЛА) — 7, с транспозицией магистральных сосудов (ТМС) — 6, с коарктацией аорты (КоА) и тетрадой Фалло (ТФ) — по 6, а также 5 пациентов с аномальным отхождением левой коронарной артерии от легочной артерии (АОЛКА). Спектр ВПС у детей группы 2 представлен на **рис. 3**.

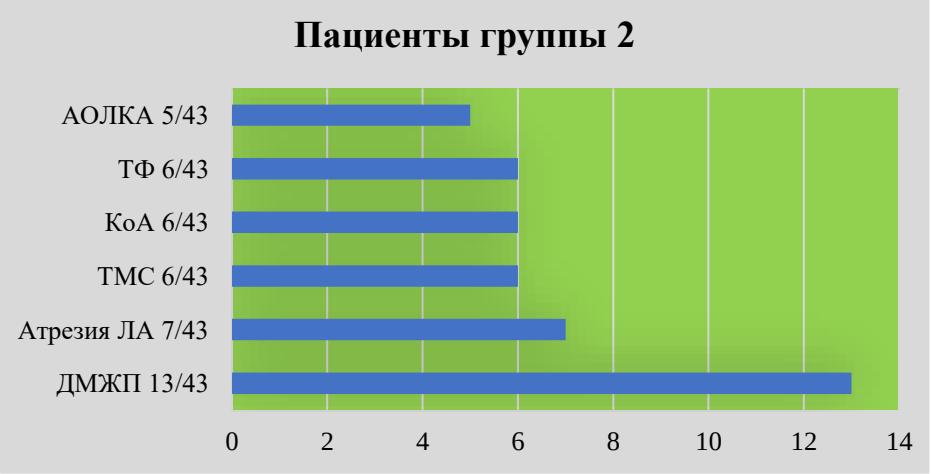


Рис. 3. Спектр врожденных пороков сердца у детей с тромботическими осложнениями (группа 2)

При статистической обработке рассматриваемых в качестве предикторов показателей не выявлено статистически значимых различий между пациентами обеих групп детей с различными типами ВПС.

У 43 пациентов в послеоперационном периоде диагностированы тромботические осложнения. Важно отметить, что в нашем исследовании не использовался протокол скрининга тромботических осложнений, все осложнения были выявлены при магнитно-резонансной, компьютерной томографии или ультразвуковом исследовании, назначаемых на усмотрение лечащего врача, при появлении определенных симптомом (например, судорог

или признаках нарушения кровообращения конечностей). Спектр тромботических осложнений представлен на **рис. 4**.

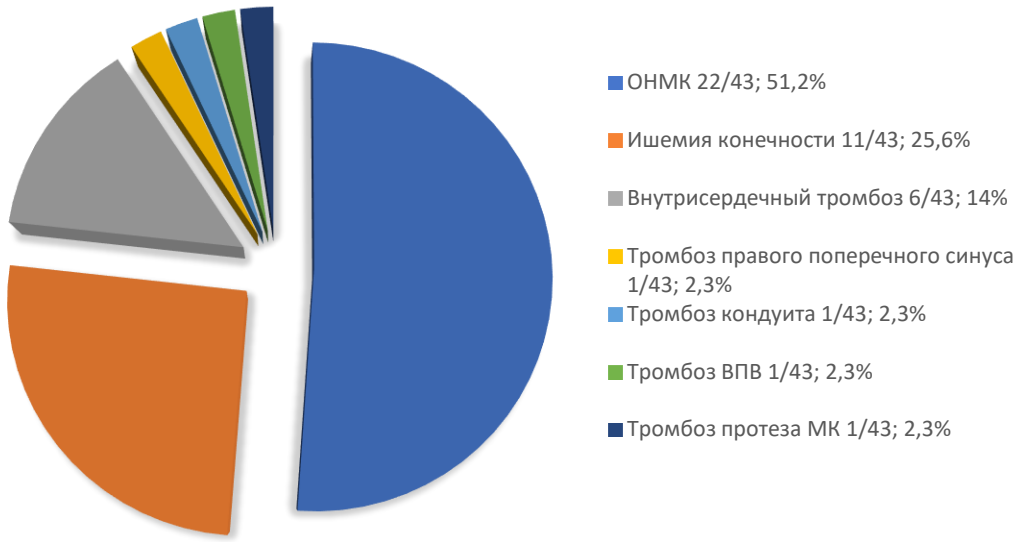


Рис. 4. Спектр тромботических осложнений у детей с врожденными пороками сердца
Примечание. ОНМК — острые нарушения мозгового кровообращения, ВПВ — верхняя полая вена, МК — митральный клапан.

Как видно из рис. 4, бóльшую часть осложнений составили ОНМК — 22 случая, у 11 пациентов послеоперационный период осложнился развитием ишемии конечности, у 6 — внутрисердечными тромбозами; по одному пациенту имели тромбоз правого поперечного синуса, тромбоз кондуита, тромбоз верхней полой вены и тромбоз протеза митрального клапана.

3.2. Клинические характеристики пациентов

В **табл. 1** приведены клинические характеристики пациентов обеих исследуемых групп.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Параметр	**Группа 1** **Me (Q_1; Q_3)**	**Группа 2** **Me (Q_1; Q_3)**	***p***
Возраст на момент операции, мес	6 (4; 8)	4 (2,1; 6)	0,003
Длительность общей анестезии, мин	230 (205; 270)	265 (227,5; 310)	0,004
Длительность операции, мин	150 (130; 190)	180 (155; 220)	0,001
Время пережатия аорты, мин	32 (26; 54)	55 (33; 73)	0,002
Длительность искусственного кровообращения, мин	67 (52; 87)	89 (70; 125)	0,003
Масса тела на момент операции, г	6000 (5102; 7000)	4990 (3800; 6000)	<0,001
Длина тела на момент операции, см	64 (60; 68)	60 (54; 62)	<0,001
Гестационный возраст, нед.	39 (38; 40)	40 (39; 40)	0,009
Масса тела при рождении, г	3100 (2620; 3540)	3335 (3120; 3600)	0,011
Длина тела при рождении, см	51 (49; 52)	52 (51; 54)	0,005

При статистической обработке представленных в табл. 1 показателей выявлено, что различия между группами по каждому из них являются статистически достоверными (p <0,05). Длительность общей анестезии, операции, ИК, время пережатия аорты в группе детей с тромбозами было достоверно выше. Возраст, масса и длина тела на момент операции в группе 2 были достоверно ниже, чем в группе 1. Однако такие показатели, как гестационный возраст, масса и длина тела при рождении, в группе 2 были достоверно выше, чем в группе 1.

Различия в частоте встречаемости детей женского и мужского пола между

группами пациентов с тромбозами и без тромбозов не являются статистически достоверными (p=0,188); **табл. 2**.

Таблица 2. Распределение пациентов исследуемых групп по полу

Пол	**Группа 1**	**Группа 2**
Женский	50 (45%)	26 (59,1%)
Мужской	61 (55%)	18 (40,9%)

Нами был проведен анализ распределения пациентов по категориям классификатора RACHS-1, данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Распределение пациентов исследуемых групп по категории RACHS-1

Категория RACHS-1	**Группа 1**		**Группа 2**		**Всего, *n***
	***n*, абс**	**%**	***n*, абс**	**%**	
1	11	9,9	6	11,9	17
2	73	65,8	17	38,1	90
3	23	21,6	13	33,3	36
4	3	2,7	7	16,7	10

В группе детей без тромбозов к 1-й и 2-й категориям относится большинство пациентов — 9,9 и 65,8% пациентов соответственно, тогда как в группе детей с тромбозами — только 11,9 и 38,1% соответственно. В группе детей с тромбозами к 3-й и 4-й категориям по RACHS-1 относится большая доля пациентов — 33,3 и 16,7% соответственно, в группе детей без тромбозов — 21,6 и 2,7% соответственно. Различия между группами 1 и 2 по категориям RACHS-1 являются статистически значимыми (p=0,003); **табл. 3**.

3.3. Динамика лабораторных показателей в группе 1

3.3.1. Динамика показателей коагулограммы в группе 1

С целью определения влияния ИК на систему гемостаза мы изучили скрининговые показатели коагулограммы, активность фактора фон Виллебранда, естественных антикоагулянтов, включая антитромбин III, протеины С и S, показатели фибринолитической (плазминоген), антифибринолитической (альфа2-антиплазмин, TAFI) системы и фибрин-мономер, как ранний маркер внутрисосудистых тромботических состояний у пациентов исследуемых групп в дооперационном (точка 1), послеоперационном (точка 2) и через 72 ч после оперативного вмешательства (точка 3).

В **табл. 4** представлена динамика скрининговых показателей коагулограммы группы 1.

Таблица 4. Динамика скрининговых показателей коагулограммы в группе детей без тромботических осложнений (группа 1)

Показатель (РИ)	**1-я точка Me (Q_1; Q_3)**	**2-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*1–2**	**3-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*2–3**	***p*1–3**
Протромбин по Квику (70–120%)	85 (76; 95)	75 (65; 81)	<0,001	92 (76; 105)	<0,001	0,303
Тромбиновое время (14–21 сек)	17,05 (16,10; 18,40)	16,2 (15,0; 18,6)	0,63	15,9 (14,9; 17,3)	0,002	0,024
АЧТВ (29,1–35,5 сек)	35,2 (32,3; 38,6)	34,9 (31,5; 39,6)	0,845	32,2 (28,7; 35,8)	<0,001	0,001
Фибриноген (0,83–3,83 г/л)	2,17 (1,78; 2,66)	3,29 (2,89; 3,82)	<0,001	3,51 (2,77; 4,09)	0,028	<0,001
Фактор фон Виллебранда (50–160%)	98 (76;116)	212 (169; 259)	<0,001	155 (130; 210)	0,002	<0,001
Тромбоциты (150–580×10^9/л)	363,0 (303,0; 427,0)	218,5 (172,25; 277;5)	<0,001	239 (181,0; 305,0)	0,048	<0,001

Как следует из представленных в табл. 4 данных, значения показателей внешнего и внутреннего пути плазменного звена гемостаза, количество тромбоцитов и активность фактора фон Виллебранда до хирургического лечения (точка 1) находились в пределах референсных интервалов (РИ), что отражает состояние нормокоагуляции.

В послеоперационном периоде (точка 2) отмечалась гипокоагуляция, что характеризовалось статистически достоверным снижением протромбина по Квику (p <0,001), что, вероятно, связано с нарушением активности факторов протромбинового комплекса; также отмечено значимое снижение количества тромбоцитов. Кроме того, наблюдалось повышение концентрации фибриногена и активности фактора фон Виллебранда как результат реактивных событий в системе гемостаза на повреждающий фактор в виде ИК и оперативного вмешательства.

Через 72 ч после оперативного лечения отмечалась тенденция к нормализации показателей «скрининга» и фактора фон Виллебранда (статистически достоверное повышение протромбина по Квику, укорочение АЧТВ, протромбинового (p <0,001) и тромбинового (p <0,02) времени и повышение количества тромбоцитов (p=0,048). Однако установлено повышение уровня фибриногена (p=0,028) в сравнении с точкой 2. При сравнительном анализе указанных показателей с дооперационными значениями установлено, что имела место тенденция к гиперкоагуляции на конечном этапе свертывания крови: укорочение тромбинового времени, АЧТВ и увеличение концентрации фибриногена (p=0,024, p=0,001, p <0,001 соответственно), также в точке 3 уровень тромбоцитов был значительно ниже дооперационных показателей (p <0,001). Следует отметить, что уровень фактора фон Виллебранда находился в пределах РИ в точке 3, однако значимо превышал показатель в дооперационном периоде (p <0,001).

Таким образом, изменения через 24 ч после хирургического

вмешательства могут быть связаны с воздействием ИК, операционной травмы в качестве триггера, запускающего каскад активации плазменного звена гемостаза. В точке 3 показатели свертываемости приближаются к исходным значениям.

С целью определения влияния ИК на систему гемостаза мы изучили активность естественных антикоагулянтов, включая антитромбин III, протеины С и S.

В **табл. 5** представлена динамика активности антитромбина III, протеинов С и S в группе 1.

Таблица 5. Динамика активности естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S) в группе детей без тромботических осложнений (группа 1)

Показатель (РИ)	**1-я точка Me (Q_1; Q_3)**	**2-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*1–2**	**3-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*2–3**	***p*1–3**
Антитромбин III (72–134%)	83 (73; 102)	87 (77; 104)	0,241	101 (80; 119)	<0,001	0,001
Протеин С (28–124%)	53 (43; 65)	58 (45; 70)	0,017	70 (56; 85)	<0,001	<0,001
Протеин S (80–116%)	66 (59; 78)	65 (55; 80)	0,547	88 (73; 101)	<0,001	<0,001

Как следует из представленных в табл. 5 данных, активность антитромбина III, протеина С до хирургического лечения (точка 1) находилась в пределах референсных интервалов, что отражает физиологическое состояние системы естественных антикоагулянтов. Активность протеина S у детей группы 1 была ниже референсных значений, что, вероятно, связано с возрастными особенностями созревания системы гемостаза у детей первого года жизни.

В послеоперационном периоде (точка 2) в плазме пациентов отмечалось статистически достоверное повышение активности протеина С по сравнению с точкой 1 (p=0,017). Изменения остальных показателей являлись статистически

незначимыми (p >0,05).

Через 72 ч после оперативного лечения (точка 3) отмечалось существенное повышение активности системы естественных антикоагулянтов: антитромбина III, протеинов С и S (p <0,001) в сравнении с показателями точки 2. Такие же изменения были выявлены при сравнении активности изучаемых параметров в точках 1 и 3.

Таким образом, проведенное оперативное вмешательство с применением ИК у пациентов группы 1 сопровождается, с одной стороны, повышением прокоагулянтной активности крови, с другой — компенсаторной активацией системы естественных антикоагулянтов, что характеризовалось повышением активности антитромбина III, протеинов С и S в точке 3 в сравнении с изучаемыми параметрами в точках 1 и 2 (p <0,001).

Таблица 6. Динамика показателей фибринолитической (плазминоген), антифибринолитической (альфа2-антиплазмин, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза) систем, уровень фибрин-мономера и D-димера в группе детей без тромботических осложнений (группа 1)

Показатель (РИ)	**1-я точка Me (Q_1; Q_3)**	**2-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*1–2**	**3-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*2–3**	***p*1–3**
D-димер (0,11–0,42 мкг/л)	0,3 (0,27; 0,43)	0,41 (0,28; 0,67)	0,015	2,25 (1,20; 3,31)	<0,001	<0,001
Плазминоген (80–120%)	67 (57; 76)	59 (50; 71)	<0,001	83 (63; 93)	<0,001	0,001
Альфа2-антиплазмин (80–120%)	90 (69; 103)	87 (74; 104)	0,517	104 (77; 119)	0,031	0,105
Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (55–195%)	44 (35; 51)	55 (45; 69)	0,001	70,5 (48,5; 93,5)	0,002	<0,001
Фибрин-мономер (2,46–11,96 мкг/мл)	7,28 (5,0; 13,61)	7,25 (5,0; 36,07)	0,049	8,79 (6,25; 27,65)	0,426	0,005

С целью определения влияния ИК на систему гемостаза мы изучили динамику показателей фибринолитической (плазминоген), антифибринолитической (альфа2-антиплазмин, TAFI) систем, уровень фибрин-мономера и D-димера как маркеров внутрисосудистых тромботических состояний (**табл. 6**).

Значения показателей, указанных в табл. 6, отражают физиологическое состояние фибринолитической системы (с продуктами деградации фибрина и ингибиторами фибринолиза). Данные показатели находились в пределах референсных значений в точке 1. Исключение составили значения активируемого тромбином ингибитора фибринолиза, плазминогена, активность которых в группе 1 была ниже референсных значений в точке 1, что, вероятно, связано с возрастными физиологическими особенностями системы гемостаза у детей первого года жизни.

В точке 2 значимо снизилась активность плазминогена по сравнению с точкой 1 (p <0,001), а активность активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (p=0,001), концентрация D-димера (p=0,01) и фибрин-мономера (p=0,049) значимо возросли, что отражает истощение фибринолитической системы и активацию свертывания после операции. Остальные показатели, указанные в табл. 6, значимо не изменялись в точке 2.

При сравнении изучаемых показателей в точках 2 и 3 отмечено увеличение активности плазминовой системы, что сопровождалось статистически достоверным нарастанием уровней плазминогена и D-димера (p <0,001) в ответ на активацию тромбообразования. Кроме того, отмечено значимое повышение показателей антифибринолитической системы: альфа2-антиплазмина (p=0,031) и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (p=0,002). Подобные изменения выявлены при сравнении точек 1 и 3. Отмечалось повышение концентрации D-димера (p <0,001), фибрин-мономера (p=0,005), активности

плазминогена (p <0,001) и TAFI (p <0,001).

3.3.2. Динамика показателей биохимического анализа крови в группе 1

Для изучения влияния ИК на развитие системного воспаления мы изучили динамику концентрации прокальцитонина, СРБ и количества лейкоцитов у пациентов группы 1 в дооперационном (точка 1), послеоперационном (точка 2) и через 72 ч после оперативного вмешательства (точка 3).

Таблица 7. Динамика концентрации прокальцитонина, СРБ и количества лейкоцитов у пациентов без тромботических осложнений (группа 1)

Параметр (РИ)	**1-я точка Me (Q_1; Q_3)**	**2-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*1–2**	**3–я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*2–3**	***p*1–3**
Прокальцитонин (<0,05 нг/мл)	0,15 (0,05; 0,50)	2,12 (0,66; 5,71)	<0,001	0,50 (0,27; 1,54)	<0,001	0,002
С-реактивный белок (<5 мг/мл)	1,0 (1,00; 1,00)	53,02 (35,94; 67,95)	<0,001	14,29 (7,53; 28,00)	<0,001	<0,001
Лейкоциты (6–15×10^9/л)	10,25 (8,12; 11,85)	14,81 (12,08; 16,96)	<0,001	11,15 (8,53; 13,56)	<0,001	0,006

Как следует из представленных в табл. 7 данных, показатели системного воспалительного ответа до хирургического лечения (точка 1) находились в пределах референсных интервалов. Исключение составляла концентрация прокальцитонина, которая была выше РИ, однако, учитывая грудной возраст пациентов, такие отклонения можно считать физиологичными [67].

В послеоперационном периоде (точка 2) отмечалось развитие синдрома системного воспалительного ответа, что характеризовалось статистически значимым повышением концентрации прокальцитонина, СРБ и количества лейкоцитов (p <0,001). Такие изменения развиваются в ответ на операцию в условиях ИК, контакта клеток крови с поверхностью контура аппарата ИК.

Через 72 ч после оперативного лечения отмечалась тенденция к

нормализации показателей системного воспаления и количества лейкоцитов: значимо снизилась концентрация прокальцитонина, СРБ и количества лейкоцитов (p <0,001) по сравнению с точкой 2. При сравнительном анализе указанных показателей с дооперационными значениями установлено, что концентрация прокальцитонина (p=0,002), СРБ (p <0,001) и количество лейкоцитов (p=0,006) были значимо выше в точке 3.

Таким образом, изменения через 24 ч после хирургического вмешательства могут быть связаны с воздействием ИК, операционной травмы, приводящими к развитию синдрома системного воспалительного ответа. В точке 3 показатели системного воспаления и количество лейкоцитов стремятся к исходным значениям.

Таблица 8. Динамика показателей азотистого обмена и маркеров цитолиза у пациентов без тромботических осложнений (группа 1)

Параметр (РИ)	**1-я точка Me (Q_1; Q_3)**	**2-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*1–2**	**3-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*2–3**	***p*1–3**
Креатинин (18–35 мкмоль/л)	23 (20; 28)	34 (30,00; 41,00)	<0,001	25 (21; 29)	<0,001	0,018
Мочевина (1,8–5,3 ммоль/л)	3,40 (2,51; 4,82)	6,90 (5,84; 8,29)	<0,001	5,85 (4,35; 8,99)	0,104	<0,001
ЛДГ (91–225 Ед/л)	245 (217; 281)	468 (377; 534)	0,012	560 (389; 586)	0,508	0,068
Креатинкиназа (25–140 Ед/л)	80 (49; 119)	678,0 (402,0; 1117,0)	0,028	228 (68; 335)	0,109	0,109
АЛТ (<40 Ед/л)	23,6 (17,8; 29,9)	19,7 (14,9; 25,2)	<0,001	14,40 (8,90; 23,95)	<0,001	<0,001
АСТ (<42 Ед/л)	42,3 (35,2; 49,7)	101,5 (71,6; 133,4)	<0,001	41,0 (31,2; 54,2)	<0,001	0,897
Билирубин общий (3,7–20,5 мкмоль/л)	9,4 (6,9; 13,4)	17,0 (13,3; 25,8)	<0,001	10,8 (8,7; 13,6)	<0,001	0,062
Билирубин прямой (<5,1 мкмоль/л)	1,98 (1,08; 3,12)	4,02 (2,71; 4,85)	0,002	2,47 (1,69; 2,83)	0,001	0,033

С целью изучения влияния ИК на системы органов и ткани мы определяли концентрацию креатинина, мочевины, активности ЛДГ, креатинкиназы, АЛТ и АСТ, концентрацию прямого и общего билирубина в сыворотке крови у пациентов группы 1 в дооперационном (точка 1), послеоперационном (точка 2) периодах и через 72 ч после оперативного вмешательства (точка 3); **табл. 8**.

Как следует из представленных в табл. 8 данных, показатели азотистого обмена, маркеры цитолиза до хирургического лечения (точка 1) находились в пределах референсных интервалов. Исключение составили АСТ и ЛДГ, активность которых в точке 1 была выше РИ, что, вероятно, обусловлено нарушением внутриклеточного обмена при разрушении клеток на фоне ИК с высокой вероятностью развития сердечной недостаточности у пациентов исследуемой группы.

В послеоперационном периоде (точка 2) отмечались лабораторные признаки острого почечного повреждения — статистически значимое повышение концентрации креатинина и мочевины (p <0,001); также отмечен синдром цитолиза, характеризующийся достоверным повышением активности ЛДГ (p=0,012), креатинкиназы (p=0,028), АСТ (p <0,001) и повышением прямого (p=0,002) и общего (p <0,001) билирубина в сыворотке крови. Указанные изменения связаны с повреждением органов и тканей при проведении ИК, а также с прямым повреждением тканей вследствие хирургического вмешательства.

Активность АЛТ, однако, снизилась, причины данных изменений неясны, но в литературе описана обратная корреляция между активностью АЛТ и повышенным риском смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Через 72 ч после оперативного лечения отмечалась тенденция к нормализации показателей азотистого обмена, маркеров цитолиза, что характеризовалось статистически значимым снижением активности креатинина, АЛТ, АСТ (p <0,001), концентрации общего (p <0,001) и прямого (p=0,001)

билирубина по сравнению с точкой 2. При сравнительном анализе указанных показателей с дооперационными значениями установлено, что концентрация креатинина (p=0,018), мочевины (p <0,001) и прямого билирубина (p=0,033) были значимо выше в точке 3.

Таким образом, изменения в биохимических свойствах сыворотки в точке 2 могут быть связаны с влиянием ИК и прямым травматическим воздействием оперативного вмешательства, приводящими к повреждению систем органов и тканей с лабораторными признаками острого почечного повреждения и синдрома цитолиза у части пациентов. Пик описанных изменений отмечен в точке 2, в точке 3 отмечена тенденция к нормализации изучаемых показателей.

3.4. Динамика лабораторных показателей в группе 2

3.4.1. Динамика показателей коагулограммы в группе 2

Таблица 9. Динамика показателей панели тестов скрининга коагулограммы в группе пациентов с тромботическими осложнениями (группа 2)

Показатель (РИ)	**1-я точка Me (Q_1; Q_3)**	**2-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*1–2**	**3-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*2–3**	***p*1–3**
Протромбин по Квику (70–120%)	80 (69; 94)	64 (57; 77)	<0,001	69 (38; 80)	0,916	0,001
Тромбиновое время (14–21 сек)	16,95 (16,20; 17,90)	16,6 (15,6; 18,9)	0,983	17,7 (15,7; 26,8)	0,006	0,258
АЧТВ (29,1–35,5 сек)	35,0 (32,3; 40,3)	36,4 (32,2; 44,4)	0,169	35,2 (30,6; 51,7)	0,712	0,329
Фибриноген (0,83–3,83 г/л)	2,09 (1,70; 2,44)	3,06 (2,62; 3,54)	<0,001	3,07 (2,43; 3,81)	0,845	0,001
Фактор фон Виллебранда (50–160%)	110 (96; 156)	250 (182; 336)	<0,001	262 (196; 345)	0,897	<0,001
Тромбоциты ($150–580×10^9$/л)	370 (302,0; 447,5)	203 (137,5; 271,5)	<0,001	211 (128,5; 293,5)	0,645	<0,001

С целью определения влияния ИК на систему гемостаза мы изучили показатели панели скрининга в коагулограмме, активность фактора фон Виллебранда у пациентов группы 2 в дооперационном (точка 1), послеоперационном (точка 2) и через 72 ч после оперативного вмешательства (точка 3); **табл. 9**.

Как следует из представленных в табл. 9 данных, дооперационные (точка 1) значения представленных показателей отражали состояние нормокоагуляции, что характеризовалось нормальными значениями показателей внутреннего пути свертывания, количества тромбоцитов и активности фактора фон Виллебранда.

В послеоперационном периоде (точка 2) отмечалась гипокоагуляция, что характеризовалось значимым снижением протромбина по Квику (p <0,001), вероятно, связанным со снижением активности II, VII, IX и X факторов свертывания; отмечено значимое снижение количества тромбоцитов (p <0,001). Также наблюдалось статистически достоверное повышение концентрации фибриногена (p <0,001) и активности фактора фон Виллебранда (p <0,001) в ответ на повреждение эндотелия и развитие системного воспаления при проведении оперативного вмешательства в условиях ИК.

Через 72 ч после оперативного вмешательства сохранялась гипокоагуляция, что характеризовалось сниженным значением протромбина по Квику и статистически значимым удлинением тромбинового времени (p=0,006) в точке 3 по сравнению с точкой 2. Также повышенным оставалось значение активности фактора фон Виллебранда в точке 3. При сравнительном анализе указанных показателей с дооперационными значениями установлена тенденция к гипокоагуляции по внешнему пути свертывания: снижение протромбина по Квику (p=0,001), также уровень тромбоцитов был значимо ниже в точке 3. Следует отметить, что активность фактора фон Виллебранда значимо

повысилась (p <0,001) по сравнению с дооперационным значением и превышала референсные значения в точке 3.

С целью определения влияния ИК на систему гемостаза мы изучили активность естественных антикоагулянтов, включая антитромбин III, протеины С и S.

В **табл. 10** представлена динамика активности антитромбина III, протеинов С и S в группе 2.

Таблица 10. Динамика активности естественных антикоагулянтов: антитромбина III, протеинов С и S в группе детей тромботическими осложнениями (группа 2)

Показатель (РИ)	**1-я точка Me (Q_1; Q_3)**	**2-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*1–2**	**3-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*2–3**	***p*1–3**
Антитромбин III (72–134%)	82 (70; 94)	77 (56; 89)	0,392	95 (71; 115)	0,001	0,023
Протеин С (28–124%)	48 (40; 54)	50 (41; 63)	0,779	59 (41; 89)	0,060	0,004
Протеин S (80–116%)	61 (51; 75)	67 (48; 77)	0,864	77 (64; 103)	0,001	0,024

Как следует из представленных в табл. 10 данных, предоперационно (в точке 1) отмечалось физиологическое состояние системы естественных антикоагулянтов, что характеризовалось нормальными значениями активности антитромбина III, протеина С. Активность протеина S у детей группы 1 была ниже референсных значений, что может быть связано с возрастными особенностями системы гемостаза у детей грудного возраста.

В послеоперационном периоде (точка 2) не отмечено статистически достоверных изменений активности антитромбина III, протеинов С и S по сравнению с точкой 1.

Через 72 ч после оперативного лечения (точка 3) отмечалось значимое

повышение активности системы естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина S; p <0,001) и тенденция к увеличению активности протеина С (p=0,060) в сравнении с показателями точки 2. При сравнении активности изучаемых параметров в точках 1 и 3 отмечено достоверное повышение антитромбина III (p=0,023), протеина С (p=0,004) и протеина S (p=0,024).

Таким образом, активацию противосвертывающей системы у пациентов из группы 2 можно рассматривать как компенсаторную реакцию в ответ на оперативное вмешательство, проведенное в условиях ИК.

С целью определения влияния ИК на систему гемостаза мы изучили динамику показателей фибринолитической (плазминоген), антифибринолитической (альфа2-антиплазмин, TAFI) систем, уровень фибрин-мономера и D-димера как маркеров внутрисосудистых тромботических состояний у пациентов группы 2 (**табл. 11**).

Таблица 11. Динамика показателей фибринолитической (плазминоген), антифибринолитической (альфа2-антиплазмин, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза) систем, уровень фибрин-мономера и D-димера у пациентов с тромботическими осложнениями (группа 2)

Показатели (РИ)	**1-я точка Me (Q_1; Q_3)**	**2-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*1–2**	**3-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*2–3**	***p*1–3**
D-димер (0,11–0,42 мкг/л)	0,47 (0,27; 3,06)	0,44 (0,32; 0,72)	0,051	1,58 (0,92; 2,90)	<0,001	0,065
Плазминоген (80–120%)	59 (52; 71)	50 (35; 67)	0,004	65 (50; 85)	0,001	0,812
Альфа2-антиплазмин (80–120%)	89 (78; 100)	72 (59; 98)	0,111	102 (64; 118)	0,059	0,407
Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (55–195%)	45 (32; 61)	55 (45; 60)	0,135	70,0 (39,0; 91,0)	0,058	0,013
Фибрин-мономер (2,46–11,96 мкг/мл)	6,05 (5,00; 16,79)	6,47 (5,00; 17,57)	0,984	7,88 (5,62; 13,02)	0,790	0,799

Значения показателей, указанных в табл. 11, отражают физиологическое состояние фибринолитической системы (с продуктами деградации фибрина и ингибиторами фибринолиза). Они находились в пределах референсных значений в точке 1; немного превышала РИ концентрация D-димера; активность активируемого тромбином ингибитора фибринолиза и плазминогена в группе 2 была ниже референсных значений предоперационно (в точке 1). Сниженные значения указанных показателей могут быть связаны с возрастными особенностями фибринолитической системы у детей первого года жизни.

В точке 2 значимо снизилась активность плазминогена по сравнению с точкой 1 (p=0,004), что отражает истощение фибринолитической системы после операции. Остальные показатели, указанные в табл. 11, значимо не изменялись в точке 2.

При сравнении изучаемых показателей в точках 2 и 3 отмечено увеличение активности плазминовой системы, что сопровождалось статистически достоверным нарастанием уровней плазминогена (p=0,001) и D-димера (p <0,001) в ответ на активацию тромбообразования. При сравнении точек 1 и 3 отмечалось повышение компонента антифибринолитической системы — активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (p=0,013). Значения остальных показателей значимо не изменялись при сравнении точек 1 и 3.

3.4.2. Динамика показателей биохимического анализа крови в группе 2

Для изучения влияния ИК на развитие системного воспаления мы изучили динамику концентрации прокальцитонина, СРБ и количества лейкоцитов у пациентов группы 2 в дооперационном (точка 1), послеоперационном (точка 2) и через 72 ч после оперативного вмешательства (точка 3).

В **табл. 12** представлена динамика показателей системного воспаления у пациентов группы 2.

Таблица 12. Динамика концентрации прокальцитонина, С-реактивного белка и количества лейкоцитов у пациентов с тромботическими осложнениями (группа 2)

Параметр (РИ)	**1-я точка Me (Q_1; Q_3)**	**2-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*1–2**	**3-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*2–3**	***p*1–3**
Прокальцитонин (<0,05 нг/мл)	0,41 (0,12; 0,64)	3,27 (0,69; 13,69)	0,011	2,12 (0,39; 22,12)	0,14	0,004
С-реактивный белок (<5 мг/мл)	1,0 (1,00; 1,06)	54,70 (40,98; 70,13)	<0,001	26,50 (11,31; 51,69)	<0,001	<0,001
Лейкоциты (6–15×10^9/л)	11,38 (8,66; 14,1)	13,46 (10,39; 17,84)	0,003	11,23 (9,16; 14,17)	0,001	0,643

Как следует из представленных в табл. 12 данных, показатели системного воспаления и количество лейкоцитов до хирургического лечения (точка 1) находились в пределах референсных интервалов. Исключение составляла концентрация прокальцитонина, которая была выше РИ, что может быть связано с возрастными особенностями пациентов.

В послеоперационном периоде (точка 2) отмечалось развитие синдрома системного воспалительного ответа, что характеризовалось статистически значимым повышением концентрации прокальцитонина (p=0,011), СРБ (p <0,001) и количества лейкоцитов (p=0,001). Такие изменения развиваются в ответ на проведение оперативного вмешательства в условиях ИК, контакта клеток крови с поверхностью экстракорпорального контура.

Через 72 ч после оперативного лечения отмечалась тенденция к нормализации показателей системного воспаления и количества лейкоцитов. Достоверно снизилась концентрация СРБ (p <0,001) и количества лейкоцитов (p=0,001), однако концентрация прокальцитонина значимо не изменялась по сравнению с точкой 2. При сравнительном анализе указанных показателей с дооперационными значениями установлено, что концентрации прокальцитонина

(p=0,004), СРБ (p <0,001) значимо повысились, а количество лейкоцитов не изменилось (p=0,643) в точке 3.

Таким образом, изменения через 24 ч после хирургического вмешательства могут быть связаны с воздействием ИК, операционной травмы, приводящими к развитию синдрома системного воспалительного ответа. В точке 3 отмечается тенденция к нормализации показателей системного воспаления и количества лейкоцитов.

С целью изучения влияния ИК на системы органов и тканей мы определяли концентрацию креатинина, мочевины, активности ЛДГ, креатинкиназы, АЛТ и АСТ, концентрацию прямого и общего билирубина в сыворотке крови у пациентов группы 2 в дооперационном (точка 1), послеоперационном периодах (точка 2) и через 72 ч после оперативного вмешательства (точка 3); **табл. 13**.

Таблица 13. Динамика показателей азотемии и маркеров цитолиза у пациентов с тромботическими осложнениями (группа 2)

Параметр (РИ)	**1-я точка Me (Q_1; Q_3)**	**2-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*1–2**	**3-я точка Me (Q_1; Q_3)**	***p*2–3**	***p*1–3**
Креатинин (18–35 мкмоль/л)	25 (22; 30)	41 (33,00; 56,00)	<0,001	37 (25; 60)	0,783	<0,001
Мочевина (1,8–5,3 ммоль/л)	3,22 (2,52; 4,57)	6,64 (5,10; 9,39)	<0,001	10,70 (6,04; 16,92)	<0,001	<0,001
ЛДГ (91–225 Ед/л)	383 (339; 483)	500 (394; 639)	0,036	567 (368; 1317)	0,407	0,08
Креатинкиназа (25–140 Ед/л)	60 (58; 534)	719,5 (325,5; 961,5)	0,068	377 (50; 1585)	0,779	0,004
АЛТ (<40 Ед/л)	22,3 (18,0; 34,7)	19,0 (15,2; 29,3)	0,056	13,50 (5,50; 33,50)	0,941	0,505
АСТ (<42 Ед/л)	41,7 (35,7; 46,6)	110,4 (66,2; 174,9)	<0,001	38,9 (28,9; 95,3)	0,004	0,128
Билирубин общий (3,7–20,5 мкмоль/л)	13,9 (9,8; 24,9)	20,3 (14,6; 37,0)	0,001	12,9 (9,9; 22,5)	0,002	0,265
Билирубин прямой (<5,1 мкмоль/л)	3,85 (2,22; 5,01)	4,45 (3,39; 5,60)	0,123	3,07 (1,57; 7,19)	0,970	0,401

Как следует из представленных в табл. 13 данных, показатели азотистого обмена, маркеры цитолиза до хирургического лечения (точка 1) находились в пределах референсных интервалов. Исключение составила ЛДГ, активность которой в точке 1 была выше РИ.

В послеоперационном периоде (точка 2) отмечались лабораторные признаки острого почечного повреждения: статистически значимое повышение концентрации креатинина и мочевины (p <0,001), также отмечен синдром цитолиза, характеризующийся достоверным повышением активности ЛДГ (p=0,036), АСТ (p <0,001) и повышением общего билирубина (p=0,001) в сыворотке крови. Указанные изменения связаны с повреждением органов и тканей при проведении ИК, а также с прямым повреждением тканей вследствие хирургического вмешательства.

Через 72 ч после оперативного лечения значения показателей азотистого обмена оставались высокими: концентрация креатинина значимо не изменялась, а концентрация мочевины достоверно повысилась (p <0,001) по сравнению с точкой 2. Значения маркеров достоверно не изменялись, кроме активности АСТ (p=0,004) и общего билирубина (p=0,002), по сравнению с точкой 2. При сравнительном анализе указанных показателей с дооперационными значениями установлено, что концентрация креатинина (p <0,001), мочевины (p <0,001), креатинкиназы (p=0,004) были значимо выше в точке 3.

Таким образом, изменения в точке 2 могут быть связаны с влиянием ИК и прямым травматическим воздействием самого оперативного вмешательства. Данные факторы риска могут приводить к повреждению ряда систем органов и тканей с лабораторными признаками острого почечного повреждения и синдрома цитолиза у части пациентов. Максимальные изменения показателей происходят в точке 2 и сохраняются в точке 3.

При анализе предоперационных показателей агрегации тромбоцитов методом импедансной агрегатометрии в цельной крови на приборе Multiplate

(Verro Diagnostic, Германия) отмечено, что показатели агрегации с ристоцетином, тромбином и аденозиндифосфатом в группе 2 предоперационно были выше, однако различия между группами статистически незначимы (p >0,05); **табл. 14**.

Таблица 14. Показатели агрегации тромбоцитов в исследуемых группах

Показатель	**Группа 1** **Me (Q_1; Q_3)**	**Группа 2** **Me (Q_1; Q_3)**	***p***
Ристоцетин	3 (1; 6)	5 (1; 8)	0,237
Тромбин	57 (46; 74)	66 (47; 78)	0,593
Аденозиндифосфат	41 (30; 58)	46 (34; 64)	0,265

3.5. Генетические исследования

Исследуемым пациентам был проведен ряд тестов для выявления протромботических полиморфизмов.

Таблица 15. Распределение исследованных полиморфизмов генов в группах 1 и 2

Вид полиморфизма	**Группа 1**		**Группа 2**		***p***
	абс. ч.	**%**	**абс. ч.**	**%**	
F2 G/A	1	1,6	3	9,7	0,193
F5 G/A	4	6,3	1	3,1	0,871
ITGB3 T/C	20	30,8	12	37,7	0,665
ITGB3 C/C	2	3,1	1	3,1	1,0
PAI-1 4G/4G	29	42,6	12	37,5	0,787
PAI 5G/4G	30	44,8	16	48,5	0,891

Было проведено молекулярно-генетическо исследование методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с определением полиморфизмов следующих генов: ген *F2* — протромбин (полиморфизм — 20210 G>A), ген *F5* — коагуляционный фактор 5 (полиморфизм — 1691 G>A, мутация Лейдена), ген *ITGB3* (*GPIIIA*) — рецепторный гликопротеин IIIa (GpIIIa), ген PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена типа I (полиморфизм — 675 5G>4G); **табл. 15**.

При проведении молекулярно-генетического исследования не выявлено статистически значимых различий между группами 1 и 2 по указанным в табл. 15 полиморфизмам.

У 27 пациентов выявлены следующие мутации:

1) методом секвенирования нового поколения на базе платформы Ion S5 были исследованы таргетные области генов, включенных в панель Cardiovascular (IRN 08247455001), выявлен нуклеотидный вариант g.119168156 C>T в гетерозиготном состоянии в гене CBL и нуклеотидный вариант g.38592077 C>T в гетерозиготном состоянии в гене SCN5A;

2) методом прямого автоматического секвенирования выявлена мутация g.140130522 G>A и мутация g.140130653 A>T в гетерозиготном состоянии в гене CD96 и нуклеотидная замена g.58109134 G>C в гетерозиготном состоянии в гене FLNB;

3) методом прямого автоматического секвенирования выявлена нуклеотидная замена g.29581121 C>T в гетерозиготном состоянии в гене GABBR1, нуклеотидная замена g.128491542 A>G в гетерозиготном состоянии в гене FLNC и нуклеотидная замена g.49104225 T>C в гемизиготном состоянии в гене CCDC22;

4) методом MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) выявлена делеция в гетерозиготном состоянии в хромосомной области 22q11.21;

5) с использованием микроматриц высокой плотности проведен молекулярно-цитогенеический анализ геномной ДНК, выделенной из цельной крови пациента. Обнаружена дупликация в хромосомной области 10q11.22 размером 855 тыс. пар нуклеотидов.

6) методом прямого автоматического секвенирования выявлена мутация g.112888166 A>G в гетерозиготном состоянии в гене PTPN11;

7) нуклеотидный вариант g.61693794_61693795insA в гетерозиготном состоянии в гене CHD7;

8) методом прямого автоматического секвенирования выявлен нуклеотидный вариант g.10658689_10658692del в гетерозиготном состоянии в гене JAG1;

9) у 17 пациентов — синдром Дауна;

10) у 1 — синдром Нунан;

11) у 1 — делеция длинного плеча хромосомы 18.

3.6. Сравнительная характеристика лабораторных показателей исследуемых групп

3.6.1. Сравнительная характеристика показателей коагулограммы между группами 1 и 2

С целью изучения различий между группами 1 и 2 мы исследовали скрининговые показатели коагулограммы и активность фактора фон Виллебрнада предоперационно (точка 1), в послеоперационном периоде (точка 2) и через 72 ч после оперативного вмешательства (точка 3).

В **табл. 16** представлена динамика скрининговых показателей коагулограммы у пациентов групп 1 и 2 и их сравнение между группами.

Таблица 16. Сравнительная характеристика показателей панели тестов

скрининга коагулограммы у детей группы 1 и 2 в трех точках

Показатель (РИ)	**Номер точки**	**Группа 1 Me (Q_1; Q_3)**	**Группа 2 Me (Q_1; Q_3)**	***p***
Протромбин по Квику (70–120%)	1	85 (76; 95)	80 (69; 94)	0,115
	2	75 (65; 81)	64 (57; 77)	0,015
	3	92 (76; 105)	69 (38; 80)	<0,001
Тромбиновое время (14–21 сек)	1	17,05 (16,10; 18,40)	16,95 (16,2; 17,9)	0,927
	2	16,2 (15,0; 18,6)	16,6 (15,6; 18,9)	0,814
	3	15,9 (14,9; 17,3)	17,7 (15,7; 26,8)	0,012
Активированное частичное тромбопластиновое время (29,1–35,5 сек)	1	35,2 (32,3; 38,6)	35,0 (32,3; 40,3)	0,676
	2	34,9 (31,5; 39,6)	36,4 (32,2; 44,4)	0,186
	3	32,2 (28,7; 35,8)	35,2 (30,6; 51,7)	0,003
Фибриноген (0,83–3,83 г/л)	1	2,17 (1,78; 2,66)	2,09 (1,70; 2,44)	0,256
	2	3,29 (2,89; 3,82)	3,06 (2,62; 3,54)	0,088
	3	3,51 (2,77; 4,09)	3,07 (2,43; 3,81)	0,020
Фактор фон Виллебранда (50–160%)	1	98 (76; 116)	110 (96; 156)	0,039
	2	212 (169; 259)	250 (182; 336)	0,012
	3	155 (130; 210)	262 (196; 345)	0,007
Тромбоциты ($150–580\times10^9$/л)	1	363,0 (303,0; 427,0)	370 (302,0; 447,5)	0,705
	2	218,5 (172,25; 277;5)	203 (137,5; 271,5)	0,120
	3	239 (181,0; 305,0)	211 (128,5; 293,5)	0,087

Как следует из данных, представленных в табл. 16, значения показателей внешнего и внутреннего пути плазменного звена гемостаза и количество тромбоцитов до хирургического лечения (точка 1) не имели статистически значимых различий между группами. Активность фактора фон Виллебранда в группе 2 была достоверно выше в предоперационном периоде (p=0,039).

В послеоперационном периоде (точка 2) гипокоагуляция, обусловленная потреблением факторов свертывания крови, была более выражена в группе 2, что характеризовалось следующими статистическими значимыми различиями: более низким уровнем протромбина по Квику (p=0,015) по сравнению с группой 1. Кроме того, лабораторные признаки эндотелиальной дисфункции были более выражены в группе 2, что сопровождалось значимым повышением

активности фактора фон Виллебранда через 24 ч после оперативного вмешательства в сравнении с аналогичным показателем группы 1 (p=0,012).

Через 72 ч после оперативного лечения (точка 3) отмечались более выраженные изменения показателей внешнего и внутреннего пути плазменного звена гемостаза у детей группы 2 по сравнению с группой 1, что характеризовалось более низкими показателями протромбина по Квику (p <0,001), удлиненным АЧТВ (p=0,003), пониженной концентрацией фибриногена (p=0,02). Кроме того, в точке 3 отмечены более выраженные изменения в динамике маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов группы 2, что характеризовалось более высокой активностью фактора фон Виллебранда (p=0,001); **рис. 5–8**.

Примечание. Здесь, на рис. 5-8 и на рис. 6–19: синим цветом обозначены параметры активности показателя в точке 1, красным — в точке 2, зеленым — в точке 3.

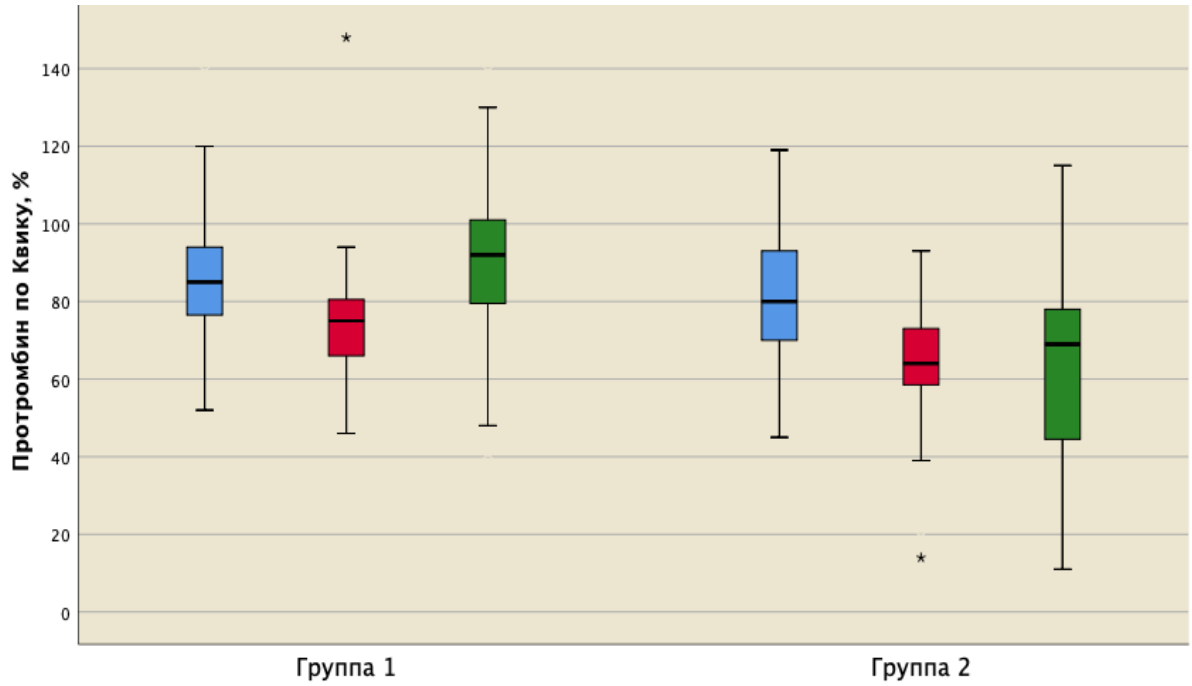


Рис. 5. Сравнительная характеристика протромбина по Квику у пациентов исследуемых групп

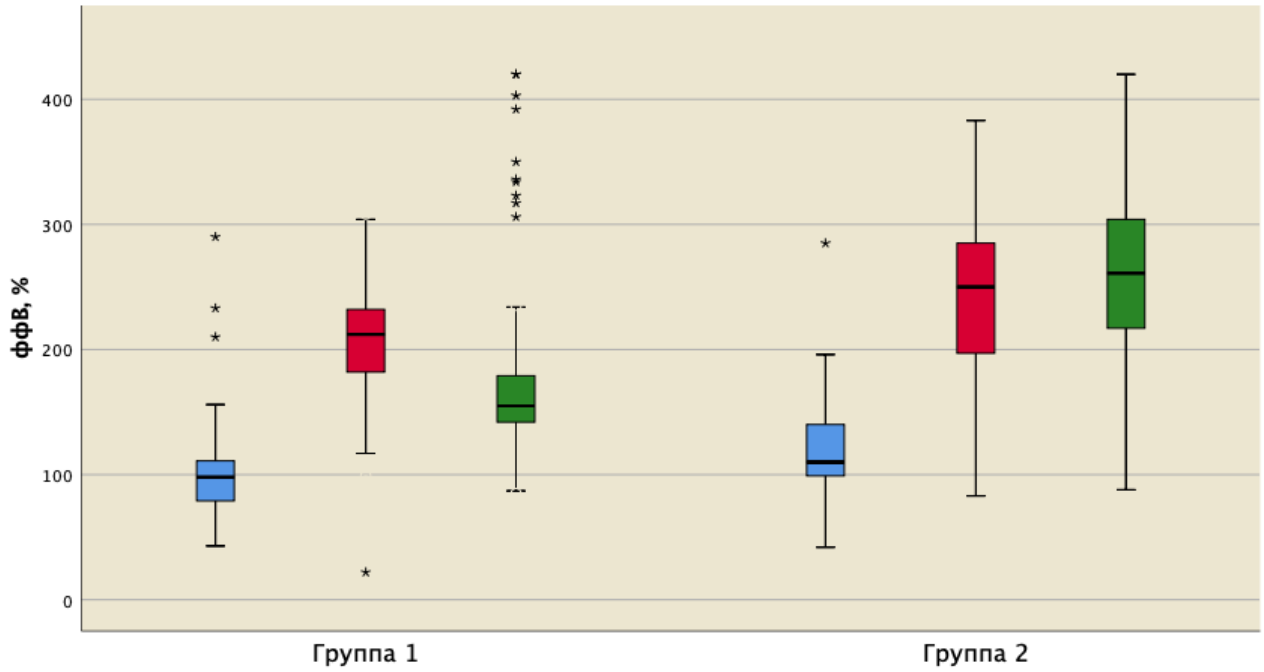


Рис. 6. Сравнительная характеристика активности фактора фон Виллебранда в исследуемых группах

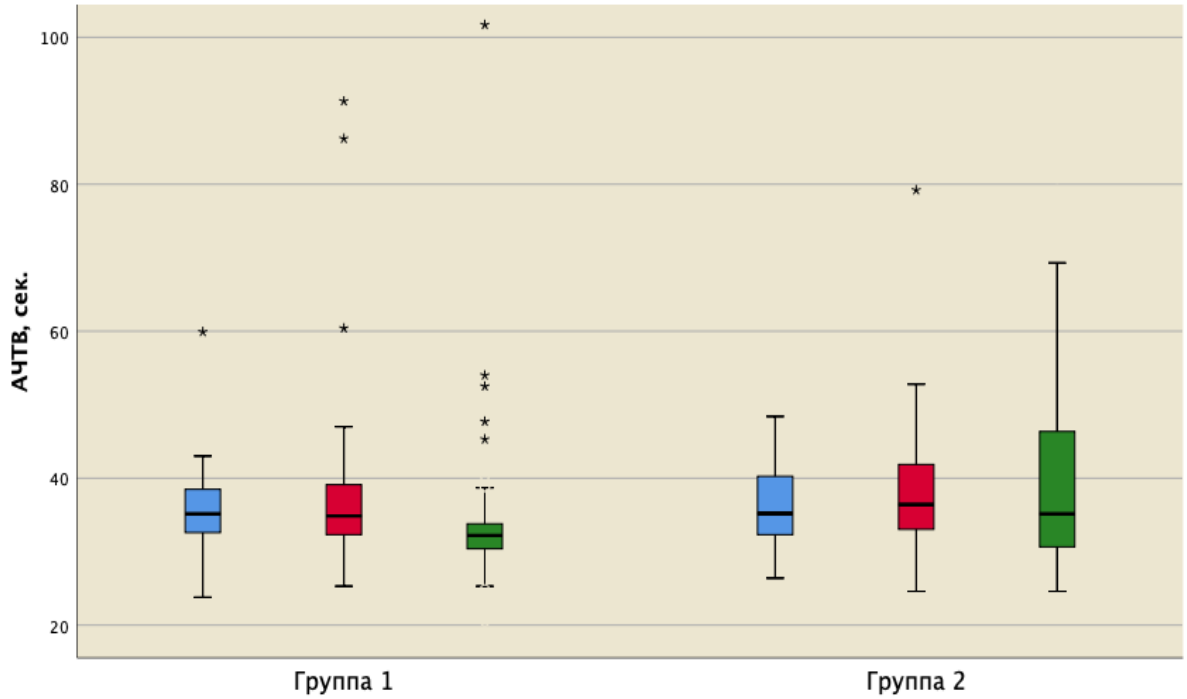


Рис. 7. Сравнительная характеристика активированного частичного тромбопластинового времени у пациентов исследуемых групп

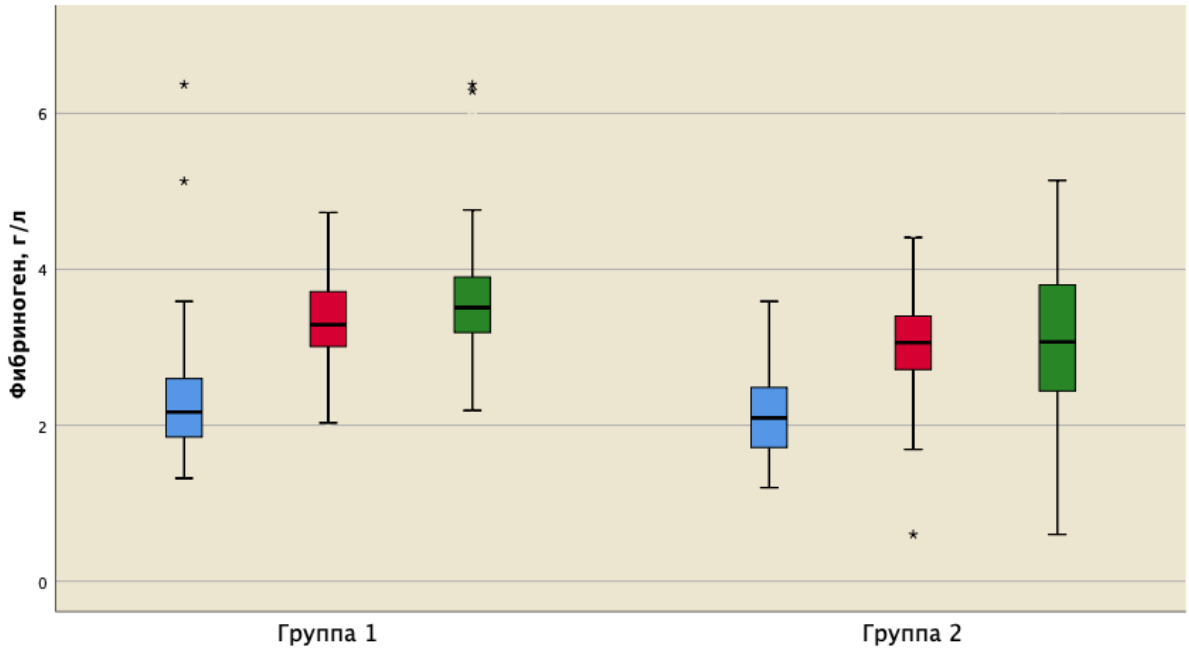


Рис. 8. Сравнительная характеристика концентрации фибриногена у пациентов исследуемых групп

С целью изучения различий в динамике активности естественных антикоагулянтов у пациентов групп 1 и 2 мы провели сравнительный анализ активности антитромбина III, протеинов С и S в точках 1–3 (**табл. 17**).

Таблица 17. Сравнительная характеристика активности антитромбина III, протеинов С и S у пациентов исследуемых групп в трех точках

Показатель (РИ)	**Номер точки**	**Группа 1 Me (Q_1; Q_3)**	**Группа 2 Me (Q_1; Q_3)**	***p***
Антитромбин III (72–134%)	1	83 (73; 102)	82 (70; 94)	0,227
	2	87 (77; 104)	77 (56; 89)	0,003
	3	101 (80; 119)	95 (71; 115)	0,203
Протеин С (28–124%)	1	53 (43; 65)	48 (40; 54)	0,031
	2	58 (45; 70)	50 (41; 63)	0,067
	3	70 (56; 85)	59 (41; 89)	0,013
Протеин S (80–116%)	1	66 (59; 78)	61 (51; 75)	0,157
	2	65 (55; 80)	67 (48; 77)	0,351
	3	88 (73; 101)	77 (64; 103)	0,031

Как следует из представленных в табл. 17 данных, активность протеина С до хирургического лечения (точка 1) в группе 2 была достоверно ниже, чем в группе 1 (p=0,031). Активность антитромбина III и протеина S не имела достоверных различий между группами.

В послеоперационном периоде (точка 2) активность антитромбина III была статистически значимо ниже в группе 2 по сравнению с группой 1 (p=0,003). Различия между остальными показателями являлись незначимыми.

Через 72 ч после оперативного лечения (точка 3) активность протеинов С (p=0,013) и S (p=0,031) в группе 2 была достоверно ниже, чем в группе 1.

Таким образом, в группе наблюдения пациентов с тромботическими осложнениями (группа 2) по сравнению с группой без тромботических осложнений (группа 1) отмечались более низкая исходная активность естественных антикоагулянтов и более выраженное истощение компонентов противосвертывающей системы, что характеризовалось снижением активности хотя бы одного из естественных антикоагулянтов, представленных в табл. 17, в группе 2 в каждой из трех точек исследования (**рис. 9–11**).

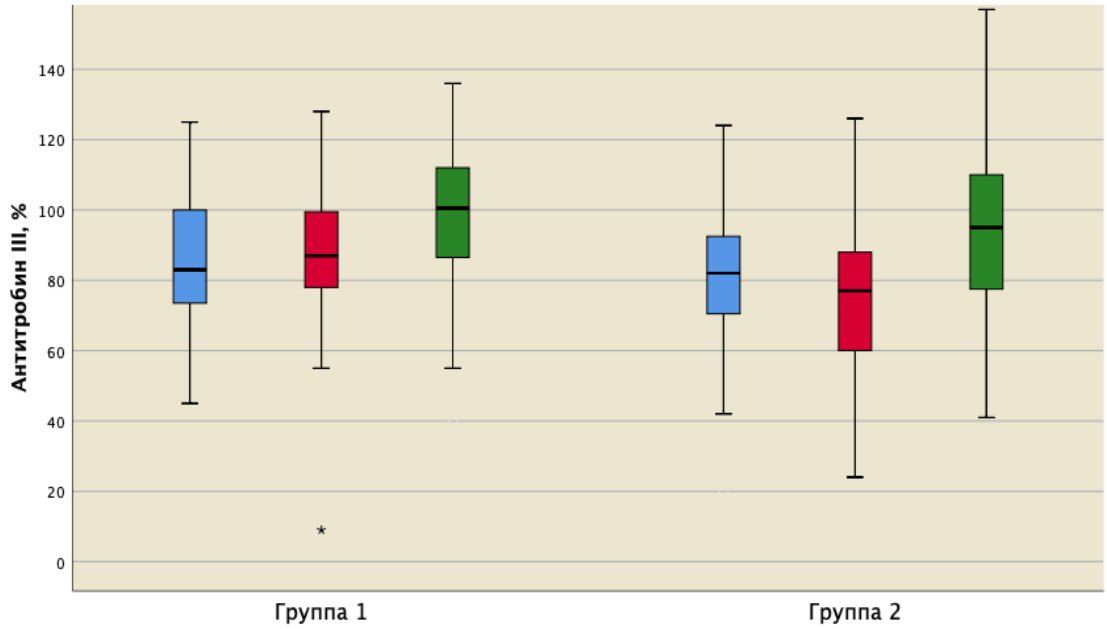


Рис. 9. Сравнительная характеристика активности антитромбина III у пациентов исследуемых групп

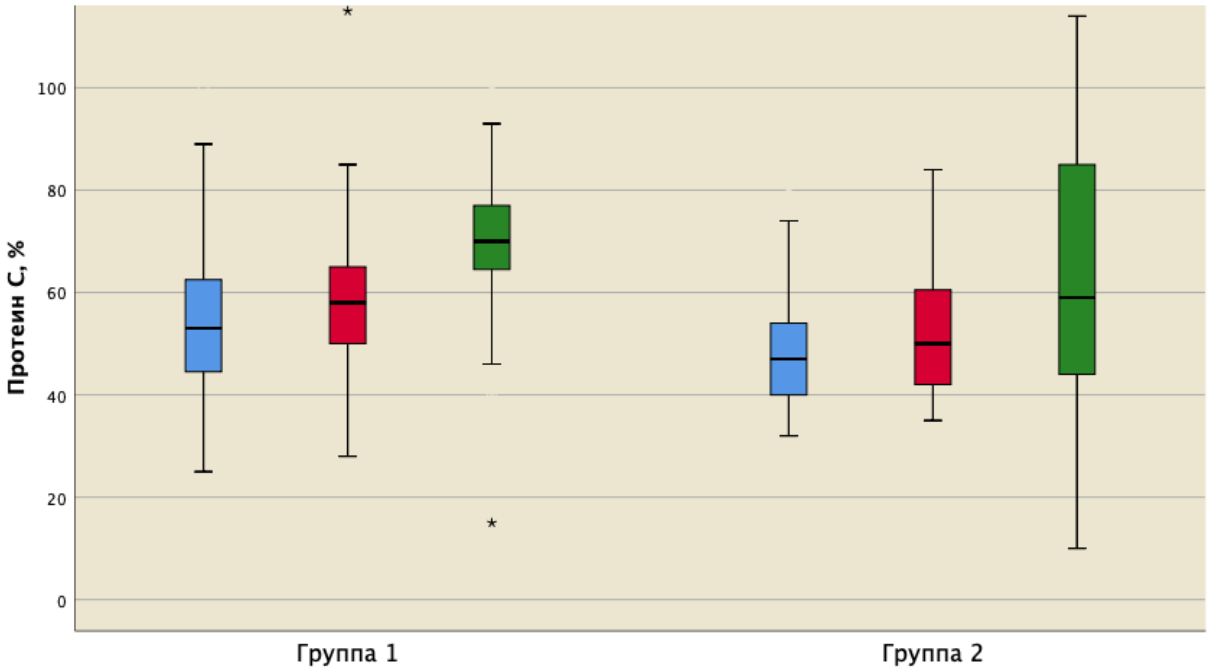


Рис. 10. Сравнительная характеристика активности протеина С у пациентов исследуемых групп

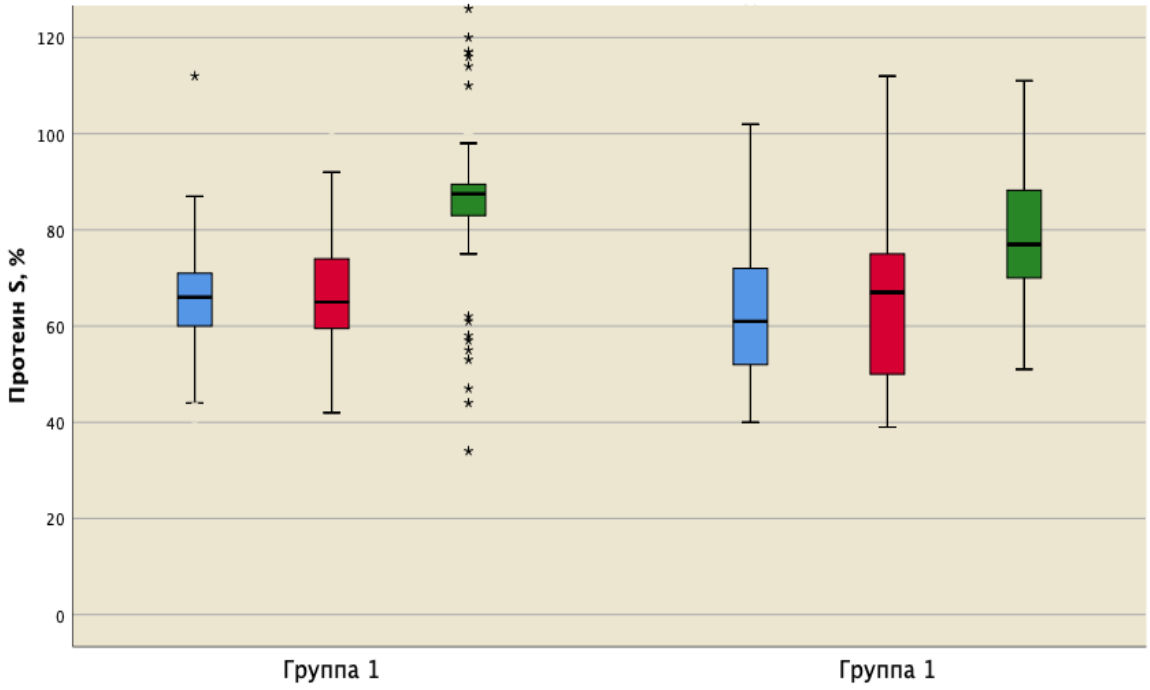


Рис. 11. Сравнительная характеристика активности протеина S у пациентов исследуемых групп

С целью изучения различий в динамике показателей фибринолитической

системы у пациентов групп 1 и 2 мы провели сравнительный анализ активности плазминогена, антифибринолитической системы (альфа2-антиплазмин, TAFI), уровней фибрин-мономера и D-димера в точках 1–3 (**табл. 18**).

Таблица 18. Сравнительный анализ показателей фибринолитической (плазминоген), антифибринолитической (альфа2-антиплазмин, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза) систем, уровня фибрин-мономера и D-димера у пациентов исследуемых групп в трех точках

Показатель (РИ)	**Номер точки**	**Группа 1 Me (Q_1; Q_3)**	**Группа 2 Me (Q_1; Q_3)**	***p***
D-димер (0,11–0,42 мкг/л)	1	0,30 (0,27; 0,43)	0,47 (0,27; 3,06)	0,027
	2	0,41 (0,28; 0,67)	0,44 (0,32; 0,72)	0,207
	3	2,25 (1,20; 3,31)	1,58 (0,92; 2,90)	0,009
Плазминоген (80–120%)	1	67 (57; 76)	59 (52; 71)	0,016
	2	59 (50; 71)	51 (35; 67)	0,030
	3	83 (63; 93)	65 (50; 85)	0,011
Альфа2-антиплазмин (80–120%)	1	90 (69; 103)	89 (78; 100)	0,946
	2	87 (74; 104)	72 (59; 98)	0,034
	3	104 (77; 119)	102 (64; 118)	0,340
Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (55–195%)	1	44 (35; 51)	45 (32; 61)	0,900
	2	55 (45; 69)	54 (45; 60)	0,574
	3	70,5 (48,5; 93,5)	70,0 (39,0; 91,0)	0,849
Фибрин-мономер (2,46–11,96 мкг/мл)	1	7,28 (5,0; 13,61)	7,95 (5,0; 27,21)	0,984
	2	7,25 (5,0; 36,07)	6,47 (5,00; 17,57)	0,948
	3	8,79 (6,25; 27,65)	7,88 (5,62; 13,02)	0,323

Согласно данным, представленным в табл. 18, предоперационно у пациентов группы 2 значимо выше была концентрация продукта деградации фибрина D-димера (p=0,027) и, соответственно, более низкая активность плазминогена (p=0,016), вероятно, обусловленная его потреблением.

Через 24 ч после оперативного вмешательства сохранялась аналогичная ситуация, активность плазминогена и альфа2-антиплазмина были значимо ниже в группе 2 (p=0,03 и p=0,034 соответственно), что обусловлено более выраженным потреблением указанных показателей в группе 2.

При сравнении групп пациентов в точке 3 выявлено, что концентрация D-димера была достоверно выше в группе 1 (p=0,009), также значимо выше в группе 1 была активность плазминогена (p=0,011).

Таким образом, у детей с тромботическими осложнениями (группа 2) по сравнению с детьми из группы 1 отмечено угнетение активности противосвертывающей системы, что характеризовалось снижением активности плазминогена во всех трех точках исследования и альфа2-антиплазмина в точке 2 (**рис. 12, 13**).

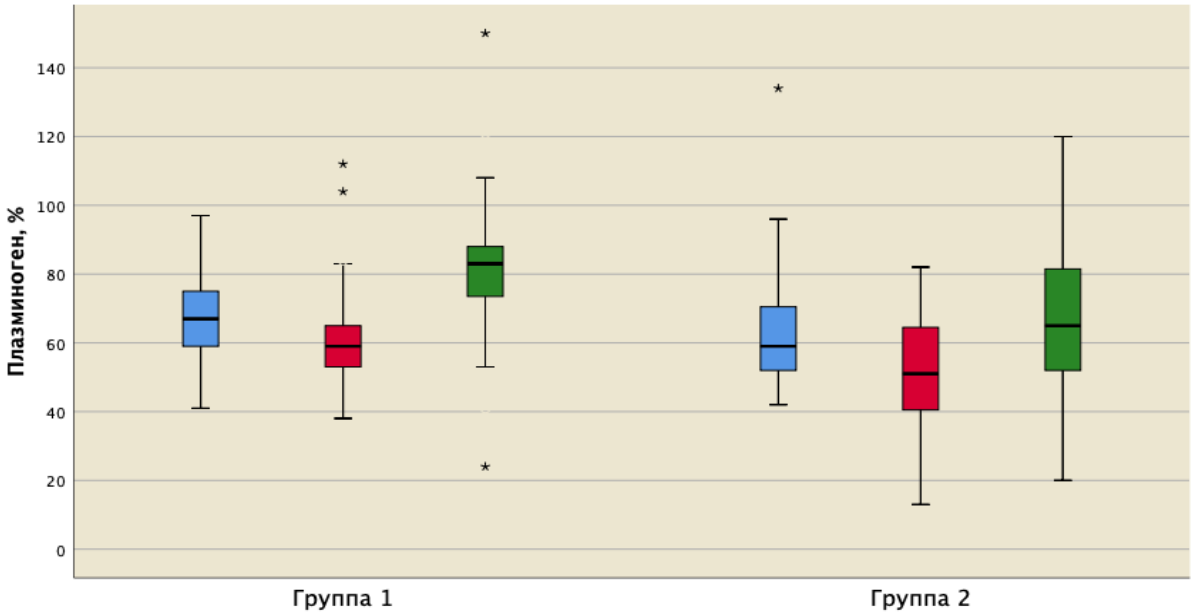


Рис. 12. Сравнительная характеристика активности плазминогена у пациентов исследуемых групп

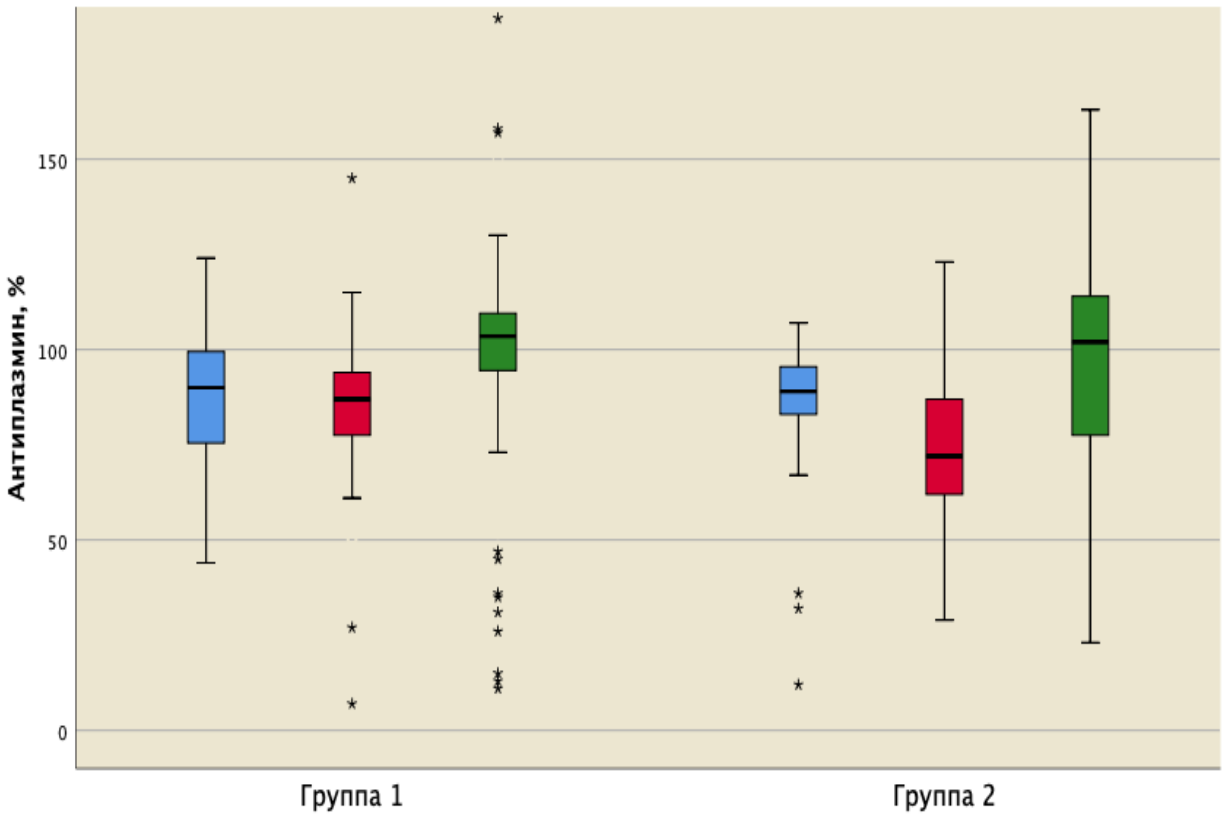


Рис. 13. Сравнительная характеристика активности антиплазмина у пациентов исследуемых групп

3.6.2. Сравнительная характеристика показателей биохимического анализа крови между группами 1 и 2

С целью изучения различий в динамике маркеров воспаления нами был проведен сравнительный анализ концентрации прокальцитонина, С-реактивного белк и количества лейкоцитов между пациентами группы 1 и 2 в трех точках наблюдения (**табл. 19**).

Таблица 19. Сравнительная характеристика динамики прокальцитонина, С-реактивного белка и количества лейкоцитов между пациентами исследуемых групп

Показатель (РИ)	**Номер точки**	**Группа 1** **Me (Q_1; Q_3)**	**Группа 2** **Me (Q_1; Q_3)**	***p***
Прокальцитонин (<0,05 нг/мл)	1	0,15 (0,05; 0,50)	0,41 (0,12; 0,64)	0,046
	2	2,12 (0,66; 5,71)	3,27 (0,69; 13,69)	0,233
	3	0,50 (0,27; 1,54)	2,12 (0,39; 22,12)	0,001
С-реактивный белок (<5 мг/мл)	1	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,00; 1,06)	0,117
	2	53,02 (35,94; 67,95)	54,70 (40,98; 70,13)	0,41
	3	14,29 (7,53; 28,0)	26,50 (11,31; 51,69)	0,013
Лейкоциты ($6–15×10^9$/л)	1	10,25 (8,12; 11,85)	11,38 (8,66; 14,1)	0,055
	2	14,81 (12,08; 16,96)	13,46 (10,39; 17,84)	0,636
	3	11,15 (8,53; 13,56)	11,23 (9,16; 14,17)	0,637

При проведении сравнительного анализа маркеров воспаления и количества лейкоцитов в точке 1 установлено, что концентрация прокальцитонина была значимо выше у пациентов из группы 2 (p=0,046). В точке 2 не отмечено значимых различий уровней маркеров воспаления.

При сравнительном анализе указанных показателей в точке 3 выявлено, что у пациентов из группы 2 концентрация прокальцитонина (p=0,001) и СРБ (p=0,013) была существенно выше по сравнению с группой 1.

Таким образом, пациенты группы 2 имели более выраженные лабораторные маркеры системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде, что характеризовалось более высокими уровнями прокальцитонина и СРБ в точке 3 (**рис. 14, 15**).

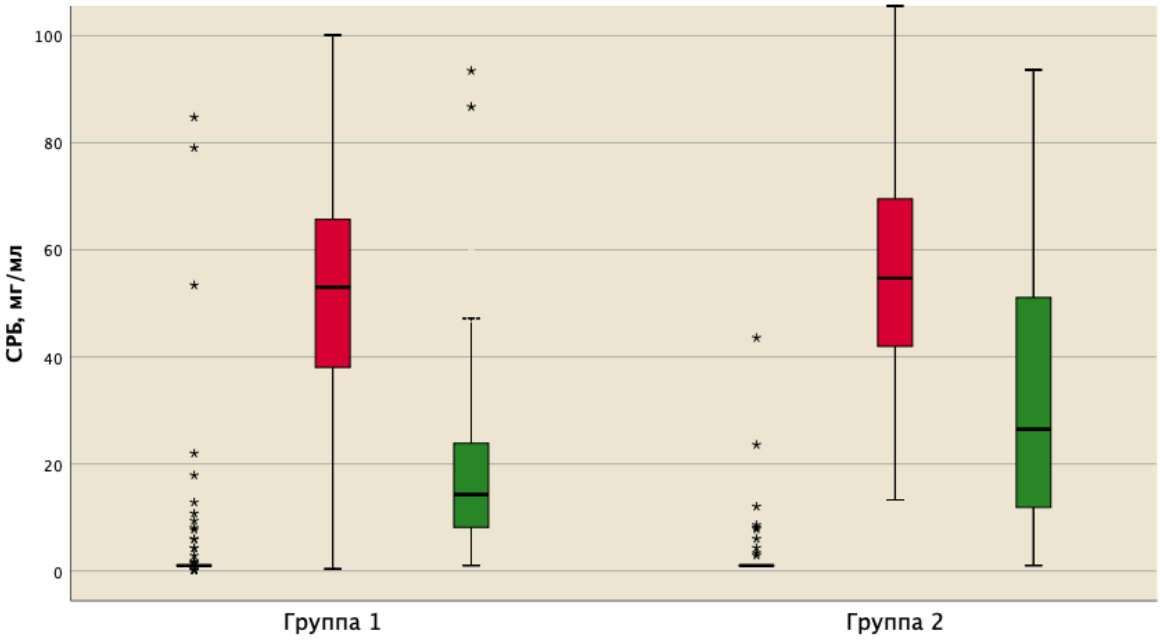


Рис. 14. Сравнительная характеристика концентрации С-реактивного белка у пациентов исследуемых групп

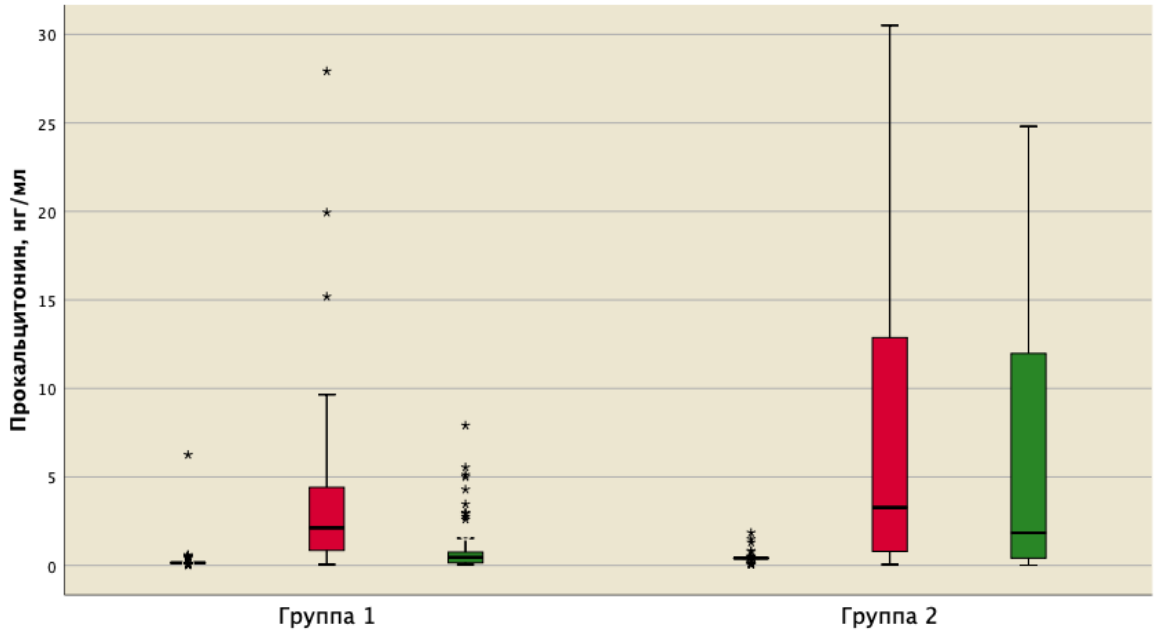


Рис. 15. Сравнительная характеристика концентрации прокальцитонина у пациентов исследуемых групп

С целью изучения различий влияния ИК на системы органов и ткани в группе пациентов 1 и 2 мы провели сравнительную характеристику концентрации креатинина, мочевины, активности ЛДГ, креатинкиназы, АЛТ и

АСТ, концентрации прямого и общего билирубина в сыворотке крови в дооперационном (точка 1), послеоперационном (точка 2) периодах и через 72 ч после оперативного вмешательства (точка 3); **табл. 20**.

Таблица 20. Сравнительная характеристика показателей азотистого обмена и маркеров цитолиза в исследуемых группах

Показатель (РИ)	**Номер точки**	**Группа 1 Me (Q_1; Q_3)**	**Группа 2 Me (Q_1; Q_3)**	***p***
Креатинин (18–35 мкмоль/л)	1	23 (20; 28)	25 (22; 30)	0,08
	2	34 (30,0; 41,0)	41(33,0; 56,0)	0,004
	3	25 (21; 29)	37 (25; 60)	<0,001
Мочевина (1,8–5,3 ммоль/л)	1	3,40 (2,51; 4,82)	3,22 (2,52; 4,57)	0,569
	2	6,90 (5,84; 8,29)	6,64 (5,10; 9,39)	0,879
	3	5,85 (4,35; 8,99)	10,70 (6,04; 16,92)	<0,001
ЛДГ (91–225 Ед/л)	1	245 (217; 281)	383 (339; 483)	0,011
	2	468 (377; 534)	500 (394; 639)	0,161
	3	560 (389; 586)	567 (368; 1317)	0,357
Креатинкиназа (25–140 Ед/л)	1	80 (49; 119)	60 (58; 534)	0,636
	2	678,0 (402,0; 1117,0)	719,5 (325,5; 961,5)	0,9
	3	228 (68; 335)	377 (50; 1585)	0,771
АЛТ (<40 Ед/л)	1	23,6 (17,8;29,9)	22,3 (18,0;34,7)	0,939
	2	19,7 (14,9;25,2)	19,0 (15,2;29,3)	0,854
	3	14,40 (8,90;23,95)	13,50 (5,50;33,50)	0,913
АСТ (<42 Ед/л)	1	42,3 (35,2;49,7)	41,7 (35,7;46,6)	0,604
	2	101,5 (71,6;133,4)	110,4 (66,2;174,9)	0,449
	3	41,0 (31,2;54,2)	38,9 (28,9;95,3)	0,922
Билирубин общий (3,7–20,5 мкмоль/л)	1	9,4 (6,9;13,4)	13,9 (9,8;24,9)	0,002
	2	17,0 (13,3;25,8)	20,3 (14,6;37,0)	0,06
	3	10,8 (8,7;13,6)	12,9 (9,9;22,5)	0,013
Билирубин прямой (<5,1 мкмоль/л)	1	1,98 (1,08;3,12)	3,85 (2,22;5,01)	0,042
	2	4,02 (2,71;4,85)	4,45 (3,39;5,60)	0,109
	3	2,47 (1,69;2,83)	3,07 (1,57;7,19)	0,17

При проведении сравнительного анализа показателей азотистого обмена и маркеров цитолиза в точке 1 установлено, что активность ЛДГ (p=0,011), а также концентрация прямого (p=0,002) и общего (p=0,042) билирубина была выше в группе 2.

Через 24 ч после оперативного вмешательства концентрация креатинина была достоверно выше у пациентов из группы 2 (p=0,004). При сравнении остальных показателей, указанных в табл. 20, статистически значимых различий между группами не выявлено.

При сравнительном анализе показателей обнаружено, что через 72 ч после оперативного вмешательства концентрация креатинина и мочевины была достоверно выше у пациентов из группы 2 (p <0,001). У пациентов группы 2 также достоверно выше была концентрация прямого билирубина (p=0,013) по сравнению с пациентами группы 1. Таким образом, пациенты группы 2 имели более выраженные изменения лабораторных маркеров цитолиза, что характеризовалось достоверно более высоким уровнем ЛДГ предоперационно. В точках 2 и 3 у пациентов группы 2 отмечены более выраженные нарушения азотистого и билирубинового обмена (**рис. 16–19**).

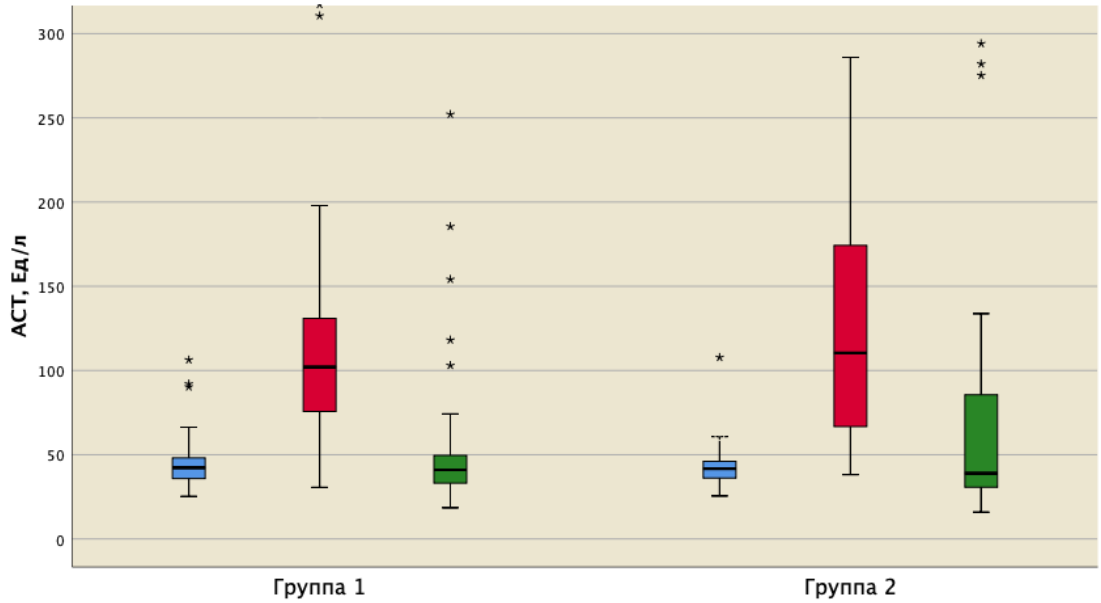


Рис. 16. Сравнительная характеристика активности аспартатаминотрансферазы у пациентов исследуемых групп

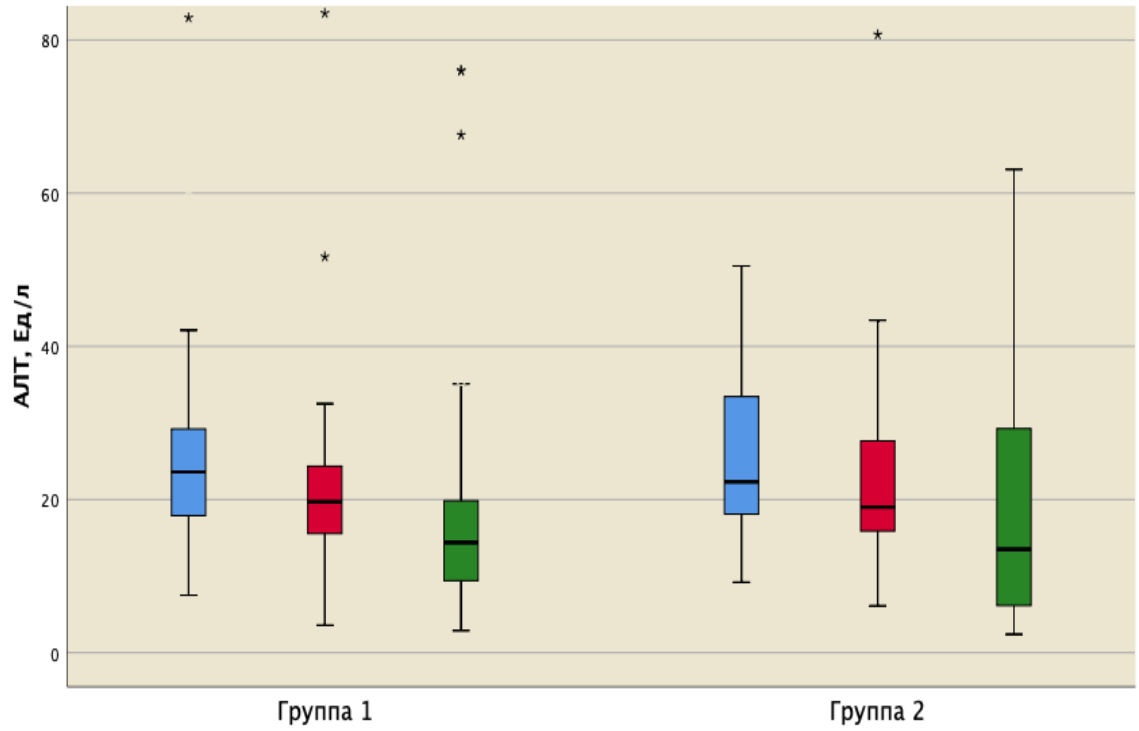


Рис. 17. Сравнительная характеристика активности аланинаминотрасферазы у пациентов исследуемых групп

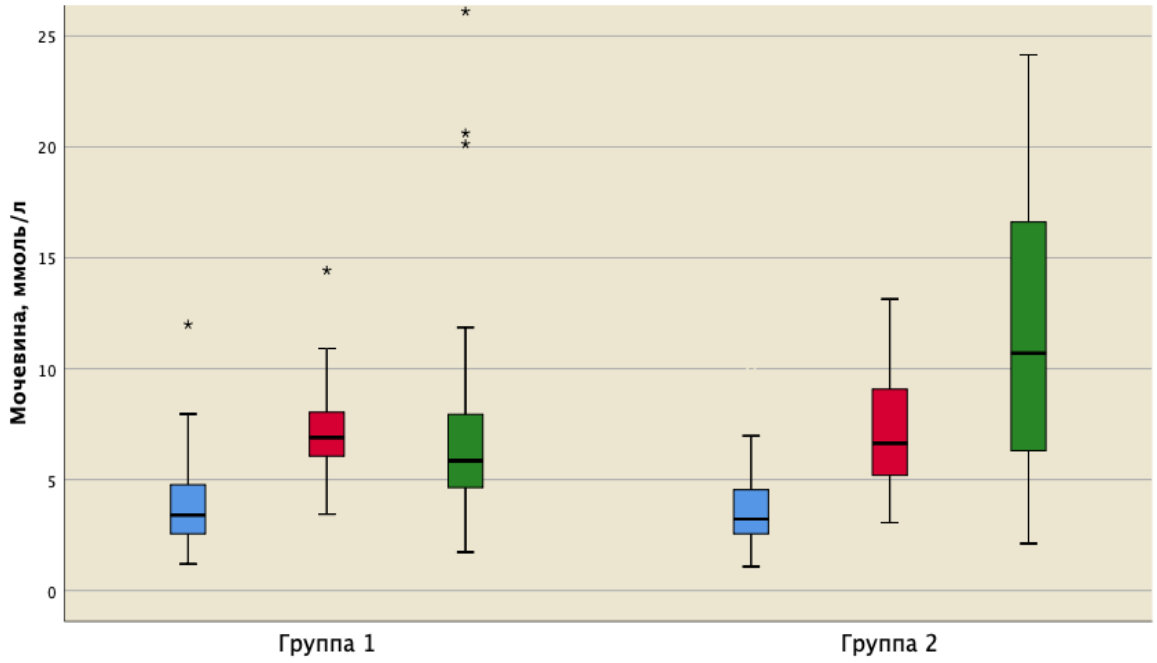


Рис. 18. Сравнительная характеристика уровня мочевины у пациентов исследуемых групп

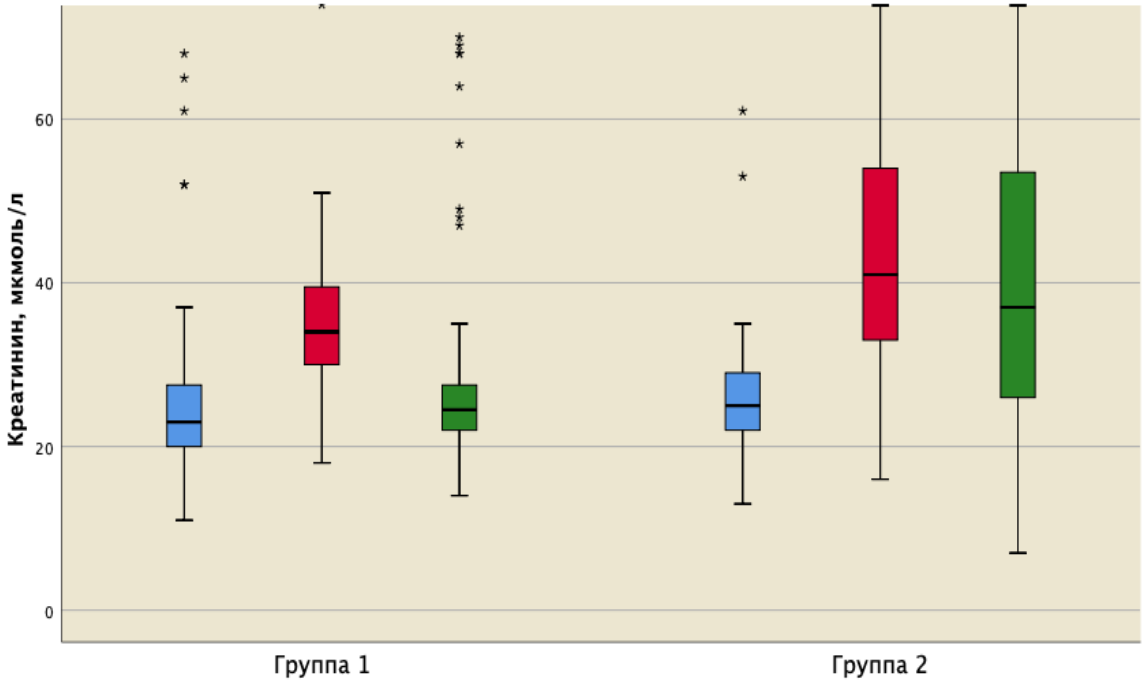


Рис. 19. Сравнительная характеристика уровня креатинина у пациентов исследуемых групп

ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Нами проведен анализ развития тромботических осложнений в зависимости от ряда факторов.

1) Клинические факторы: возраст на момент операции (мес), длительность общей анестезии (мин), длительность операции (мин), время пережатия аорты (мин), длительность искусственного кровообращения (мин), масса на момент операции (г), длина тела на момент операции (см), гестационный возраст (нед.), масса при рождении (г), длина тела при рождении (см), пол, категория по RACHS-1.
2) Показатели коагулограммы: протромбин по Квику (%), тромбиновое время (сек), АЧТВ (сек), фибриноген (г/л), антитромбин III (%), D-димер (мкг/мл), фактор фон Виллебранда (%), плазминоген (%), протеин С (%), протеин S (%), альфа2-антиплазмин (%), TAFI (%), фибрин-мономер (мкг/мл).
3) Показатели биохимического анализа крови: прокальцитонин (нг/мл), СРБ (мг/мл), креатинин (мкмоль/л), мочевина (ммоль/л), ЛДГ (Ед/л), креатинкиназа (Ед/л), АЛТ (Ед/л), АСТ (Ед/л), билирубин общий (мкмоль/л), билирубин прямой (мкмоль/л).
4) Показатели агрегации тромбоцитов со следующими индукторами: ристоцитином, тромбином, аденозиндифосфатом.
5) Показатели общего анализа крови: определение количества гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов.
6) Данные молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов.

4.1. Предоперационные предикторы развития тромботических осложнений

В **табл. 21** представлены предоперационные предикторы тромботических осложнений, выявленные в результате проведения однофакторного логистического регрессионного анализа.

Таблица 21. Предоперационные предикторы тромботических осложнений, результаты однофакторного бинарного логистического регрессионного анализа

Показатель	**ОШ**	**95% ДИ**	***p***
Возраст на момент операции, мес	1,2	0,74–0,94	0,004
Категория RACHS-1	1,84	1,13–2,99	0,013
Протромбин по Квику в точке 1, %	1,03	0,953–1,0	0,049
Фактор фон Виллебранда в точке 1, %	1,01	1,003–1,02	0,011
Активность протеина С в точке 1, %	1,03	0,95–0,99	0,018
Лактатдегидрогеназа в точке 1, %	1,04	1,03–1,05	<0,001
Билирубин общий в точке 1, мкмоль/л	1,01	1,0–1,02	0,042
Лейкоциты в точке 1, $\times 10^9$/л	1,14	1,03–1,26	0,015
Масса на момент операции, кг	1,85	0,39–0,73	<0,001
Длина тела на момент операции, см	1,15	0,82–0,93	<0,001

Как следует из данных, представленных в табл. 21, увеличение категории по RACHS-1, увеличение активности фактора фон Виллебранда, ЛДГ, концентрации общего билирубина, а также уменьшении возраста пациентов, массы, длины тела на момент операции, протромбина по Квику, активности протеина С в точке 1 сопровождается статистически достоверным повышением

риска развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде у детей с ВПС, прооперированных в условиях ИК.

4.2. Послеоперационные предикторы развития тромботических осложнений

В **табл. 22** представлены послеоперационные предикторы тромботических осложнений, выявленные при анализе клинических и лабораторных показателей в точке 2.

Таблица 22. Послеоперационные предикторы тромботических осложнений, результаты однофакторного бинарного логистического регрессионного анализа

Показатель	**ОШ**	**95% ДИ**	***p***
Длительность анестезии, мин	1,01	1,003–1,014	0,004
Длительность операции, мин	1,01	1,002–1,015	0,006
Время пережатия аорты, мин	1,03	1,01–1,04	0,001
Длительность искусственного кровообращения, мин	1,01	1,004–1,023	0,006
Протромбин по Квику в точке 2, %	1,04	0,938–0,986	0,002
Фибриноген в точке 2, г/л	1,675	0,385–0,927	0,022
Антитромбин III в точке 2, %	1,02	0,956–0,99	0,002
Фактор фон Виллебранда в точке 2, %	1,01	1,004–1,016	0,001
Плазминоген в точке 2, %	1,036	0,942–0,989	0,005
Антиплазмин в точке 2, %	1,02	0,963–0,994	0,006
Прокальцитонин в точке 2, нг/мл	1,028	1,001–1,055	0,041
Креатинин в точке 2, мкмоль/л	1,048	1,02–1,077	0,001
Лактатдегидрогеназа в точке 2, %	1,003	1,001–1,006	0,007
Прямой билирубин в точке 2, мкмоль/л	1,17	1,012–1,352	0,034

Как следует из данных табл. 22, увеличение длительность анестезии, операции, ИК, время пережатия аорты, повышение активности фактора фон Виллебранда, ЛДГ, уровней прокальцитонина, креатинина и прямого билирубина, а также снижение протромбина по Квику, уровня фибриногена, активности антитромбина III, плазминогена, антиплазмина в точке 2 сопровождается статистически достоверным повышением риска развития тромботических осложнений.

4.3. Модели прогнозирования тромботических осложнений

4.3.1. Модель прогнозирования тромботических осложнений, основанная на предоперационных показателях

При анализе вероятности развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде у детей в зависимости от клинических и лабораторных (показатели коагулограммы, биохимического анализа крови в точке 1) факторов с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена следующая модель (1):

$$\mathbf{P = 1 / (1 + e^{-z})},$$

$$\mathbf{z = 0{,}45 \times X_{лдг} + 0{,}43 \times X_{TAFI} + 0{,}2 \times X_{ффВ} - 0{,}06 \times X_{PC} - 15{,}72},$$

где P — вероятность развития тромботических осложнений в долях единицы, ХЛДГ — активность ЛДГ в точке 1 (Ед/л), X_{TAFI} — активность TAFI (%) в точке 1, $X_{ффВ}$ — активность фактора фон Виллебранда (%) в точке 1, X_{PC} — активность протеина С (%) в точке 1, 15,72 — константа.

В соответствии с коэффициентами регрессии было установлено, что шансы развития тромботических осложнений повышались при увеличении активности ЛДГ в точке 1 (при увеличении показателя на 1 Ед/л шансы увеличивались в 1,05 раз), увеличении активности активируемого тромбином

ингибитора фибринолиза (при увеличении показателя на 1% шансы увеличивались в 1,04 раза), увеличении активности фактора фон Виллебранда (при увеличении показателя на 1% шансы увеличивались в 1,02 раза), а также при снижении активности протеина С (при снижении показателя на 1% шансы увеличивались в 1,06 раз). Влияние каждого фактора на шансы развития тромботических осложнений представлены в **табл. 23**.

Таблица 23. Влияние факторов, включенных в прогностическую модель (1), на вероятность развития тромботических осложнений *(в порядке убывания величины влияния)*

Наименование фактора	**ОШ**	**95% ДИ**	***p***
Активность лактатдегидрогеназы в точке 1 (Ед/л),	1,05	1,03–1,06	<0,001
Активность активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (%) в точке 1	1,04	0,99–1,1	0,09
Активность фактора фон Виллебранда (%) в точке 1	1,02	1,004–1,04	0,012
Активность протеина С (%) в точке 1	0,94	0,87–1,01	0,094

Полученная прогностическая модель была статистически значимой (p <0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка, в модели были учтены 83,6% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде.

Пороговое значение логистической функции P составило 0,5. При значениях P <0,5 прогнозировался низкий риск развития тромботических осложнений. При значениях P ≥0,5 — высокий риск развития тромботических осложнений. При заданном пороговом значении чувствительность модели составила 95,3% (41 верный прогноз среди 43 пациентов с тромбозами в

послеоперационном периоде), специфичность составила 96,4% (106 верных прогнозов среди 110 пациентов без тромбозов в послеоперационном периоде).

Площадь под ROC-кривой составила 0,97±0,015 (95% ДИ 0,94–1,0); **рис. 20**.

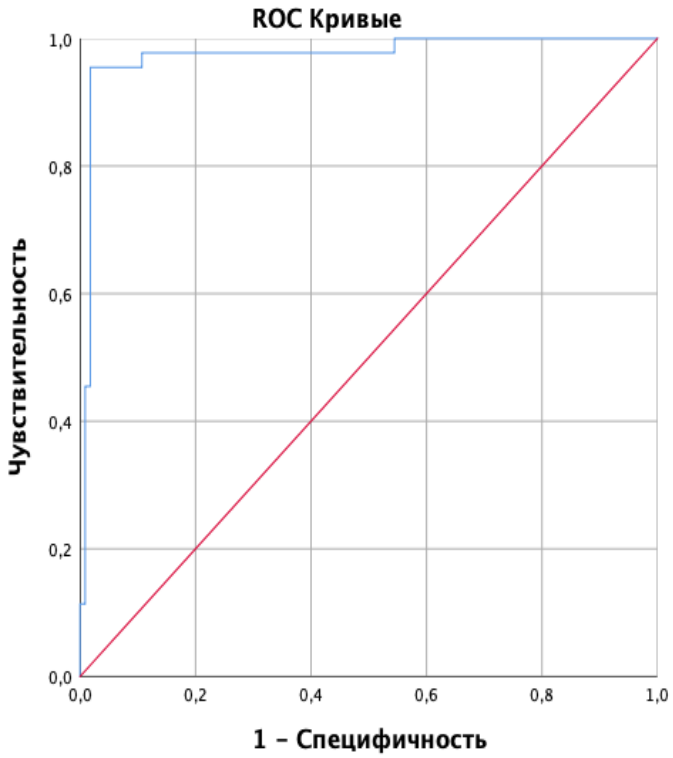


Рис. 20. ROC-кривая, характеризующая вероятность развития тромботических осложнений у детей в зависимости от значений логистической функции P (предоперационные предикторы)

4.3.2. Модель прогнозирования тромботических осложнений, основанная на показателях из точки 2

В качестве ранних послеоперационных предикторов рассматривались клинические показатели, показатели коагулограммы и показатели биохимического анализа крови в точке 2.

При анализе вероятности развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде у детей в зависимости от клинических и лабораторных (показатели коагулограммы, биохимического анализа крови в первой точке) факторов с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена следующая модель (2):

$$\mathbf{P = 1 / (1 + e^{-z}),}$$

$$\mathbf{z = -0{,}75 \times X_{пол} - 0{,}13 \times X_{рост} - 0{,}04 \times X_{протромбин} + 0{,}02 \times X_{впа} + 0{,}01 \times X_{ффВ} + 7{,}66},$$

где P — вероятность развития тромботических осложнений в долях единицы, $X_{пол}$ — пол ребенка, $X_{рост}$ — длина тела ребенка на момент операции (см), $X_{протромбин}$ — протромбин по Квику в точке 2 (%), $X_{впа}$ – время пережатия аорты (мин), $X_{ффВ}$ – активность фактора фон Виллебранда в точке 2 (%), 7,66 — константа.

В соответствии с коэффициентами регрессии было установлено, что шансы развития тромботических осложнений увеличивались: у девочек в 2,11 раза при уменьшении длины тела на момент операции (уменьшение показателя на 1 см увеличивает вероятность развития тромботических осложнений в 1,13 раза), при снижении протромбина по Квику (уменьшение показателя на 1% увеличивает вероятность развития тромботических осложнений в 1,04 раза), при удлинении времени пережатия аорты (удлинение показателя на 1 мин увеличивает вероятность развития тромботических осложнений в 1,02 раза), при повышении активности фактора фон Виллебранда (повышение показателя на 1% увеличивает вероятность развития в 1,01 раза). Влияние каждого фактора на шансы развития тромботических осложнений представлены в **табл. 24**.

Таблица 24. Характеристики влияния факторов, включенных в прогностическую модель (2), на вероятность развития тромботических осложнений *(в порядке убывания величины влияния)*

Наименование фактора	**ОШ**	**95% ДИ**	***p***
Пол ребенка	2,11	0,2–1,15	0,097
Длина тела ребенка на момент операции, см	1,13	0,82–0,94	<0,001
Протромбин по Квику в точке 2, %	1,04	0,93–0,99	0,005
Время пережатия аорты, мин	1,02	0,99–1,04	0,059
Активность фактора фон Виллебранда в точке 2, %	1,01	1,001–1,013	0,031

Полученная прогностическая модель была статистически значимой (p <0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка, в модели были учтены 37,3% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде.

Пороговое значение логистической функции P было определено с помощью ROC-анализа.

Площадь под ROC-кривой составила 0,82±0,04 (95% ДИ 0,75–0,9). Значение логистической функции P в точке cut-off составляло 0,302, при значениях p <0,302 риск развития тромботических осложнений считался низким, при p >0,302 — высоким.

При заданном пороговом значении прогностической функции P чувствительность модели составила 74,4% (32 верных прогноза среди 43 пациентов с послеоперационными тромбозами), специфичность составила 78,9%

(86 верных прогнозов среди 110 пациентов без тромбозов в послеоперационном периоде).

Полученная кривая представлена на **рис. 21**.

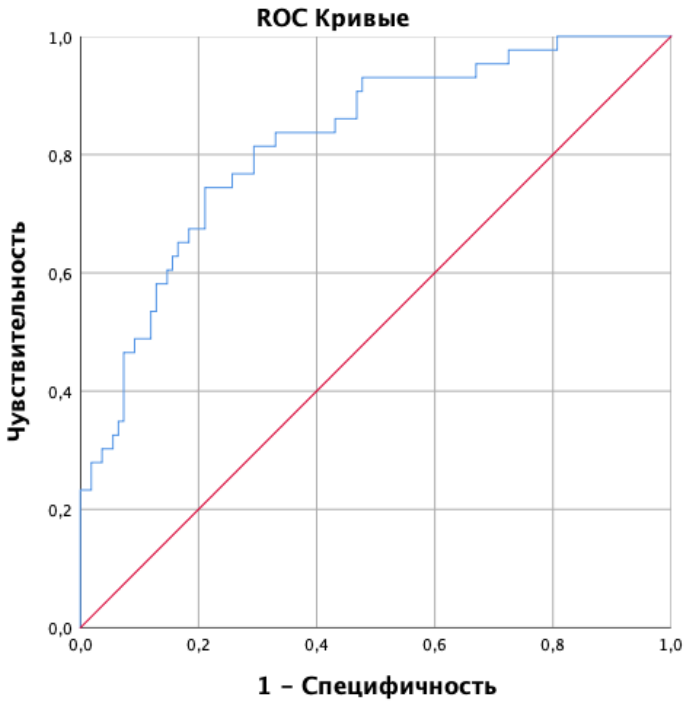


Рис. 21. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития тромботических осложнений у детей от значений логистической функции Р (ранние послеоперационные предикторы)

Площадь под ROC-кривой составила 0,82±0,04 (95% ДИ 0,75–0,9). Значение логистической функции Р в точке cut-off составляло 0,302, при значениях p <0,302 риск развития тромботических осложнений считался низким, при p >0,302 — высоким.

При заданном пороговом значении прогностической функции Р чувствительность модели составила 74,4% (32 верных прогноза среди 43 пациентов с послеоперационными тромбозами), специфичность составила 78,9% (86 верных прогнозов среди 110 пациентов без тромбозов в послеоперационном периоде).

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Операции на сердце в условиях ИК у детей сопровождаются гемодилюцией, гипотермией, контактом крови с искусственными поверхностями, операционной травмой. Все это приводит к повреждению клеток эндотелия, агрегации и дегрануляции тромбоцитов, активации системы врожденного иммунитета, развитию системного воспаления, потреблению факторов свертывающей, фибринолитической систем, естественных антикоагулянтов, что в конечном итоге ассоциируется с развитием тромботических осложнений.

В нашей работе частота тромботических осложнений составила 28,1% (у 43 из 153), что сопоставимо с результатами других исследователей [33, 45, 58, 106, 111]. В структуре тромботических осложнений самыми частыми являются ОНМК — 51,2% (у 22 из 43), т.е. ОНМК диагностированы у 14,4% от общего количества пациентов. Периферические артериальные тромбозы, сопровождающиеся ишемией конечностей, отмечались у 25,5% детей (у 11 из 43) с тромботическими осложнениями. Полученные данные соответствуют результатам других исследований: так, до 10% пациентов в послеоперационном периоде имели ОНМК по ишемическому типу [95, 45, 105]

С целью оценки возможности использования клинических показателей в качестве предикторов тромботических осложнений нами изучены следующие параметры: возраст на момент операции, длительность общей анестезии, оперативного вмешательства, ИК, время пережатия аорты, масса и длина тела на момент операции, гестационный возраст, масса при рождении, длина тела при рождении, категория RACHS-1 у детей с тромботическими осложнениями и без таковых. Установлено, что возраст детей с тромбозами достоверно ниже, чем у детей без тромботических осложнений (4 против 6 мес; p=0,003), что, по-

видимому, связано с незрелостью системы гемостаза у новорожденных, детей первых месяцев жизни [7, 20, 21, 64, 106, 161]. Кроме того, длительность общей анестезии (265 против 230 мин в группах 2 и 1 соответственно; p=0,004), оперативного вмешательства (180 против 150 мин в группах 2 и 1 соответственно; p=0,001), ИК (89 против 67 мин в группах 2 и 1 соответственно; p=0,003), время пережатия аорты (55 против 32 мин в группах 2 и 1 соответственно; p=0,002) в группе детей с тромботическими осложнениями достоверно выше в сравнении с аналогичными показателями группы 1. Масса (4990 против 6000 г в группах 2 и 1 соответственно; p <0,001) и длина тела (60 против 64 см в группах 2 и 1 соответственно; p <0,001) детей на момент операции в группе 2 значимо ниже. Однако значения массы тела при рождении (3335 против 3100 г в группах 2 и 1 соответственно; p=0,011), длины тела при рождении (52 против 51 см в группах 2 и 1 соответственно; p=0,005) и гестационного возраста (40 против 39 нед. в группах 2 и 1 соответственно; p=0,009) у детей с тромбозами достоверно выше. По-видимому, данные различия связаны с более низкими темпами физического развития у детей с более высокой массой при рождении, страдающих от недостаточности кровообращения до момента оперативного вмешательства [3, 15].

Установлено, что дети, относящиеся к более высоким классам по RACHS-1, имеют повышенный риск тромботических осложнений. Полученные различия подтверждаются данными других исследований. Так, по данным D. Hutchinson и соавт. [83], повышение риска по шкале RACHS-1 сопровождается повышенным риском гемокоагуляционных расстройств и летальных исходов [2,86, 157].

При анализе скрининговых показателей коагулограммы установлено, что применение ИК у детей сопровождается активацией и потреблением факторов свертывающей системы крови. Отмечено достоверное снижение протромбина по Квику во второй точке у детей группы 1 (через 24 ч после операции) в сравнении с аналогичным показателем в первой точке (до оперативного лечения) (85 против

79%; p <0,001). Через 72 ч после операции уровень протромбина по Квику восстанавливается до предоперационных значений (92 против 85%; p=0,303). Подобная динамика протромбина по Квику отмечалась и у пациентов группы 2, однако уровень протромбина по Квику во второй точке снижался более значительно (75 против 64% в группах 1 и 2 соответственно; p=0,015), в третьей точке его уровень не восстанавливался до предоперационного (69 против 80%; p=0,001). Подобные изменения свидетельствуют о более выраженных нарушениях в системе гемостаза в группе детей с тромбозами [77, 83, 87, 144].

Показатели тромбинового времени, отражающего полимеризацию фибриногена/фибрина, имели различия между группами 1 и 2. Так, через 72 ч после оперативного вмешательства отмечаются достоверные различия между группами пациентов (15,9 против 17,7 сек в группах 1 и 2 соответственно; p=0,012). Удлинение теста наблюдается при высокой концентрации продуктов деградации фибрина, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания и заболеваниях печени [151].

Значения АЧТВ, отражающего дефицит или функциональную неполноценность I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII факторов свертывания [61], имели достоверные различия между группами пациентов в точке 3 (32,2 против 35,2 сек в группах 1 и 2 соответственно; p=0,003).

Изменения концентрации фибриногена в обеих группах имели схожий характер, т.е. проведение ИК сопровождалось достоверным повышением уровня фактора в обеих группах в точке 2 (p <0,001). Подобная динамика концентрации эндогенного фибриногена как острофазного белка описана в работе G. Erdoes и соавт. [61]: так, после выполнения аортокоронарного шунтирования в условиях ИК уровень фибриногена восстанавливался до предоперационных значений и даже превышал его в течение первых послеоперационных суток.

Уровень тромбоцитов через 24 ч после операции был достоверно снижен в обеих группах и не восстанавливался до предоперационных значений в точке 3

(p <0,001). При сравнительном анализе не выявлено достоверных различий между группами.

Таким образом, при анализе скрининговых показателей коагулограммы установлено, что проведение кардиохирургических операций с применением ИК сопровождается активацией и потреблением факторов свертывания крови как по внешнему, так и по внутреннему пути. При проведении сравнительного анализа установлено, что у детей с тромботическими осложнениями имеет место более выраженная активация свертывающей системы с достоверным увеличением потребления факторов протромбинового и тромбинового комплексов, что сопровождается снижением протромбина по Квику, фибриногена и удлинением АЧТВ и тромбинового времени по сравнению с аналогичными показателями группы детей без тромботических осложнений.

Антитромбин III, протеины С и S являются важнейшими компонентами противосвертывающей системы, контролирующими образование ключевого элемента каскада свертывания — тромбина. На долю антитромбина III приходится 80% ингибирующего действия в процессах образования тромбина [52, 61].

При проведении сравнительного анализа динамики активности антитромбина III в группах 1 и 2 установлены статистически значимые различия через 24 ч после операции: активность антитромбина III в группе 1 была достоверно выше, чем в группе 2 (87 против 77% соответственно; p=0,003). По данным литературы, снижение активности антитробина III может являться фактором риска тромботических осложнений [8, 13, 17, 73].

Кроме того, важно отметить, что тромбин обладает потенциальным провоспалительным эффектом, поддерживающим системное воспаление. Данный механизм филогенетически рассматривается как механизм локализации патогенов в зоне их распознавания для предупреждения системной диссеминации. Таким образом, активируется прокоагулянтный потенциал крови,

снижается активность естественных антикоагулянтов, фибринолитической системы и активируется PAI-1 и TAFI, что приводит к избыточному тромбообразованию, нарушению перфузии и органным дисфункциям [6].

У детей с тромботическими осложнениями выявлена более низкая активность протеина С предоперационно (53 против 48% в группах 1 и 2 соответственно; *p*=0,031) и через 72 ч после операции (70 против 59% в группах 1 и 2 соответственно; *p*=0,013). Низкий уровень активности протеина С — одного из важнейших естественных антикоагулянтов — можно рассматривать как фактор риска послеоперационных тромбозов [4,5, 22, 24, 62,138].

При анализе активности протеина S установлено, что в точке 3 активность протеина S была достоверно ниже у детей с тромботическими осложнениями (88 против 77% в группах 1 и 2 соответственно; *p*=0,031). Протеин S — одноцепочечный протеин, который является кофактором активированного протеина С. В ряде работ дефицит этого фактора описан как причина тромбозов у детей [24, 30].

Проведение операций на сердце у детей в условиях ИК вызывает изменения в системе естественных антикоагулянтов. При сравнительном анализе отмечено, что в каждой из трех точек исследования активность одного из изучаемых компонентов противосвертывающей системы была достоверно ниже в группе детей с тромботическими осложнениями (протеин С в точке 1: 53 против 48%, *p*=0,031; антитромбин III в точке 2: 87 против 77%, *p*=0,003; в точке 3: протеин С и протеин S — 70 против 59%, *p*=0,013, и 88 против 77%, *p*=0,031, в группах 1 и 2 соответственно).

Концентрация D-димера у детей с тромботическими осложнениями предоперационно была достоверно выше, чем в группе 1. Отмечено достоверное повышение этого маркера в точке 3 в обеих группах. Повышение уровня D-димера после операций на сердце описано в литературе и может ассоциироваться с тромботическими осложнениями [29, 128].

Активность плазминогена в группе детей 1 предоперационно была достоверно выше, чем у детей в группе с тромботическими осложнениями (67 против 59% в группах 1 и 2 соответственно; *p*=0,016). Через 24 ч после операции параметры этого показателя значимо снижались в обеих группах, причем в группе 2 активность плазминогена была ниже, чем в группе 1 (59 против 51% в группах 1 и 2 соответственно; *p*=0,03). И в третьей точке активность плазминогена в группе 1 также была достоверно выше, чем в группе 2 (83 против 65% в группах 1 и 2 соответственно; *p*=0,011). Более низкая активность плазминогена как основного профермента фибринолитической системы в группе детей с тромбозами связана со значительно более выраженной активацией плазминогена у пациентов этой группы и, по данным литературы, может являться фактором риска развития тромботических осложнений после оперативной коррекции ВПС с применением ИК [80].

Тромбин, действуя на фибриноген, удаляет 4 низкомолекулярных пептида от каждой молекулы фибриногена, в результате чего образуются молекулы фибрин-мономера, способные объединяться между собой с формированием нитей фибрина [78]. Показатели фибрин-мономера не имеют существенных различий между группами, которые можно было бы рассматривать в качестве предиктора тромбозов. Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли этого показателя в качестве предикторов тромбозов у детей с ВПС.

Альфа2-антиплазмин известен, в первую очередь, как быстрый ингибитор плазмина. Он является представителем семейства ингибиторов сериновых протеаз, которые обеспечивают высокоспецифичное связывание с субстратом, формируя так называемое суицидное ингибирование плазминогена. Альфа2-антиплазмин быстро инактивирует плазмин, формируя ковалентные плазмин–альфа2-антиплазминовые комплексы, в результате чего уровень альфа2-антиплазмина снижается [136]. Именно поэтому закономерными являются различия в активности альфа2-антиплазмина между группами пациентов без

тромботических осложнений и с этими осложнениями (87 против 72% в группах 1 и 2 соответственно; p=0,034). Такие различия связаны с тем, что в группе детей с тромбозами отмечаются более выраженная активация плазмина и, как следствие, более выраженное потребление альфа2-антиплазмина после оперативного вмешательства, проведенного в условиях ИК [18].

Активность TAFI значимо повышалась через 72 ч после операции в обеих группах (p <0,05) по сравнению с дооперационными значениями, однако не выявлено различий между группами в значениях этого показателя. Повышенные значения этого показателя ассоциируются с тромботическими осложнениями у детей с единственным желудочком [58].

Активность фактора фон Виллебранда предоперационно была выше в группе детей с тромбозами (98 против 110 в группах 1 и 2 соответственно; p=0,039), по данным литературы, изменения этого показателя отмечаются у пациентов с заболеваниями почек и гипертонической болезнью. Повышение данного показателя рассматривается как предиктор ухудшения течения заболевания [12, 38]. Через 24 ч после операции в обеих группах отмечено достоверное повышение активности фактора фон Виллебранда, причем более выраженное повышение отмечено в группе детей с тромбозами (212 против 250% в группах 1 и 2 соответственно; p=0,012). Через 72 ч после операции в первой группе уровень активности фактора фон Виллебранда снижается, а во второй продолжает повышаться (155 против 262% в группах 1 и 2 соответственно; p=0,007). Такие изменения можно объяснить степенью эндотелиальной дисфункции у детей с тромботическими осложнениями, высвобождением значительного количества мультимеров фактора фон Виллебранда, которые способствуют развитию тромбозов. По данным R. Hunt и соавт., низкий уровень ADAMTS13 и высокая активность фактора фон Виллебранда рассматриваются как предикторы послеоперационных тромбозов у

детей с ВПС [82], в других исследованиях этот показатель изучался как фактор риска ишемического инсульта [36, 99, 104, 107, 108, 122, 137, 142 ,145].

Таким образом, ИК и операционная травма сопровождаются развитием DAMPs-ассоциированного системного воспалительного ответа, экспрессией тканевого фактора, высвобождение которого приводит к активации VII фактора свертывания и дальнейшей инициации процесса свертывания [40, 52]. В нашей работе при сравнении групп пациентов отмечено, что активация свертывающей системы после оперативной коррекции ВПС была более выражена в группе пациентов с тромботическими осложнениями, о чем свидетельствуют более низкие послеоперационные уровни протромбина по Квику, удлинение протромбинового, тромбинового времени, АЧТВ, снижение уровня фибриногена у пациентов группы 2. Также более выраженное снижение уровня естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С и S) имело место в группе пациентов с тромботическими осложнениями. Кроме того, значения таких показателей фибринолитической системы, как плазминоген и альфа2-антиплазмин, были снижены у детей с тромботическими осложнениями. Активность фактора фон Виллебранда в группе 2 во всех трех точках исследования превышала таковую у пациентов из группы 1. В этой же группе достоверно более высокой была длительность оперативного вмешательства, пациенты с тромботическими осложнениями относились к более высоким классам по RACHS-1. Увеличение таких показателей, как длительность ИК и время пережатия аорты, ассоциируется с повышением риска развития тромботических осложнений, что связано с тяжестью клеточного повреждения и выраженностью системного воспалительного ответа с последующей активацией коагуляционного каскада и потреблением факторов свертывающей системы [81, 85, 126].

Таким образом, активация врожденного иммунного ответа, сопровождающаяся генерацией тромбина с последующим выпадением фибрина

является отражением степени агрессивности ИК и кардиохирургического вмешательства. Современные данные позволяют рассматривать тромбин как провоспалительный медиатор, обладающий способностью активировать тромбоциты, ядерный фактор каппа-би (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB — универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла), повышать сосудистую проницаемость, продукцию провоспалительных цитокинов, митогенность лимфоцитов и мезенхимальных клеток, экспрессию эндотелиальных молекул адгезии.

Уровень прокальцитонина у детей обеих групп предоперационно был повышен, что может быть связано с грудным возрастом пациентов, для которого, по данным литературы, характерны повышенные значения концентрации прокальцитонина [67].

При проведении сравнительного анализа динамики маркеров воспаления (СРБ и прокальцитонин) в группах 1 и 2 отмечено, что концентрация прокальцитонина у детей с тромбозами предоперационно (точка 1) была достоверно выше (0,15 против 0,41 нг/мл в группах 1 и 2 соответственно; p=0,046).

Через 24 ч после оперативного вмешательства у пациентов обеих групп наблюдалось статистически достоверное повышение уровня СРБ и прокальцитонина (от 0,15 до 2,12 нг/мл у пациентов группы 1 и от 0,41 до 3,27 нг/мл у пациентов из группы 2), однако при проведении сравнительного анализа не установлено достоверных различий.

В третьей точке концентрации маркеров воспаления в обеих группах снижались, однако в группе 2 они были достоверно выше (0,5 против 2,12 нг/мл в группах 1 и 2 соответственно; p=0,001).

Прокальцитонин и СРБ — хорошо известные маркеры системного воспаления в ответ на инфекционные и неинфекционные стимулы [160–164[1,

14, 23, 50, 146]. В нашем исследовании установлено, что повышение концентрации СРБ и прокальцитонина отражают степень патологического воздействия ИК, операционного вмешательства и рассматриваются как предикторы послеоперационного тромбоза.

Процесс цитолиза сопровождается высвобождением молекул, ассоциированных с повреждением (DAMPs), концентрация которых в крови определяет степень активации врожденной иммунной системы и, как результат, каскада коагуляции [109]. Нами изучена динамика показателей, отражающих выраженность цитолиза: ЛДГ, креатинкиназы, АЛТ и АСТ. Установлено, что повышение предоперационных и послеоперационных значений (точки 1 и 2) активности ЛДГ и креатинкиназы связаны с повышенным риском развития тромботических осложнений у детей после коррекции ВПС в условиях ИК.

При анализе агрегационной способности тромбоцитов не выявлено различий между группами пациентов 1 и 2 при использовании индукторов агрегации: ристоцетина, аденозиндифосфата и тромбина. По-видимому, необходимы дальнейшие исследования функции тромбоцитов у детей с ВПС в периоперационном периоде.

При проведении анализа распределения полиморфизмов генов коагуляции (*F2*, *F5*, *ITGB3*, *SERPINE1*) не выявлено статистически значимых различий между группами пациентов. Необходимы дальнейшие популяционные исследования для выяснения роли этих полиморфизмов в развитии тромботических осложнений у детей с ВПС.

Необходимо отметить, что активность АЛТ в точке 2 снизилась по сравнению с дооперационными значениями. Причины данных изменений неясны, но в литературе описана обратная корреляция между активностью АЛТ и повышенным риском смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы [121].

На основе полученных данных и выявленных различий между группами пациентов с тромботическими осложнениями и без них при проведении однофакторного логистического регрессионного анализа были выявлены предоперационные предикторы тромбозов: возраст на момент операции, протромбин по Квику в точке 1, протромбиновое время в точке 1, активность протеина С в точке 1, масса и длина тела на момент операции (уменьшение значений этих показателей увеличивает риск развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде). Увеличение значений категории RACHS-1, активности фактора фон Виллебранда, ЛДГ, уровня общего билирубина, а также количества лейкоцитов в точке 1 повышает риск развития послеоперационных тромбозов. К послеоперационным предикторам тромботических осложнений относились следующие: протромбин по Квику, протромбиновое время, международное нормализованное отношение, концентрация фибриногена, активность антитромбина III, плазминогена и антиплазмина в точке 2 (уменьшение значений этих показателей увеличивает риск развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде). Увеличение длительности анестезии, оперативного вмешательства, времени ИК и пережатия аорты, а также активности фактора фон Виллебранда, уровня прокальцитонина, креатинина, активности ЛДГ, прямого билирубина в точке 2 повышают риск развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде.

Завершающий этап работы заключался в создании моделей, при помощи которых можно прогнозировать развитие тромботических осложнений после операций на сердце у детей, проведенных в условиях ИК. Нами были созданы 2 модели: первая — была разработана на основе параметров пациентов, известных предоперационно (лабораторные параметры в точке 1, а также исследуемые клинические характеристики пациентов, известные предоперационно); вторая

модель разработана при использовании лабораторных параметров пациентов в точке 2, а также клинических характеристик, известных послеоперационно.

Используя клинические и лабораторные характеристики пациентов в точке 1 методом бинарной логистической регрессии, нами была разработана математическая модель прогнозирования тромботических осложнений в предоперационном периоде. Установлено, что сочетание активности ЛДГ, TAFI (%), фактора фон Виллебранда (%), протеина С (%) значимо для выявления риска развития тромботических осложнений. Повышение первых трех показателей и снижение активности протеина С увеличивают риск развития тромботических осложнений.

Чувствительность модели 95,3%, специфичность — 96,4%.

Используя клинические и лабораторные характеристики пациентов в точке 2 методом бинарной логистической регрессии, нами была разработана вторая математическая модель для прогнозирования развития тромботических осложнений у детей в послеоперационном периоде. В модель вошли следующие показатели: женский пол, длина тела ребенка (см) протромбин по Квику (%), время пережатия аорты (мин), активность фактора фон Виллебранда (%). Женский пол, длина тела на момент оперативного вмешательства, снижение протромбина по Квику, длительный период пережатия аорты, высокая активность фактора фон Виллебранда являются ранними послеоперационными предикторами тромботических осложнений.

Чувствительность модели составила 74,4%, специфичность — 78,9%.

Таким образом, по результатам исследования мы разработали математическую модель прогнозирования тромботических осложнений, использование которой уже на предоперационном этапе позволяет определить риск развития тромботических осложнений у определенного пациента. Стратификация риска развития тромботических осложнений позволит разработать персонализированный подход к ведению пациентов с ВПС в

периоперационном периоде, обеспечить профилактические меры для снижения частоты послеоперационных тромботических осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Проведение операций на сердце в условиях искусственного кровообращения сопровождается активацией прокоагулянтного потенциала крови, что приводит к тромботическим осложнениям у 28,1% пациентов. В структуре тромботических осложнений наиболее значимыми являются острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, составляющие 51,2% от общего количества тромботических осложнений.
2. Проведение операций на сердце в условиях искусственного кровообращения сопровождается развитием системного воспалительного ответа, что проявляется повышением уровня лейкоцитов, прокальцитонина, С-реактивного белка, фактора фон Виллебранда, маркеров дисфункций печени и почек, активацией свертывающей и фибринолитической систем, системы естественных антикоагулянтов.
3. У пациентов с тромботическими осложнениями отмечается избыточная активация системного воспалительного ответа (прокальцитонин, С-реактивный белок), свертывающей системы (потребление факторов внешнего и внутреннего пути), фибринолитической системы (потребление плазминогена и альфа2-антиплазмина).
4. Исследование не выявило зависимости между частотой тромботических осложнений и полиморфизмом генов коагуляции (F2, F5, ITGB3, SERPINE1) у детей, прооперированных по поводу врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения.
5. Значимыми предикторами тромботических осложнений у детей с врожденными пороками сердца в предоперационном периоде являются: клинические (категория RACHS-1, возраст, масса и длина тела на момент операции); лабораторные (протромбин по Квику, фактор фон Виллебранда,

протеин С, лактатдегидрогеназа).

6. Созданная математическая модель позволяет оптимизировать систему стратификации риска тромботических осложнений у детей, оперируемых по поводу врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Чувствительность модели составляет 95,3%, специфичность — 96,4%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех пациентов, оперируемых по поводу врожденных пороков сердца с использованием искусственного кровообращения, рекомендуется устанавливать следующие клинические данные: возраст, массу и длину тела на момент операции, категорию по RACHS-1.
2. У всех пациентов, оперируемых по поводу врожденных пороков сердца с использованием искусственного кровообращения, рекомендуется устанавливать следующие лабораторные данные: активность лактатдегирогеназы, уровень прокальцитонина, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза, активность протеина С, антитромбина III, фактора фон Виллебранда, протромбиновое время.
3. Для определения риска развития тромботических осложнений, рекомендуется использовать разработанную математическую модель, включающую 4 показателя (активность лактатдегидрогеназы, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза, фактора фон Виллебранда, протеина С в точке 1).
4. На основе использования математической модели проводить персонализированную профилактику тромботических осложнений.
5. В послеоперационном периоде рекомендуется динамическое наблюдение неврологом и рутинное проведение нейросонографии.
6. При возникновении неврологической симптоматики в послеоперационном периоде рекомендуется проведение МРТ головного мозга.
7. Учитывая высокий риск развития тромботических осложнений, в послеоперационном периоде рекомендовано назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозировках.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК	—	атриовентрикулярный канал
АДФ	—	аденозиндифосфат
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза
АОЛКА	—	аномальное отхождение левой коронарной артерии от ствола легочной артерии
АЧТВ	—	активированное частичное тромбопластиновое время
ВПВ	—	верхняя полая вена
ВПС	—	врожденный порок сердца
ДИ	—	доверительный интервал
ДМЖП	—	дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	—	дефект межпредсердной перегородки
ИК	—	искусственное кровообращение
КоА	—	коарктация аорты
КФК	—	креатинфосфокиназа
ЛА	—	легочная артерия
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
МК	—	митральный клапан
ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения

ОРИТ	—	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	—	отношение шансов
РИ	—	референсный интервал
СРБ	—	С-реактивный белок
ТМС	—	транспозиция магистральных сосудов
ТФ	—	тетрада Фалло
ФФВ	—	фактор фон Виллебранда
ЭКМО	—	экстракорпоральная мембранная оксигенация
IgG (immunoglobulin G)	—	иммуноглобулин G
TAFI(thrombin activatable fibrinolysis inhibitor)	—	активируемый тромбином ингибитор фибринолиза
VWF (von Willebrand factor)	—	фактор фон Виллебранда

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барбараш О. Л., Байракова Ю. В., Понасенко А. В., Иванов С. В., Казачек Я. В., Хуторная М. В., Баздырев Е. Д., Груздева О. В.,Кузьмина А. А., Барбараш Л. С. Роль С-реактивного белка и полиморфизмов его гена-кандидата в развитии госпитальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после проведения коронарного шунтирования. Российский кардиологический журнал 2015;10 (126):54–60 http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-54-60

2. Белоусова Т.В., Леонова А.А., Плюшкин В.А. Факторы риска развития тромботических осложнений у детей, перенесших критические состояния при рождении. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; (3): 95–100.

3. Гандаева Л.А.: автореферат дис. канд. мед. наук. Нарушение нутритивного статуса и возможности его коррекции у детей с врожденными пороками сердца, осложненнными хронической сердечной недостаточностью. Научный центр здоровью детей, Москва, 2016.

4. Гончаров А.А., Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Рогальская Е.А. Случай интраоперационного выявления дефицита протеина С у больного, оперированного по поводу цианотического порока сердца. Гематология и трансфузиология. 2020;65(1):61-69. https://doi.org/10.35754/02345730-2020-65-1-61-69

5. Жарков П. А., Полетаев А. В., Грачева М. А., Серегина Е. А. и др. Применение метода «Тромбориск» у детей с тромбозом глубоких вен. Доктор.Ру.2016;5(122):48–51.

6. Кириенко И.С., Буланов А.Ю., Симарова И.Б., Дзюба С.В. Опыт применения концентрата антитромбина в многопрофильной клинике. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018;(2):46–50

7. Кольцова Е.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018;17(4):100–113.DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-100-113

8. Кузнецова Н.К., Клычникова Е.В., Журавель С.В., Олисов О.Д., Уткина И.И., Новрузбеков М.С. и др. Антитромбин III в профилактике тромботических осложнений у пациентов высокого риска при трансплантации печени. Трансплантология. 2019;11(3):209–217. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3-209-217

9. Леонов Н. П., Караськов А. М., Струнин О. В., Горбатых Ю. Н., Кармадонова Н. А. Характеристика системы гемостаза и геморрагического синдрома у новорожденных с врожденными пороками сердца при операциях с искусственным кровообращением. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015;19(4):79-90. http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-4-79-90

10. Лугачева Юлия Геннадьевна. Взаимосвязь генетических протромботических полиморфизмов с состоянием тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца: диссертация ... кандидата Медицинских наук: 14.01.05 / Лугачева Юлия Геннадьевна; [Место защиты: ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»], 2018.- 149 с.

11. Мамаев А.Н. Практическая гемостазиология: [руководство для врачей]/А.Н.Мамаев. — М.: Практ.медицина, 2014. 240 с.

12. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал.2018;(4):7-13. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-7-13

13. Полеводова О.А.: автореферат дис. докт. мед. наук. Диагностика и мониторинг терапии жизнеугрожающих геморрагических и тромботических осложнений у пациентов с заболеваниями системы крови. Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, 2019.

14. К.Т. Щеглова, С.Е. Щеглов, А.А. Щегольков, А.А. Горностаев, А.Е. Черногривов, В.В. Базылев. Факторы риска развития системного воспалительного ответа и концентрация прокальцитонина у детей после кардиохирургических вмешательств. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2016;17(1):50-60

15. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Особенности физического и нервно-психического развития детей первого года жизни с врожденными пороками сердца. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018;15(4):540–554.DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-4-540-554

16. Синьков, С.В. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза/ Синьков С.В., И.Б. Заболотских. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Практическая медицина, 2017. — 336 с.

17. Ураков А.Л., Гуревич К.Г., Камилов Ф.Х., Золотухин К.Н., Самородов А.В., Халиуллин Ф.А. Уровни антитромбина III и D — димеров как предикторы развития тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с тромбозом глубоких вен. Казанский медицинский журнал. 2017;98(6):957-962.

18. Хафизова Е.Ю., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Бобкова И.Н., Варшавский В.А., Столяревич Е.С., Авдонин П.А., Захарова Е.В. Система «ADAMTS-13 — фактор фон Виллебранда — тромбоциты» у больных с тромботическими микроангиопатиями при наследственных и приобретенных тромбофилиях. Нефрология и диализ. 2011;13(4):432-438.

19. Холл, Дж.Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу / Дж.Э.Холл / Пер. с англ.; Под ред. В.И. Корбина, М.М. Галагудзы, А.Е. Умрюхина. 2-е изд., испр. и доп. — М.: Логосфера, 2018. — 1328 с. : ил.: 21,6 см.

20. Черкасова С.В. Гемостаз новорожденных. Практика педиатра.2020;(1): 49-52.

21. Шабалов, Н. П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного / Шабалов Н. П., Иванов Д. О., Шабалова Н. Н. // Педиатрия. — М., 2000. N 3. — С. 84-91.

22. Шифрин Ю.А. и соавт. Применение концентрата протеина С у детей с приобретенным его дефицитом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019;18(2) 59–65.DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-59-65

23. Щеглова К.Т., Щеглов С.Е., Щегольков А.А., Горностаев А.А., Черногривов А.Е., Базылев В.В. Факторы риска развития системного воспалительного ответа и концентрация прокальцитонина у детей после кардиохирургических вмешательств. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2016;17(1):50-60

24. Abd El Mabood S, Fahmy DM, Akef A, El Sallab S. Protein C and Anti-Thrombin-III Deficiency in Children With Beta-Thalassemia. J Hematol. 2018;7(2):62–8.

25. Abrams D, Baldwin MR, Champion M, Agerstrand C, Eisenberger A, Bacchetta M, et al. Thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory failure: a cohort study. Intensive Care Med. 2016;42(5):844–52.

26. Adachi I, Kostousov V, Hensch L, Chacon-Portillo MA, Teruya J. Management of Hemostasis for Pediatric Patients on Ventricular-Assist Devices. Semin Thromb Hemost. 2018;44(1):30–7.

27. Anderson HL 3rd, Coran AG, Drongowski RA, Ha HJ, Bartlett RH. Extracellular fluid and total body water changes in neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg. 1992;27(8):1003–8.

28. Asakai H, Cardamone M, Hutchinson D, Stojanovski B, Galati JC, Cheung MMH, et al. Arterial ischemic stroke in children with cardiac disease. Neurology. 2015;85(23):2053–9

29. Ayad A., Lemouakni S., Tami L., Oulja M., Knouni H., Barkat A. [Spontaneous neonatal aortic thrombosis revealing protein S deficiency]. J. Med. Vasc. France. 2018;43(1):56–60..

30. Bacciedoni V, Attie M, Donato H. Thrombosis in newborn infants. Arch Argent Pediatr. 2016;114(2):159–66.

31. Bannan S, Danby A, Cowan D, Ashraf S, Gesinde M, Martin P. Cell activation and thrombin generation in heparin bonded cardiopulmonary bypass circuits using a novel in vitro model. Eur J cardio-thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-thoracic Surg. 1997;12(2):268–75.

32. Barstad RM, Ovrum E, Ringdal MA, Oystese R, Hamers MJ, Veiby OP, et al. Induction of monocyte tissue factor procoagulant activity during coronary artery bypass surgery is reduced with heparin-coated extracorporeal circuit. Br J Haematol. 1996;94(3):517–25.

33. Baumann Kreuziger L, Massicotte MP. Mechanical circulatory support: balancing bleeding and clotting in high-risk patients. Hematol Am Soc Hematol Educ Progr. 2015;(2015):61–8.

34. Benavidez OJ, Gauvreau K, Del Nido P, Bacha E, Jenkins KJ. Complications and risk factors for mortality during congenital heart surgery admissions. Ann Thorac Surg. 2007;84(1):147–55.

35. Block AJ, McQuillen PS, Chau V, Glass H, Poskitt KJ, Barkovich AJ, et al. Clinically silent preoperative brain injuries do not worsen with surgery in neonates with congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;140(3):550–7.

36. Bockmeyer CL, Claus RA, Budde U, Kentouche K, Schneppenheim R, Lösche W, et al. Inflammation-associated ADAMTS13 deficiency promotes formation of ultra-large von Willebrand factor. Haematologica. 2008;93(1):137–40.

37. Boisclair MD, Lane DA, Philippou H, Esnouf MP, Sheikh S, Hunt B, et al. Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. Blood. 1993;82(11):3350–7.

38. Bongers TN, de Maat MPM, van Goor M-LPJ, Bhagwanbali V, van Vliet HHDM, Gómez García EB, et al. High von Willebrand factor levels increase the risk of first ischemic stroke: influence of ADAMTS13, inflammation, and genetic variability. Stroke. 2006;37(11):2672–7.

39. Bradley P. Fuhrman, Jerry J. Zimmerman. Elsevier Saunders, 2011, 1,776 pages. ISBN 978-0-323-07307-3

40. Bronicki RA, Bleiweis MS. The Systemic Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology and Treatment. Pediatric Critical Care Medicine: Volume 4: Peri-Operative Care of the Critically Ill or Injured Child. 2014. 289–296.

41. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. Circulation. 1997;96(10):3542–8.

42. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 1993;55(2):552–9.

43. Casati V, Gerli C, Franco A, Della Valle P, Benussi S, Alfieri O, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary surgery: on-pump versus off-pump techniques. Anesthesiology. 2001;95(5):1103–9.

44. Cavalcanti PEF, Sá MPB de O, Santos CA dos, Esmeraldo IM, Chaves ML, Lins RF de A, et al. Stratification of complexity in congenital heart surgery: comparative study of the Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery (RACHS-1) method, Aristotle basic score and Society of Thoracic Surgeons-European Association for Cardio- Thoracic Surgery (ST. Rev Bras Cir Cardiovasc orgao Of da Soc Bras Cir Cardiovasc. 2015;30(2):148–58.

45. Chen J, Zimmerman RA, Jarvik GP, Nord AS, Clancy RR, Wernovsky G, et al. Perioperative stroke in infants undergoing open heart operations for congenital heart disease. Ann Thorac Surg. 2009;88(3):823–9.

46. Cheung AK, Hohnholt M, Gilson J. Adherence of neutrophils to hemodialysis membranes: role of complement receptors. Kidney Int. 1991;40(6):1123–33.

47. Cheung PY, Sawicki G, Salas E, Etches PC, Schulz R, Radomski MW. The mechanisms of platelet dysfunction during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill neonates. Crit Care Med. 2000;28(7):2584–90.

48. Cohen HC, Joyce EJ, Kao WJ. Biomaterials selectively modulate interactions between human blood-derived polymorphonuclear leukocytes and monocytes. Am J Pathol. 2013;182(6):2180–90.

49. Da Cruz E.M., Ivy D., Jaggers J. Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care. 2014.

50. Cui N, Zhang H, Chen Z, Yu Z. Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: retrospective analysis of 59 cases. J Int Med Res. 2019;47(4):1573–9.

51. Da Q, Teruya M, Guchhait P, Teruya J, Olson JS, Cruz MA. Free hemoglobin increases von Willebrand factor-mediated platelet adhesion in vitro: implications for circulatory devices. Blood. 2015;126(20):2338–41.

52. Dahlbäck B, Villoutreix BO. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(7):1311–20.

53. Davidson SJ, Burman JF, Philips SM, Onis SJ, Kelleher AA, De Souza AC, et al. Correlation between thrombin potential and bleeding after cardiac surgery in adults. Blood Coagul fibrinolysis an Int J Haemost Thromb. 2003;14(2):175–9.

54. Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. Ann Intensive Care. 2017;7(1):117.

55. Dewanjee MK, Wu SM, Kapadvanjwala M, De D, Dewanjee S, Gonzalez L, et al. Emboli from an extraluminal blood flow hollow fiber oxygenator with and without an arterial filter during cardiopulmonary bypass in a pig model. ASAIO J. 1996;42(6):1010–18.

56. Doherty D. Pediatric Critical Care – Fourth Edition: Bradley P. Fuhrman, Jerry J. Zimmerman. Elsevier Saunders, 2011, 1,776 pages. ISBN 978-0-323-07307-3. Can J Anesth Can d'anesthésie. 2012;59(4).

57. Eggum R, Ueland T, Mollnes TE, Videm V, Aukrust P, Fiane AE, et al. Effect of perfusion temperature on the inflammatory response during pediatric cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2008;85(2):611–7.

58. Emani S, Zurakowski D, Baird CW, Pigula FA, Trenor C 3rd, Emani SM. Hypercoagulability markers predict thrombosis in single ventricle neonates undergoing cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2013;96(2):651–6.

59. Emani S, Zurakowski D, Baird CW, Pigula FA, Trenor C 3rd, Emani SM. Hypercoagulability panel testing predicts thrombosis in neonates undergoing cardiac surgery. Am J Hematol. 2014;89(2):151–5.

60. Emiroglu O, Durdu S, Egin Y, Akar AR, Alakoc YD, Zaim C, et al. Thrombotic gene polymorphisms and postoperative outcome after coronary artery bypass graft surgery. J Cardiothorac Surg. 2011;(6):120.

61. Erdoes G, Dietrich W, Stucki MP, Merz TM, Angelillo-Scherrer A, Nagler M, et al. Short-term recovery pattern of plasma fibrinogen after cardiac surgery: A prospective observational study. PLoS One. 2018;13(8):e0201647.

62. Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Bode W, Regan LM, Stearns-Kurosawa DJ, et al. Inflammation, sepsis, and coagulation. Haematologica. 1999;84(3):254–9.

63. Faraoni D, Gardella KM, Odegard KC, Emani SM, DiNardo JA. Incidence and Predictors for Postoperative Thrombotic Complications in Children With Surgical and Nonsurgical Heart Disease. Ann Thorac Surg. 2016;102(4):1360–7.

64. Faraoni D, Emani S, Halpin E, Bernier R, Emani SM, DiNardo JA, et al. Relationship Between Transfusion of Blood Products and the Incidence of Thrombotic Complications in Neonates and Infants Undergoing Cardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017;31(6):1943–8.

65. Faraoni D, Meier J, New H V, Van der Linden PJ, Hunt BJ. Patient Blood Management for Neonates and Children Undergoing Cardiac Surgery: 2019 NATA Guidelines. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019;33(12):3249–63.

66. Fischer M, Sperling C, Tengvall P, Werner C. The ability of surface characteristics of materials to trigger leukocyte tissue factor expression. Biomaterials. 2010;31(9):2498–507.

67. Fukuzumi N., Osawa K., Sato I., Iwatani S., Ishino R., Hayashi N., Iijima K., Saegusa J., Morioka I. Age-specific percentile-based reference curve of serum procalcitonin concentrations in Japanese preterm infants. Sci. Rep. 2016;(6):1-6.

68. GIBBON J.H.J. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn. Med. United States. 37 (3): 171–185; passim. 1954.

69. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, Barst RJ, Bauman M, Erickson CC, et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2013;128(24):2622–703.

70. Graulich J, Walzog B, Marcinkowski M, Bauer K, Kössel H, Fuhrmann G, et al. Leukocyte and endothelial activation in a laboratory model of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Pediatr Res. 2000;48(5):679–84.

71. Graulich J, Sonntag J, Marcinkowski M, Bauer K, Kössel H, Bührer C, et al. Complement activation by in vivo neonatal and in vitro extracorporeal membrane oxygenation. Mediators Inflamm. 2002;11(2):69–73.

72. u YJ, Boonstra PW, Graaff R, Rijnsburger AA, Mungroop H, van Oeveren W. Pressure Drop, Shear Stress, and Activation of Leukocytes During Cardiopulmonary Bypass: A Comparison Between Hollow Fiber and Flat Sheet Membrane Oxygenators.

Artif Organs [Internet]. 2000;24(1):43–8. Available from: http://doi.wiley.com/10.1046/j.1525-1594.2000.06351.x

73. Gupta A., Patibandla S. Protein C Deficiency. Treasure Island (FL). 2021.

74. Lau KH, Sileika TS, Park SH, Sousa AM, Burch P, Szleifer I, Messersmith PB. Molecular Design of Antifouling Polymer Brushes Using Sequence-Specific Peptoids. Adv Mater Interfaces. 2015 Jan 7;2(1):1400225. doi: 10.1002/admi.201400225. PMID: 26167449; PMCID: PMC4497591.

75. Hase T, Sirajuddin S, Maluso P, Bangalore R, DePalma L, Sarani B. Platelet dysfunction in critically ill patients. Blood Coagul fibrinolysis an Int J Haemost Thromb. 2017;28(6):475–8.

76. Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, Nakamura L, Benk C, Trummer G, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). Intensive Care Med. 2012;38(1):62–8.

77. Hertfelder H-J, Bös M, Weber D, Winkler K, Hanfland P, Preusse CJ. Perioperative monitoring of primary and secondary hemostasis in coronary artery bypass grafting. Semin Thromb Hemost. 2005;31(4):426–40.

78. Hillyer CD, Shaz BH, Zimring JC, Abshire TC, editors. Transfusion medicine and hemostasis. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009. p. 884.

79. Hu L, Shi Q, Shi M, Liu R, Wang C. Diagnostic Value of PCT and CRP for Detecting Serious Bacterial Infections in Patients with Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-analysis. Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM. 2017;25(8):61–9.

80. Hunt BJ, Parratt RN, Segal HC, Sheikh S, Kallis P, Yacoub M. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. Ann Thorac Surg. 1998;65(3):712–8.

81. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. N Engl J Med. 2014;370(9):847–59.

82. Hunt R, Hoffman CM, Emani S, Trenor CC 3rd, Emani SM, Faraoni D, et al. Elevated preoperative von Willebrand factor is associated with perioperative thrombosis in infants and neonates with congenital heart disease. J Thromb Haemost. 2017;15(12):2306–16.

83. Hutchinson D, Stauber S, Taillie E, Brown M, Gerula A, Alfieris G, et al. 2: Risk factors for thrombosis in infants receiving treatment-dose enoxaparin following cardiac surgery. Crit Care Med [Internet]. 2020;48(1):1. Available from: https://journals.lww.com/10.1097/01.ccm.0000618508.61481.ca

84. Ivanovich P, Chenoweth DE, Schmidt R, Klinkmann H, Boxer LA, Jacob HS, et al. Symptoms and activation of granulocytes and complement with two dialysis membranes. Kidney Int. 1983;24(6):758–63

85. Jackson C, Whitmont K, Tritton S, March L, Sambrook P, Xue M. New therapeutic applications for the anticoagulant, activated protein C. Expert Opin Biol Ther. 2008;8(8):1109–22.

86. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. Blood. 2019;133(9):906–18.

87. Jámbor C, Bremerich D, Moritz A, Seifried E, Zwissler B. [Management of hemostasis disorders after extracorporeal circulation. A clinical therapy algorithm]. Anaesthesist. 2008;57(4):374–81.

88. Kalbhenn J, Schmidt R, Nakamura L, Schelling J, Rosenfelder S, Zieger B. Early diagnosis of acquired von Willebrand Syndrome (AVWS) is elementary for clinical practice in patients treated with ECMO therapy. J Atheroscler Thromb. 2015;22(3):265–71.

89. Kalbhenn J, Schlagenhauf A, Rosenfelder S, Schmutz A, Zieger B. Acquired von Willebrand syndrome and impaired platelet function during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: Rapid onset and fast recovery. J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant. 2018;37(8):985–91.

90. Kappelmayer J, Bernabei A, Edmunds LHJ, Edgington TS, Colman RW. Tissue factor is expressed on monocytes during simulated extracorporeal circulation. Circ Res. 1993;72(5):1075–81.

91. Keragala CB, Draxler DF, McQuilten ZK, Medcalf RL. Haemostasis and innate immunity - a complementary relationship: A review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways. Br J Haematol. 2018;180(6):782–98.

92. Kern, FH and Schulman, SR and Lawson, DS and Darling E. Extracorporeal circulation and circulatory assist devices in the pediatric patient. In.

93. Keuren JFW, Wielders SJH, Willems GM, Morra M, Cahalan L, Cahalan P, et al. Thrombogenicity of polysaccharide-coated surfaces. Biomaterials. 2003;24(11):1917–24.

94. Kim HS, Cheon DY, Ha SO, Han SJ, Kim H-S, Lee SH, et al. Early changes in coagulation profiles and lactate levels in patients with septic shock undergoing extracorporeal membrane oxygenation. J Thorac Dis. 2018;10(3):1418–30.

95. Kjellberg G. Coagulation during and after cardiopulmonary bypass with focus on heparin, protamine, aprotinin and platelet function. PhD dissertation Karolinska University Hospital. 2019.

96. Kopp R, Mottaghy K, Kirschfink M. Mechanism of complement activation during extracorporeal blood-biomaterial interaction: effects of heparin coated and uncoated surfaces. ASAIO J. 2002;48(6):598–605.

97. Kreyer S, Muders T, Theuerkauf N, Spitzhüttl J, Schellhaas T, Schewe J-C, et al. Hemorrhage under veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective data analysis. J Thorac Dis. 2017;9(12):5017–29.

98. Larsson M, Rayzman V, Nolte MW, Nickel KF, Björkqvist J, Jämsä A, et al. A factor XIIa inhibitory antibody provides thromboprotection in extracorporeal circulation without increasing bleeding risk. Sci Transl Med. 2014;6(222):222ra17

99. Lattuada A, Rossi E, Calzarossa C, Candolfi R, Mannucci PM. Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. Haematologica. 2003;88(9):1029–34.

100. Lim MY, Deal AM, Kim S, Musty MD, Conard J, Simioni P, et al. Thrombophilic risk of individuals with rare compound factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms: an international case series of 100 individuals. Eur J Haematol. 2016;97(4):353–60.

101. de los Santos Pereira A, Sheikh S, Blaszykowski C, Pop-Georgievski O, Fedorov K, Thompson M, et al. Antifouling Polymer Brushes Displaying Antithrombogenic Surface Properties. Biomacromolecules. 2016;17(3):1179–85.

102. Lou S, MacLaren G, Best D, Delzoppo C, Butt W. Hemolysis in pediatric patients receiving centrifugal-pump extracorporeal membrane oxygenation: prevalence, risk factors, and outcomes. Crit Care Med. 2014;42(5):1213–20.

103. Lukito P, Wong A, Jing J, Arthur JF, Marasco SF, Murphy DA, et al. Mechanical circulatory support is associated with loss of platelet receptors glycoprotein Ibα and glycoprotein VI. J Thromb Haemost. 2016;14(11):2253–60.

104. Maino A, Siegerink B, Lotta LA, Crawley JTB, le Cessie S, Leebeek FWG, et al. Plasma ADAMTS-13 levels and the risk of myocardial infarction: an individual patient data meta-analysis. J Thromb Haemost. 2015;13(8):1396–404.

105. Mandalenakis Z, Rosengren A, Lappas G, Eriksson P, Hansson P-O, Dellborg M. Ischemic Stroke in Children and Young Adults with Congenital Heart Disease. J Am Heart Assoc. 2016;5(2).

106. Manlhiot C, Menjak IB, Brandão LR, Gruenwald CE, Schwartz SM, Sivarajan V Ben, et al. Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. Circulation. 2011;124(14):1511–9.

107. Mannucci PM, Parolari A, Canciani MT, Alemanni F, Camera M. Opposite changes of ADAMTS-13 and von Willebrand factor after cardiac surgery. Vol. 3, Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. England; 2005. p. 397–9.

108. Mannucci PM, Vanoli M, Forza I, Canciani MT, Scorza R. Von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in 123 patients with connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis). Haematologica. 2003;88(8):914–8.

109. Marcus AJ, Broekman MJ. Cell-free hemoglobin as an oxygen carrier removes nitric oxide, resulting in defective thromboregulation. Vol. 93, Circulation. United States; 1996. p. 208–9.

110. May F, Krupka J, Fries M, Thielmann I, Pragst I, Weimer T, et al. FXIIa inhibitor rHA-Infestin-4: Safe thromboprotection in experimental venous, arterial and foreign surface-induced thrombosis. Br J Haematol. 2016;173(5):769–78.

111. McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SEG, Perez M, Ward P, Glidden D V, et al. Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. Stroke. 2007;38(2):736–41.

112. McVeen RV, Lorch V, Carroll RC, Goldberg L, Keszler M, Podlasek S, Stewart DL. Changes in fibrinolytic factors in newborns during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Am J Hematol.1991;38(3):254-5. doi: 10.1002/ajh.2830380324. PMID: 1951333.

113. Van Der Meijden PEJ, Van Schilfgaarde M, Van Oerle R, Renné T, ten Cate H, Spronk HMH. Platelet- and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIa. J Thromb Haemost. 2012;10(7):1355–62.

114. Meyer AD, Gelfond JAL, Wiles AA, Freishtat RJ, Rais-Bahrami K. Platelet-derived microparticles generated by neonatal extracorporeal membrane oxygenation systems. ASAIO J. 2015;61(1):37–42.

115. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. Crit Care. 2016;20(1):387.

116. Miyazaki Y, Nomura S, Miyake T, Kagawa H, Kitada C, Taniguchi H, et al. High shear stress can initiate both platelet aggregation and shedding of procoagulant containing microparticles. Blood. 1996;88(9):3456–64.

117. Moganasundram S, Hunt BJ, Sykes K, Holton F, Parmar K, Durward A, et al. The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children. Anesth Analg. 2010;110(4):995–1002.

118. Murphy LD, Benneyworth BD, Moser EAS, Hege KM, Valentine KM, Mastropietro CW. Analysis of Patient Characteristics and Risk Factors for Thrombosis After Surgery for Congenital Heart Disease. Pediatr Crit care Med a J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc. 2018;19(12):1146–52.

119. Nasr VG, Staffa SJ, Zurakowski D, DiNardo JA, Faraoni D. Pediatric Risk Stratification Is Improved by Integrating Both Patient Comorbidities and Intrinsic Surgical Risk. Anesthesiology [Internet]. 2019;130(6):971–80. Available from: https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002659

120. Nasr V. G, DiNardo J.A. Pediatric cardiac anesthesia. New Jersey: John Wiley & Sons Limited, 2015.p 51

121. Ndrepepa G., Kastrati A. Alanine aminotransferase—a marker of cardiovascular risk at high and low activity levels. J. Lab. Precis. Med. 2019;(4):1-16.

122. Nguyen TC, Liu A, Liu L, Ball C, Choi H, May WS, et al. Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis. Haematologica. 2007;92(1):121–4.

123. Di Nisio M, Peinemann F, Porreca E, Rutjes AWS. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in patients undergoing cardiac or thoracic surgery. Cochrane database Syst Rev. 2015;(6):CD009658.

124. Obstals F, Vorobii M, Riedel T, de Los Santos Pereira A, Bruns M, Singh S, et al. Improving Hemocompatibility of Membranes for Extracorporeal Membrane Oxygenators by Grafting Nonthrombogenic Polymer Brushes. Macromol Biosci. 2018;18(3).

125. Ohga S, Kang D, Kinjo T, Ochiai M, Doi T, Ishimura M, et al. Paediatric presentation and outcome of congenital protein C deficiency in Japan. Haemophilia. 2013;19(3):378–84.

126. Okamoto K, Tamura T, Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. J Intensive Care. 2016;4(23):1-8. doi:10.1186/s40560-016-0149-0

127. Ozbek N, Ataç FB, Yildirim S V, Verdi H, Yazici C, Yilmaz BT, et al. Analysis of prothrombotic mutations and polymorphisms in children who developed thrombosis in the perioperative period of congenital cardiac surgery. Cardiol Young. 2005;15(1):19–25.

128. Parolari A, Cavallotti L, Andreini D, Myasoedova V, Banfi C, Camera M, et al. D-dimer is associated with arterial and venous coronary artery bypass graft occlusion. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155(1):200-207.

129. Pasala S, Fiser RT, Stine KC, Swearingen CJ, Prodhan P. von Willebrand factor multimers in pediatric extracorporeal membrane oxygenation support. ASAIO J. 2014;60(4):419–23.

130. Passmore MR, Fung YL, Simonova G, Foley SR, Diab SD, Dunster KR, et al. Evidence of altered haemostasis in an ovine model of venovenous extracorporeal membrane oxygenation support. Crit Care. 2017;21(1):191.

131. Paszkowiak JJ, Dardik A. Arterial wall shear stress: observations from the bench to the bedside. Vasc Endovascular Surg. 2003;37(1):47–57.

132. Plötz FB, van Oeveren W, Bartlett RH, Wildevuur CR. Blood activation during neonatal extracorporeal life support. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993;105(5):823–32.

133. Poot A, Beugeling T, Cazenave JP, Bantjes A, van Aken WG. Platelet deposition in a capillary perfusion model: quantitative and morphological aspects. Biomaterials. 1988;9(2):126–32.

134. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. Ann Intern Med. 1997;127(10):895–903.

135. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Aspey B, Newman S, Harrison M, et al. Microemboli and Cerebral Impairment During Cardiac Surgery. Vasc Surg [Internet]. 1990;24(1):34–43. Available from: https://doi.org/10.1177/153857449002400107

136. Reed GL, Houng AK, Singh S, Wang D. α2-Antiplasmin: New Insights and Opportunities for Ischemic Stroke. Semin Thromb Hemost. 2017;43(2):191–9.

137. Sandler N, Kaczmarek E, Itagaki K, Zheng Y, Otterbein L, Khabbaz K, et al. Mitochondrial DAMPs Are Released During Cardiopulmonary Bypass Surgery and Are Associated With Postoperative Atrial Fibrillation. Heart Lung Circ. 2018;27(1):122–9.

138. Siegerink B. FVIII, Protein C and the Risk of Arterial Thrombosis: More than the Sum of Its Parts. Vol. 118, Thrombosis and haemostasis. Germany; 2018. p. 1127–9.

139. Sigaut S, Tremey B, Ouattara A, Couturier R, Taberlet C, Grassin-Delyle S, et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Anesthesiology. 2014;120(3):590–600.

140. Silvey M, Hall M, Bilynsky E, Carpenter SL. Increasing rates of thrombosis in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. Thromb Res. 2018;162:15–21.

141. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. Anesth Analg. 2011;113(6):1319–33.

142. Soares RPS, Bydlowski SP, Nascimento NM, Thomaz AM, Bastos ENM, Lopes AA. Plasmatic ADAMTS-13 metalloprotease and von Willebrand factor in children with cyanotic congenital heart disease. Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol. 2013;46(4):375–81.

143. Stoll M, Rühle F, Witten A, Barysenka A, Arning A, Strauss C, et al. Rare Variants in the ADAMTS13 Von Willebrand Factor-Binding Domain Contribute to Pediatric Stroke. Circ Cardiovasc Genet. 2016;9(4):357–67.

144. Sutor AH. Vitamin K deficiency bleeding in infants and children. Semin Thromb Hemost. 1995;21(3):317–29.

145. Takahashi N, Wada H, Usui M, Kobayashi T, Habe-Ito N, Matsumoto T, et al. Behavior of ADAMTS13 and Von Willebrand factor levels in patients after living donor liver transplantation. Thromb Res. 2013;131(3):225–9.

146. Tang JH, Gao DP, Zou PF. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: a systematic review and meta-analysis. Braz J Med Biol Res. 2018;51(7):1-8. doi:10.1590/1414-431x20176783

147. Tauber H, Ott H, Streif W, Weigel G, Loacker L, Fritz J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation induces short-term loss of high-molecular-weight von Willebrand factor multimers. Anesth Analg. 2015;120(4):730–6.

148. Thiagarajan RR, Laussen PC. Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery -1 (RACHS-1) for Evaluation of Mortality in Children Undergoing Cardiac Surgery. In: Pediatric and Congenital Cardiac Care: Volume 1: Outcomes Analysis. 2015. p. 1–515.

149. Tillman B, Gailani D. Inhibition of Factors XI and XII for Prevention of Thrombosis Induced by Artificial Surfaces. Semin Thromb Hemost. 2018;44(1):60–9.

150. Todd Tzanetos DR, Yu C, Hernanz-Schulman M, Barr FE, Brown NJ. Prospective study of the incidence and predictors of thrombus in children undergoing palliative surgery for single ventricle physiology. Intensive Care Med. 2012;38(1):105–12.

151. Toh CH, Hoots WK, on behalf of the SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of theScientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis:a 5-year overview. J Thromb Haemost 2007;(5):604–6.

152. Turbill P, Beugeling T, Poot AA. Proteins involved in the Vroman effect during exposure of human blood plasma to glass and polyethylene. Biomaterials. 1996;17(13):1279–87.

153. Vallhonrat H, Swinford RD, Ingelfinger JR, Williams WW, Ryan DP, Tolkoff-Rubin N, et al. Rapid activation of the alternative pathway of complement by extracorporeal membrane oxygenation. ASAIO J. 1999;45(1):113–4.

154. Vroman L, Adams AL, Fischer GC, Munoz PC. Interaction of high molecular weight kininogen, factor XII, and fibrinogen in plasma at interfaces. Blood. 1980;55(1):156–9.

155. Wahba A, Philipp A, Behr R, Birnbaum DE. Heparin-coated equipment reduces the risk of oxygenator failure. Ann Thorac Surg. 1998;65(5):1310–2.

156. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. Chest. 1997;112(3):676–92.

157. Warkentin TE. Microvascular Thrombosis and Ischaemic Limb Losses in Critically Ill Patients. Hamostaseologie. 2019;39(1):6–19.

158. Watanabe H, Hayashi J, Ohzeki H, Moro H, Sugawara M, Eguchi S. Biocompatibility of a silicone-coated polypropylene hollow fiber oxygenator in an in vitro model. Ann Thorac Surg. 1999;67(5):1315–9.

159. Wendel HP, Jones DW, Gallimore MJ. FXII levels, FXIIa-like activities and kallikrein activities in normal subjects and patients undergoing cardiac surgery. Immunopharmacology. 1999;45(1–3):141–4.

160. Westfall SH, Stephens C, Kesler K, Connors RH, Tracy TFJ, Weber TR. Complement activation during prolonged extracorporeal membrane oxygenation. Surgery. 1991;110(5):887–91.

161. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BES. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. Br J Haematol. 2002;119(2):295–309.

162. Wilm J, Philipp A, Müller T, Bredthauer A, Gleich O, Schmid C, et al. Leukocyte Adhesion as an Indicator of Oxygenator Thrombosis During Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy.ASAIO J. 2018;64(1):24–30.

163. Wu D, Zhong Z, Chen Y, Ding H, Yang M, Lian N, et al. Analysis of PROC and PROS1 single nucleotide polymorphisms in a thrombophilia family. Clin Respir J. 2019;13(8):530–7.

164. Yau JW, Stafford AR, Liao P, Fredenburgh JC, Roberts R, Weitz JI. Mechanism of catheter thrombosis: comparison of the antithrombotic activities of fondaparinux, enoxaparin, and heparin in vitro and in vivo. Blood. 2011;118(25):6667–74.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 25. Классификация RACHS-1 (адаптировано).

Procedure	**RACHS-1 Category**
Аортопексия	1
ДМПП, частичное закрытие	1
ДМПП, закрытие заплатой	1
ДМПП, закрытие заплатой + коррекция частичного аномального дренажа легочных вен	1
Коррекция частичного аномального дренажа легочных вен	1
Закрытие персистирующего овального окна	1
Коррекция аневризы ПЖ	2
Коррекция подклапанного стеноза аорты	2
Коррекиця аорто-легочного окна	2
ДМПП, общее предсердие, септация	2
Коррекцмя частичного атрио-вентрикулярного канала	2
Двунаправленный кавопульмональный анастомоз (процедура Гленна)	2
Билатеральный двунаправленный кавопульмональный анастомоз	2
Перевязка фистулы коронарной артерии	2
Коррекция двухкамерного правого желудочка	2

Геми-Фонтен	2
Перевязка легочной артерии	2
Реконструкция легочной артерии (пластика)	2
Коррекция слинга легочной артерии	2
Реконструкция выводного отдела правого желудочка	2
Коррекция аневризмы синуса Вальсальвы	2
Кавопульмональный анастомоз верхней полой вены + реконструкция ЛА	2
Коррекция тетрады Фалло, без вентрикулотомии	2
Коррекция тетрады Фалло, вентрикулотомия, нетрансанулярная заплата	2
Коррекция тетрады Фалло, вентрикулотомия, трансанулярная пластика	2
Протезирование клапана легочной артерии	2
Хирургия клапана легочной артерии, другие вмешательства	2
Вальвулопластика с протезированием аортального клапана в одной операции	2
Вальвулопластика аортального клапана	2
Коррекция сосудистого кольца	2
Коррекция ДМЖП заплатой	2
Коррекция ДМЖП, первичное закрытие	2
Коррекция ДМЖП, множественные дефекты	2
Коррекция аневризмы аорты	3

Пластика дуги аорты + пластика ДМЖП	3
Коррекция стеноза аорты, подклапанный, при идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе.	3
Пластика аортального стеноза, надклапанный	3
Операция аортального переключения	3
Операция Мастарда или Сеннинга	3
Коррекция полной формы атрио-вентрикулярного канала	3
Коррекция промежуточной формы атрио-вентрикулярного канала	3
Удаление опухоли сердца	3
Коррекция коарктации аорты+коррекция ДМЖП	3
Наложение кондуита ЛЖ в ЛА	3
Наложение кондуита ПЖ в ЛА	3
Коррекция трехпредсердного сердца	3
Коррекция двойного отхождения сосудов от ПЖ	3
Коррекция двойного отхождения сосудов от ПЖ, внутрижелудочковй туннель	3
Процедура Фонтена+вальвулоплатика атриовентрикулярного клапана	3
Процедура Фонтена, другое	3
Наложение манжеты на ствол легочной артерии	3
Коррекция отхождения легочной артерии от восходящей аорты (гемитрункус)	3

Коррекция Атрезии ЛА – ДМЖП - большие аорто-легочные коллатерали (псевдотрункус)	3
Коррекция атрезии ЛА – ДМЖП (включая тетраду Фалло)	3
Операция Росса	3
Системно-легочный шунт	3
Модифицированный шунт по Блэлок-Тауссиг	3
Процедура Гленна или геми-Фонтен + пластика атриовентрикулярного канала	3
Протезирование аортального клапана	3
Протезирование митрального клапана	3
Протезирование трикуспидального клапана	3
Другие вмешательства на митральном клапане	3
Другие вмешательства на трикуспидальном клапане	3
Операции на дуге аорты	4
Операция артериального переключения и коррекция ДМЖП	4
Создание/увеличение ДМПП	4
Коррегированная ТМС, операция двойного переключения	4
Коррекция прерывания дуги аорты	4
Процедура Konno	4
Операция Растелли	4
Коррекция артериального ствола	4
Унифокализация легочного кровотока	4

Создание/увеличение ДМЖП	4
Коррекция общего артериального ствола + прерывания дуги аорты	5
Операция Дамуса-Кея-Стесела	6
Операция Норвуда	6
Коарктация аорты, конец в конец	1 если >30, 2 если ≤30 дней
Коррекция тотального аномального дренажа легочных вен	2 если >30, 4 если ≤30 дней
Пластика аортального клапана	2 если >30, 4 если ≤30 дней
Коррекция аномалии Эбштейна	3 если >30, 5 если ≤30 дней
Коррекция тотального анамального дренажа легочных вен + системно-легочный шунт	3 если >30, 4 если ≤30 дней