

На правах рукописи

ЛЕОНОВ Николай Петрович

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ
ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА
У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ**

14.01.20 - Анестезиология и реаниматология

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Подпись
соискателя

Новосибирск – 2017

Работа выполнена в Центре анестезиологии и реаниматологии
ФГБУ «СФБМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск)

Научный руководитель д-р медицинских наук СТРУНИН Олег Всеволодович

Официальные оппоненты:

**БЕЛОУСОВА Тамара Владимировна, доктор медицинских наук, профессор
(ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава
России; заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии)**

**ЛЕБЕДЕВА Майя Николаевна, доктор медицинских наук
(ФГБУ “Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и орто-
педии им. Я.Л.Цивьяна” Министерства здравоохранения Российской Федерации);
заместитель главного врача по анестезиологическому обеспечению)**

Ведущая организация:

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего обра-
зования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(634050, Томск, Московский тракт, 2)**

Защита состоится 31.05. 2017 года в 10 часов на заседании диссертационного совета
Д 208.063.01 при ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.
Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;
e-mail: Lenko@meshalkin.ru
http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
и на сайте http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli

Автореферат разослан «___» _____ 2017 года

Ученый секретарь совета по защите
докторских и кандидатских диссертаций
д-р мед. наук, профессор

Ленько Евгений Владимирович

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АВК — атриовентрикулярный канал
- АИК — аппарат искусственного кровообращения
- АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время
- АСТ — (activated clotting time) активированное время свертывания
- АТШ — антитромбина III
- ВПС — врожденные пороки сердца
- ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ДМПП — дефект межпредсердной перегородки
- ЕАКК — эписилон-аминокапроновая кислота
- ИВЛ — искусственная вентиляция легких
- ИК — искусственное кровообращение
- МНО — международное нормализованное отношение
- ОАП — открытый артериальный проток
- ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОЦК — объем циркулирующей крови
- ПДФ — продукты дегидратации фибрина
- ПТВ — протромбиновое время
- РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы
- СЗП — свежезамороженная плазма
- СПОН — синдром полиорганной недостаточности
- ТВ — тромбиновое время
- ТМС — транспозиция магистральных сосудов
- ТЭГ — тромбоэластография
- ЦОТ — цель-ориентированная терапия
- ЭК — экстракорпоральный контур
- ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
- JAAM — (Japanese Association of Acute Medicine) японская ассоциация неотложной медицины
- MODS — (multiple organ failure score) – шкала оценки полиорганной недостаточности
- РСТ — прокальцитонин
- PELOD — (pediatric logistic organ dysfunction score) – педиатрическая логистическая шкала оценки полиорганной недостаточности
- P-MODS — (pediatric multiple organ dysfunction score) - шкала оценки полиорганной недостаточности у детей

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Одной из актуальных проблем современной кардиоанестезиологии являются послеоперационные кровотечения (Wolf M., Maher K. et al., 2014). Обширная хирургическая травма, длительный контакт крови с чужеродной поверхностью аппарата искусственного кровообращения (ИК), большие дозы гепарина, гипотермия, гемодилуция являются причинами послеоперационной коагулопатии, вызывающей повышенную кровоточивость. Проявления ее усугубляются на фоне гипоксии и ацидоза, приобретая рефрактерность к обычной гемостатической терапии. (Чарная М.А., Морозов Ю.А. и др., 2007). В кардиохирургии на сегодняшний день используются большие объемы гемостатических препаратов и порядка 30% национального запаса компонентов крови, что согласуется с данными зарубежных исследований (Wells A.W., Liewelyn S.A. et al., 2009). Необоснованная трансфузия большого объема компонентов крови приводит к осложнениям (легочная и почечная недостаточность), а также к коагулопатии разведения. Доказано, что у детей эти осложнения возникают при использовании эритромаcсы (Ranucci M., Carlucci S., 2009), а также при использовании большого объема свежемороженой плазмы (СЗП) и тромбомассы (Khan H. et al., 2007). На сегодняшний день отсутствует единый подход к оценке состояния гемостаза у новорожденных и детей раннего возраста в периоперационном периоде. На данный момент можно выделить два алгоритма диагностики и гемостатической терапии. Первый — стандартный алгоритм, частично основанный на стандартном наборе тестов (коагулограмма, агрегатограмма, кол-во тромбоцитов, АСТ). Алгоритм распространен во многих клиниках. Он основан на данных литературы и регламентируется внутривольничными утвержденными протоколами лечения. Между тем его использование у детей первого года жизни в кардиохирургии не обосновано научными исследованиями, т.к. выполнение стандартных гемостатических тестов имеет низкую, ограниченную диагностическую ценность — их результаты врач получает лишь через 1–2 часа. Для их выполнения необходим большой объем крови пациента, что само по себе является дополнительной кровопотерей, особенно у новорожденных. Такая терапия приводит также к необоснованному использованию гемостатиков, что в свою очередь, увеличивает риск посттрансфузионных осложнений, сроки лечения, а также вероятность неблагоприятного исхода. Второй — алгоритм цель-ориентированной терапии (ЦОТ), основой которого является применение тромбоэластографии (ТЭГ). ТЭГ выполняется значительно быстрее (первые результаты доступны уже через 15–20 мин), самим анестезиологом непосредственно в операционной, в палате реанимации. Преимуществами этого метода являются: получение интегральной оценки системы гемостаза с учетом всех компонентов, за исключением сосудистой стенки; не требуется центрифугирования образца крови (уменьшается время выполнения анализа); использование малых объемов крови; учет температуры пациента; выявление нарушений фибринолиза; контроль

гепаринотерапии и его нейтрализации; контроль терапии аспирином и плавиксом; возможность определения функционального фибриногена; быстрота и наглядность получения данных. Таким образом, ТЭГ применима для: скрининга гемостаза перед операциями, дифференциальной диагностики любых кровотечений и цель-ориентированной терапии, контроля гепаринотерапии и терапии антиагрегантами (Буланов А.Ю., 2011). В иностранной литературе (Despotis et al., 1994; Speiss et al., 1995; Shore-Lesserson L. et al., 1999; Ronald A. et al., 2005; Nuttall G.A. et al., 2001; Royston et al., 2001; Capraro et al., 2001; Avidan et al., 2004; Anderson et al., 2006) описаны преимущества проведения диагностики у взрослых с использованием метода цель-ориентированной терапии, которые заключаются в уменьшении выраженности геморрагического синдрома, уменьшении объема и частоты использования гемокомпонентов и гемостатиков, что позволяет избежать развития осложнений (полиорганной недостаточности, коагулопатии). При этом отсутствуют сведения о проведении рандомизированных проспективных исследований, посвященных сравнению методов коррекции геморрагического синдрома у новорожденных и детей раннего возраста с врожденными пороками сердца (ВПС) после операций, выполненных в условиях гипотермической перфузии. Имеются статьи, посвященные выявлению референтных пределов ТЭГ у пациентов разных возрастных групп, в т.ч. новорожденных (Pivalizza E.G. et al., 2001; Miller B.E. et al., 1997 и 2003; Edwards R.M. et al., 2008; Chan K. et al., 2007). Встречаются данные, посвященные описанию применения ТЭГ у детей для исследования системы гемостаза при ИК (Moganasundram S. et al., 2010; Tirosh-Wagner T. et al., 2011). Существуют англоязычные рекомендации применения модифицированного протокола гемостатической терапии у детей (Andropoulos B., 2005). Нами найдены также исследования эффективности применения ТЭГ у детей в других областях медицины: в травматологии (Буланов А.Ю., 2011; Vogel A.M., 2013), при пересадке печени (Wang S.C. et al., 2012), в нейрохирургии (Goobie S.M. et al., 2001) и гематологии (Буланов А.Ю., 2012). Учитывая приведенные факты, нужно отметить, что новорожденные и дети раннего возраста с ВПС во время и после кардиохирургических операций крайне нуждаются в рациональном выборе метода диагностики нарушений гемостаза, а также в конкретных показаниях к применению того или иного гемостатического препарата.

Цель исследования — предложить наиболее эффективный и безопасный метод контроля и коррекции геморрагического синдрома у новорожденных и детей раннего возраста при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения.

Задачи исследования:

1. Предложить алгоритм цель-ориентированной гемостатической терапии для новорождённых и детей раннего возраста при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения;
2. Сравнить эффективность цель-ориентированной и стандартной гемостатической терапии у

новорождённых и детей раннего возраста при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения;

3. Определить лабораторные и клинические факторы прогрессирования нарушений гемостаза и их динамику у новорождённых во время и после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения;
4. Определить параметры нормы каолин-активированной тромбоэластографии у здоровых новорождённых и нормы/патологии у новорождённых с ВПС.

Новизна исследования

Впервые на основании проспективного рандомизированного исследования дана оценка и проведено сравнение эффективности стандартной гемостатической терапии и цель-ориентированной терапии у новорожденных и детей раннего возраста с ВПС. Доказаны очевидные преимущества цель-ориентированной терапии у новорожденных и детей раннего возраста, что позволило уменьшить тяжесть послеоперационного СПОН, длительность ИВЛ, частоту реанимационных мероприятий после операции, 30-дневную смертность, частоту послеоперационной коагулопатии, а также объем и частоту использования гемостатических препаратов и гемокомпонентов. Полученные результаты позволяют рекомендовать протокол цель-ориентированной терапии к применению и клиническому использованию у новорожденных и детей раннего возраста при послеоперационных кровотечениях после операций на сердце. Установлены референтные пределы каолин-активированной тромбоэластографии у новорожденных с ВПС, которые можно использовать как нормативные показатели у доношенных новорожденных. Проанализирована динамика основных компонентов гемостаза у новорожденных и детей первого года жизни до операции, во время кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения и в постперфузионном периоде. На основании исследования доказано, что коагулопатия, обусловленная ИК, является основным патогенетическим механизмом повышенной кровоточивости у новорожденных в первые часы после операции на сердце с использованием ИК, установлены ее основные клинические и лабораторные проявления, а также факторы прогрессирования.

Практическая значимость

Доказана клиническая эффективность и преимущества применения цель-ориентированной терапии у новорожденных и детей раннего возраста с ВПС после операций с использованием ИК. Дана комплексная оценка послеоперационного геморрагического синдрома и характеристика коагулопатии у новорожденных после операций на сердце в условиях ИК. На основании выполненных исследований разработана медицинская технология, пригодная для практического внедрения в лечебные учреждения кардиохирургического профиля. Установлены нормативные пределы каолин-активированной ТЭГ, на которые можно

ориентироваться в практике лечения и диагностики нарушений гемостаза у новорожденных в любых лечебных учреждениях педиатрического профиля.

Краткая характеристика клинического материала и методов исследования

Основное проспективное рандомизированное исследование проведено в отделениях анестезиологии и реаниматологии и отделении реанимации интенсивной терапии детской с декабря 2013 по декабрь 2015 года. Пациентами являлись новорожденные и дети раннего возраста с ВПС.

Критериями включения стали: возраст до 1 года; масса от 2,5 кг до 8 кг; первичная оперативная коррекция ВПС в условиях ИК; отсутствие шока и инотропной поддержки; отсутствие необходимости искусственной вентиляции легких (ИВЛ); отсутствие пневмонии и сепсиса; нормальные показатели биохимии крови — почечных и печеночных проб; отсутствие анамнестических данных о гематологической патологии и факта применения гемостатических, антикоагуляционных препаратов в дооперационном периоде, отсутствие синдрома гетеротаксии, наличие согласия родителей больного на проведение исследования.

Критериями исключения стали: отказ родителей от участия в исследовании во время выполнения работы; обнаружение во время исследования факторов не позволяющих включить пациента в исследование (например — гематологических — по данным расширенных исследований, проведенных во время работы, не позволивших включить пациента в исследование); смерть пациента на операционном столе; необходимость применения антикоагулянтов в ближайшие 48 часов сразу после операции, а также исключение из исследования методом случайного выбора (применен генератор случайных чисел с заданным диапазоном) пациентов для обеспечения равного соотношения новорожденных и детей до одного года в сравниваемых группах.

Определены точки клинической эффективности исследования: *первичная точка* — объем применения гемостатических препаратов и гемокомпонентов за первые сутки после операции; *вторичные точки* — объем кровопотери, частота применения гемостатических и эритроцитсодержащих препаратов, наличие значимой кровопотери в первый час пребывания в ОРИТ (более 2,5 мл/кг/час), доля больных с коагулопатией на 2-е сутки после операции согласно диагностической шкале JAAM, частота реанимационных мероприятий за 7 суток после операции (реанимационные мероприятия определены как неотложная эндотрахеальная реинтубация, срочные хирургические вмешательства, такие как реторакотомия, установка экстракорпоральной мембранной оксигенации, сердечно-легочная реанимация, начало заместительной почечной терапии), тяжесть СПОН согласно диагностической шкале PELOD, длительность ИВЛ, сроки пребывания в ОРИТ и в стационаре, 30-дневная смертность.

На основе предварительно проведенного ретроспективного исследования (Леонов Н.П., Караськов А.М. и др., 2012) выявлено, что 48% пациентов требуют дополнительного объема гемостатических препаратов и гемокомпонентов в первые сутки после операции из-за

продолжающегося кровотечения и прогрессирования коагулопатии. Сформированы: нулевая гипотеза — нет различий в исследуемых группах в объеме применения гемостатических препаратов и гемокомпонентов за первые сутки после операции; альтернативная гипотеза — имеются различия в исследуемых группах в объеме применения гемостатиков и гемокомпонентов за первые сутки после операции. Проведен расчет выборки по первичной точке исследования с мощностью 80% и с уровнем значимости 5%. Учитывая возможное исключение части пациентов из исследования, общий объем выборки увеличен на 50% (до 144 пациентов). Исключены из исследования 20 пациентов. В дальнейшем методом «конвертов» пациенты распределялись на группы — основную (ее пациенты получали гемостатическую ЦОТ на основе данных ТЭГ) и контрольную (пациенты со стандартным протоколом лечения геморрагического синдрома, основанного на рутинных тестах гемостаза). Родителям пациентов не предоставлялась информация о результатах проведенной рандомизации. Все данные лабораторных тестов интерпретировались одним исследователем, непосредственно не связанным с проведением гемотрансфузионной терапии. Их результаты сообщались лечащему анестезиологу, дежурным реаниматологу и хирургу в виде рекомендаций. В итоге в исследовании анализировались 120 пациентов, что составило мощность 88,2% при доверительном интервале 5%.

Общая схема дизайна основного исследования

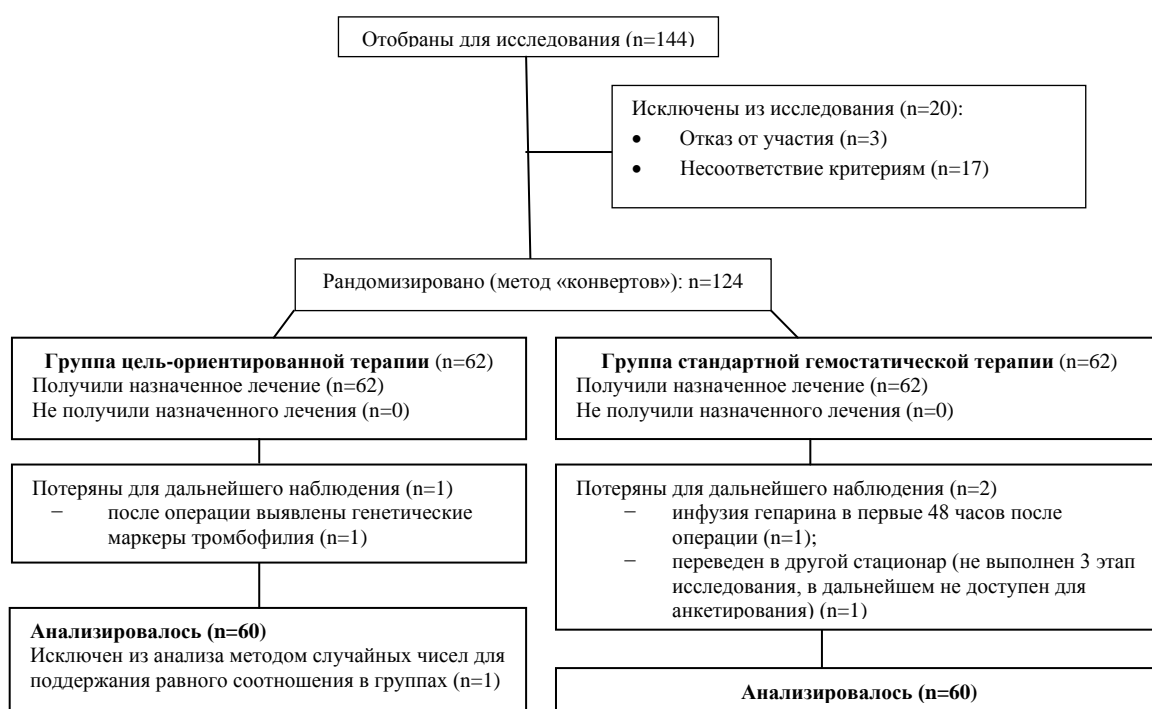


Рисунок 1

Для исследования системы гемостаза были взяты пробы крови (объемом 3 мл в цитратную пробирку) на следующих этапах: 1-й этап — до оперативного вмешательства, 2-й этап — сразу после основного этапа операции (через 20 мин после введения протамина), 3-й этап — через 24 часа после операции. Проведено изучение плазменного звена гемостаза, тромбоцитарного

гемостаза, системы естественных антикоагулянтов и фибринолиза. Произведено определение АСТ. Кроме того, на каждом этапе и у каждого больного одним исследователем выполнялась ТЭГ с каолином (использовались обычные кюветы и кюветы с гепариназой) на аппарате фирмы Hemoscope TEG 5000, в соответствии с рекомендациями производителя. Использовалась стандартная методика и стандартные реактивы (Medtel; for Hemoscope Corp.).

Гемотрансфузионная терапия в операционной назначалась только по согреванию до 35°C при наличии интенсивного кровотечения. Интенсивным кровотечением в операционной считали наличие кровопотери от 1,5 мл/кг за 3-минутный период, либо субъективное отсутствие сгустков в хирургической ране спустя 10 мин после нейтрализации гепарина. При отсутствии кровотечения гемостатическую терапию не проводили. В послеоперационной палате клинически значимым послеоперационным кровотечением считали кровопотерю более 2–2,5 мл/кг/час в послеоперационном периоде. Если кровопотеря составляла менее 2 мл/кг/час — наблюдали 2 часа, если темп кровотечения не уменьшался, то применяли гемостатическую терапию согласно выбранному протоколу.

Протокол цель-ориентированной гемостатической терапии: применялся у пациентов из основной группы основного исследования. Данный клинический протокол сформирован нами на основании литературных данных и результатов собственных опубликованных исследований. Так, использование «индекса гепаринизации» (отношения интервала R, полученного в обычной пробирке, к интервалу R, полученному в пробирке с гепариназой) для введения протамина предложено L. Shore-Lesserson (Shore-Lesserson L. et al., 1999). Применение СЗП как донатора факторов свертывания при удлинении интервала R в кювете с гепариназой > 10,5 мин обусловлено референтными пределами каолин-активированной ТЭГ (Chan K. et al., 2007). Применение криопреципитата и СЗП (при отсутствии криопреципитата) как источника фибриногена при наличии угла-альфа менее 40 град. и/или уровне фибриногена менее 1 г/л определено работами, посвященными исследованиям гемостаза и возможностей применения тромбозластографии в кардиохирургии у детей и при трансплантации печени (Gorlinger K. et al., 2006; Moganasundram S. et al., 2010; Tirosh-Wagner T. et al., 2011; Faraoni D. et al. 2014). Применение тромбоконтрата при уровне тромбоцитов менее 50×10^9 /л. и максимальной амплитуде МА менее 40 мм основано на работе Wang S.C., посвященной трансплантации печени (Wang S.C. et al., 2012), а также обусловлено рекомендациями руководства «Guidelines from the European Society of Anaesthesiology» (Kozek-Langenecker S.A. et al., 2013). Применение протромплекса у детей при R более 15 мин, угле-альфа более 40 град., фибриногене более 1 г/л, т.е. при значимом дефиците факторов свертывания и достаточном уровне фибриногена описано M. Ranucci в книге-руководстве «Point-of-care tests for severe hemorrhage», изданной в 2016 году. Применение антифибринолитиков при показателе Ly30 более 3%, обусловлено работой

«Fibrinolysis greater than 3% is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy», выполненной Chapman M.P. в 2013 году. Дозировки гемостатиков выбраны на основании литературных данных (Guay J. et al., 2006; Kozek-Langenecker S.A. et al., 2013). Эти дозировки являются стандартными, общепринятыми и не противоречат нормативным документам законодательства РФ и Министерства здравоохранения. Послеоперационный желаемый уровень гемоглобина определяется в зависимости от острой необходимости увеличения газотранспортной емкости крови. Общей рекомендацией к гемотрансфузии эритроцитсодержащих компонентов у детей раннего возраста с ВПС является уровень гемоглобина менее 100 г/л. (Kozek-Langenecker S.A. et al., 2013).

Для четкого понимания сути протокола ЦОТ он представлен в Таблице 1.

Таблица 1

Протокол цель-ориентированной терапии в основной группе

Название препарата	Показания
Протамин в дозе 1–1,5 мг/кг в/в	интервал R, полученный в кювете с гепариназой в 2 и более раза меньше, чем интервал R в обычной кювете («индекс гепаринизации» $R_{/m} > 2$)
СЗП в дозе 15–20 мл/кг в/в	удлинение интервала R в кювете с гепариназой > 10,5 мин; либо в отсутствии криопреципитата при наличии угла-альфа < 40 град., уровне фибриногена < 1 г/л. Трансфузию СЗП продолжали до нормализации показателя R на уровень дооперационного.
Криопреципитат 0,5 дозы/кг в/в	уровень фибриногена < 1 г/л и угол-альфа < 40 град. в кювете с гепариназой.
Тромбоконцентрат 0,3–0,5 дозы/кг в/в	уровень тромбоцитов < 50×10^9 /л. и максимальная амплитуда МА < 40 мм в кювете с гепариназой.
Протромплекс 50–75ЕД/кг в/в	R > 15 мин, угол-альфа > 40 град. в кювете с гепариназой, фибриноген > 1 г/л
ЕАКК в дозе 2 мл/кг в/в	показатель Lu30 > 3%

Стандартный протокол гемостатической терапии: после основного этапа операции пациенты из контрольной группы основного исследования при кровотечении получали СЗП 20 мл/кг. При интенсивном кровотечении в операционной и клинически значимом послеоперационном кровотечении после применения СЗП использовался концентрат факторов свертывания — протромплекс в возрастных дозировках. Если этого было не достаточно и кровотечение продолжалось в послеоперационном периоде (в палате ОРИТ), то больные получали: дополнительную дозу протамина 1–1,5 мг/кг (при АСТ более 15% от нормы); дополнительную дозу СЗП (при удлинении МНО в 1,5 раза от нормы, фибриногене менее 1 г/л, трансфузия продолжалась до практически полной остановки кровотечения, плановая доза 15–20 мл/кг); криопреципитат (при фибриногене менее 1 г/л — 0,5 дозы/кг); тромбомассу (при тромбоцитах менее 50×10^9 /л., 0,3–0,5 дозы/кг); дополнительные 2 мл/кг ЕАКК всегда при продолжающемся кровотечении эмпирически.

Проведенные дополнительные исследования:

Исследование №2: Для характеристики динамики развития и проявления нарушений системы гемостаза у новорожденных в периоперационном периоде, а также выявления значимых лабораторных и клинических факторов прогрессирования нарушений гемостаза после кардиохирургических операций проведено наблюдательное, проспективное исследование. Критериями включения были: возраст до 28 дней; масса от 2,5 кг и выше; первичная оперативная коррекция; отсутствие шока и кардиотонической терапии; отсутствие необходимости ИВЛ; отсутствие пневмонии и сепсиса; нормальные показатели биохимии почечных и печеночных проб; отсутствие анамнестических данных о гематологической патологии и факта применения гемостатических, антикоагуляционных препаратов в дооперационном периоде. Перечень этапов исследования и лабораторных тестов соответствует основному исследованию. Использовался стандартный гемостатический протокол лечения геморрагических осложнений, принятый в НИИПК. Выделены: основная группа (новорожденных с послеоперационным кровотечением более 2,5 мл/кг/час) и контрольная группа (без такой кровопотери). Сформированы: нулевая гипотеза — на 2 сутки нет различий в группах по наличию коагулопатии; альтернативная гипотеза — на 2 сутки есть различий в группах по наличию коагулопатии. В группах проведено сравнение демографических, клинических и лабораторных данных. Также в исследование проведен поиск клинических и лабораторных предикторов коагулопатии.

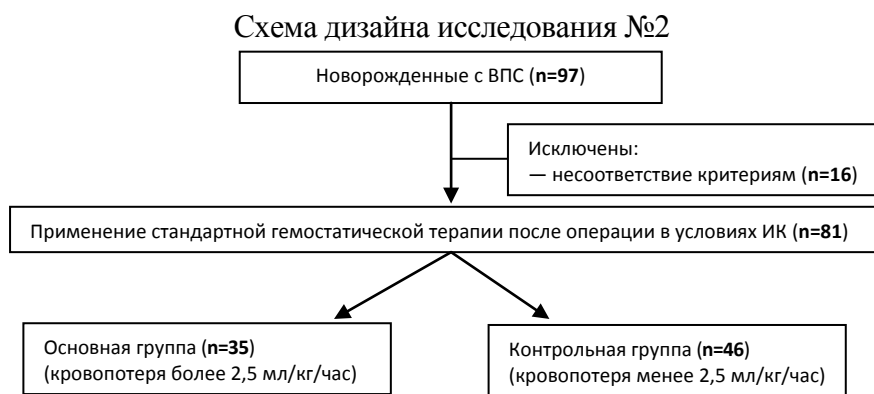


Рисунок 2

Исследование №3: Для правильной оценки показателей ТЭГ у новорожденных с врожденными пороками сердца проведено проспективное наблюдательное исследование двух групп: новорожденных с ВПС в предоперационном периоде (в ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ) и здоровых доношенных новорожденных (из ГБУЗ Новосибирской области «Родильный дом №6»). Сформированы: нулевая гипотеза — нет различий показателей ТЭГ в группах; альтернативная гипотеза — есть различия показателей ТЭГ в группах. Критериями включения были: период новорожденности (возраст до 28 дней), вес более 2,5 кг, длина тела более 45 см, роды после 38 недель гестации, оценка по Шкале Апгар на 5-й минуте более 7 баллов, шкале Даунса менее 4-х баллов. Критериями исключения были: наличие

гематологической, почечной, печеночной, активной инфекционной патологии, шоковые состояния, ИВЛ более 1 суток, применения гемостатических препаратов и антикоагулянтов, а также НПВС. У пациентов производился забор 1 мл крови из центрального катетера. В дальнейшем всем участникам исследования была выполнена каолин-активизированная ТЭГ на аппарате TEG 5000 фирмы Haemoscope Corporation.

Схема дизайна исследования №3

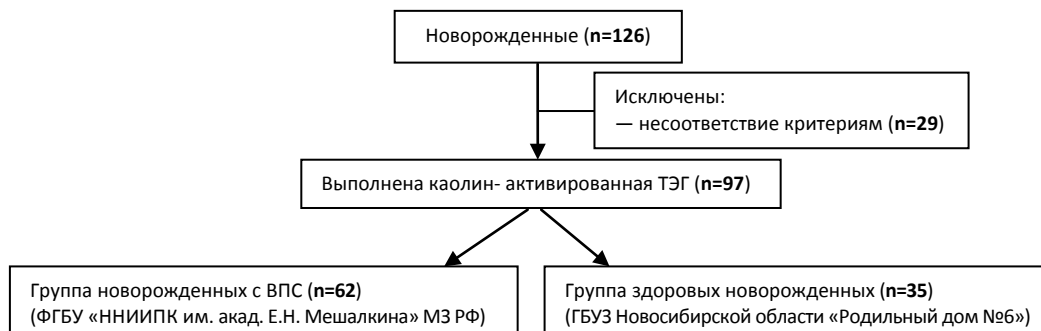


Рисунок 3

Данные всех исследований внесены в разработанные базы данных в виде количественных и качественных признаков. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов EXCEL 7.0, STATISTICA 8.0. Для показателей, характеризующих качественные признаки, применялся анализ таблиц сопряженности, где оценивали значение статистики Пирсона Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса (при $n_{явлений}=5-9$ в одной из ячеек), достигнутый уровень значимости (p) и фи-коэффициент (ϕ) — показатель силы связи. При $n_{явлений}<5$ использован точный критерий Фишера. Для оценки связи между исходом и фактором риска использован расчет относительного риска с верхним и нижним 95% доверительным интервалом. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка (при $n<60$). Для описания количественных признаков с нормальным распределением использовали среднее (M) с указанием стандартного отклонения (SD), а для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану (Me), 25% и 75% процентиля (P_{25} , P_{75}). Для описания рекомендуемых референтных показателей каолин-активированной ТЭГ использованы медиана (Me), 2,5% и 97,5% процентиля ($P_{2,5}$, $P_{97,5}$). Данные, имеющие нормальное распределение, были проанализированы с использованием однофакторного дисперсионного анализа при однородности дисперсий сравниваемых групп по критерию Левена и его модификации, предложенной Браун-Форсайтом для выборок разного размера. Межгрупповое сравнение количественных показателей для двух групп, имеющее асимметричное распределение, либо при отсутствии гомогенности дисперсий при нормальном распределении, производилось по U-критерию Манна-Уитни. Для межгруппового сравнения показателей в основной и контрольной группах на этапах лечения использован дисперсионный анализ повторных измерений. Для выявления лабораторных и клинических факторов

прогрессирования коагулопатии на вторые сутки после операции, использована ранговая корреляция Спирмена, а также логистический регрессионный анализ. Анализ 30-дневной летальности проведен с помощью отношения рисков. Анализ выживаемости проводился путем построения таблиц дожития с графическим изображением кривых выживаемости по методу Каплана–Майера. Сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью логрангового критерия. Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости $p < 0,05$, для апостериорных сравнений $p < 0,017$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У новорожденных и детей раннего возраста при кардиохирургических операциях в условиях ИК применение гемостатической ЦОТ является более эффективным и безопасным по сравнению со стандартной гемостатической терапией.
2. У новорожденных при кардиохирургических операциях в условиях ИК стандартная гемостатическая терапия при наличии послеоперационной кровопотери не позволяет полностью купировать проявления постперфузионной коагулопатии.
3. Показатели каолин-активированной ТЭГ у новорожденных с ВПС и у здоровых новорожденных являются достоверным маркером, позволяющим адекватно оценивать состояние гемостаза.

Степень достоверности исследования

Достаточное число клинических наблюдений (144 для основного исследования и 223 для дополнительных исследований), использование современных методик и оборудования для лабораторной диагностики и лечения, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения является свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Исследования одобрены на анестезиологическом, экспертном, этическом, ученом советах. Получены все разрешающие документы на проведение исследования, утверждено финансирование, выделено оборудование — тромбоэластограф TEG 5000 Haemoscope Corporation и реактивы к нему. Пройдена сертификация для работы на данном оборудовании на базе ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ под руководством д.м.н. Буланова А.Ю. Исследования выполнены в назначенные ученым советом сроки в соответствии с требованиями национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005. Основное рандомизированное клиническое исследование имеет доверительную вероятность 88,2% и доверительный интервал 5%, что позволяет использовать полученные результаты в клинической практике. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований.

Личное участие автора в получении результатов

Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследований, а также пройдена сертификация и освоены все доступные тесты анализатора гемостаза тромбоэластографа TEG 5000, проведены все тесты тромбоэластографии, выполнен сбор и статистическая обработка материала исследований, написаны и опубликованы все полученные результаты.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на:

- II Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения». Получен диплом за деятельное участие на семинаре. Новосибирск, 3–5 апреля 2014 г., доклад: «Опыт применения ТЭГ в ФГБУ ННИИПК им. ак. Е.Н. Мешалкина МЗ РФ».
- научно-практическом семинаре по ТЭГ на базе Новосибирского Центра Крови, доклад: «ТЭГ на приборе ТЭГ 5000 в реанимации и трансфузиологии: теория и практика», 23 июля 2014г.
- на XIX Ежегодной сессии Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых, доклад: «Результаты проведения интенсивной терапии у детей 1 года жизни с полиорганной недостаточностью после кардиохирургических операций», 2015 г.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста и состоит из: введения; обзора литературы; описания материалов и методов исследования; главы результатов собственных исследований с обсуждением полученных результатов; заключения, в котором сформулированы выводы и практические рекомендации; списка использованной литературы. Работа содержит 18 таблиц, 4 рисунка и 2 графика. Список использованной литературы содержит 152 библиографических описания. Среди использованных источников — 37 отечественных и 115 иностранных публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Сравнительный анализ результатов лечения при использовании стандартного протокола гемостатической терапии и протокола цель-ориентированной гемостатической терапии у новорожденных и детей раннего возраста (основное исследование)

Нозологическая характеристика больных была следующая: транспозиция магистральных сосудов (n=38); атрезия/критический стеноз легочной артерии (n=10); синдром гипоплазии левых отделов сердца (n=7); коарктация (атрезия/гипоплазия дуги) аорты с дефектом межжелудочковой перегородки (n=5); стеноз митрального клапана (n=1); частичный аномальный дренаж легочных вен в верхнюю полую вену, ассоциированный с дефектом межпредсердной перегородки (n=4); полная форма атриовентрикулярного канала (n=18); общий аортальный ствол (n=1); тетрада Фалло (n=6); дефект межжелудочковой перегородки, ассоциированный с дефектом межпредсердной перегородки, открытым артериальным протоком (n=30). Результаты сбора и обработки демографических и клинических данных групп исследования представлены в Таблице 2.

Таблица 2

Демографические и клинические данные пациентов

Показатель	Основная группа n=60 (50 %)	Контрольная группа n=60 (50%)	p
Пол: Мужской(%) / Женский (%)	32(53%) / 28(47%)	33(55%) / 27(45%)	p=0,85
Раса: Монголоиды(%) / Европеоид(%)	42(70%) / 18(30%)	40(67%) / 20(33%)	p=0,7
Масса тела на момент обследования (кг)	4,9(3,6;6,2)	4,3(3,3;6)	p=0,41
Возраст на момент исследования (мес)	4(0,3;7)	3(0,3;5)	p=0,37
Время ИК (мин)	103(65;141)	108(81;137)	p=0,43
Время окклюзии аорты (мин)	63(30;80)	60(45;71)	p=1,00
Доля пациентов с циркуляторным арестом (%)	5(8,3%)	7(11,7%)	p=0,76
Температурный режим ИК (°C)	32(27;33)	31(25;33)	p=0,63
Доля больных с кровопотерей > 2,5 мл/кг/час в первый час в ОРИТ (%)	22(36,7%)	25(41,7%)	p=0,58

Применялись — статистика Пирсона Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса (при $n_{ячейки} = 5-9$ в одной из ячеек); тест Манна-Уитни (т.к. данные имели отличное от нормального распределение)

Сравнение демографических и клинических данных показало, что основная и контрольная группы сопоставимы по полу, расе, массе тела, возрасту на момент исследования, времени ИК, времени окклюзии аорты, доле циркуляторных арестов, а также температурному режиму и доле пациентов с кровопотерей более 2,5 мл/кг/час в первые часа в ОРИТ. Исследуемые группы значительно различаются (Таблица 3): по уровню общей кровопотери — в основной группе ее объем был меньше на 34,5%; по тяжести СПОН на 7-е сутки после операции — в основной группе она была в 2 раза меньше по сравнению с контрольной группой. Кроме этого, в основной группе на 30% меньше был срок пребывания в ОРИТ. А длительность ИВЛ была на 33% меньше по сравнению с контрольной группой. Расчет относительного риска показал, что применение цель-ориентированной терапии снижет риск диагностики коагулопатии на 2 сутки после операции в 0,43

раза, риск послеоперационных реанимационных мероприятий в 0,32 раза по сравнению с применением стандартной гемостатической терапией.

Таблица 3

Показатели течения послеоперационного периода

Показатель	Основная группа n=60 (50 %)	Контрольная группа n=60 (50%)	Статистический анализ
Общая кровопотеря (мл/кг)	19(14;28)	29(21;46)	p<0,001
Доля больных с коагулопатией (по JAAM 2 сут.) (%)	10(16,7%)	23(38,3%)	RR=0,43[0,23;0,83]; p=0,01
Оценка СПОН по PELOD (7 сутки)	11(10;21)	21(12;22)	p<0,001
Доля пациентов с реанимационными мероприятиями (%)	7(11,7%)	22(36,7%)	RR=0,32[0,15;0,69]; p=0,004
ИВЛ (часы)	55(24;98)	82(42;128)	p=0,03
Срок пребывания в ОРИТ (дни)	7(3;8)	10(8;12)	p<0,001
30-дневная смертность (%)	3(5%)	12(20%)	RR=0,25[0,07;0,84]; p=0,025

Применялись — тест Манна-Уитни (т.к. данные имели отличное от нормального распределение), расчет относительного риска (указан относительный риск с 95% доверительными интервалами).

С помощью расчета относительного риска проведен анализ 30-дневной летальности: абсолютный риск в основной группе составляет 0,05, абсолютный риск в контрольной группе — 0,20, разность рисков (RR) — 0,15, относительный риск (RR) со стандартной ошибкой относительного риска ($\pm S$) и доверительными интервалами (CI) составил $0,25 \pm 0,62$ [0,07;0,84]. Показатель относительного риска свидетельствует, что применение ЦОТ снижает вероятность 30-дневной летальности в 0,25 раза по сравнению с применением стандартной гемостатической терапии.

Данные стандартных лабораторных тестов и ТЭГ, проведенных в основной и контрольной группах на этапах исследования, представлены в Таблицах 4 и Таблице 5.

Таблица 4

Показатели стандартных лабораторных тестов

Показатель	До операции		Сразу после операции		Через 24 после операции	
	Основная (n=60)	Контрольная (n=60)	Основная (n=60)	Контрольная (n=60)	Основная (n=60)	Контрольная (n=60)
АПТВ, с	46(39;55)	45(41;53)	50(44;66)	56(45;66)	41(38;47)	46(42;53,5)*
МНО	1,0(0,9;1,2)	1,0 (0,9;1,2)	1,4(1,2;1,5)	1,5(1,2;1,6)	1,1(1;1,2)	1,3(1,2;1,4)*;†
ТВ, с	18(17;21)	18(17;21)	21(19;23)	21(18;23)	17(16;19)	18,2(16,5;21,3)
Фибриноген, г/л	2(1,4;2,2)	2(1,6;2,4)	1,2(0,8;1,6)	1(0,7;1,8)	2,9(2,2;3,3)	2,1(0,8;2,8)*;†
Плазминоген, %	61(53;72)	60(54;73)	55(47;69)	50(42;60)	51(45;65)	53(42;70)
D – димер, мкг/мл	0,4(0,3;0,9)	0,4(0,3;0,8)	0,5(0,3;0,9)	0,5(0,3;1,1)	0,5(0,3;0,94)	0,6(0,4;1,2)
РФМК, мг/100 мл	6,5(4,5;10)	7,0(4;11)	5,5(4;7,5)	6(4,5;9)	9(6,5;13)	10(6;16)
Протеин С, %	48(36;62)	51(40;65)	55(45;72)	52(43;62)	58(51;70,3)	55(45;66)
АТ III, %	69(63;84)	68(57;83)	63(54;80)	65(50;73)	70(59;85)	65(46;86)
Кол-во тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	329(278;387)	343(250;408)	148(95;170)	141(78;165)	147(119;177)	133(73;156)*
ААТ. при инд. АДФ, %	60(43;65)	55(41;72)	25(6;42)	20(6;38)	50(37;62)	46(35;56)
ААТ. при инд. адреналином, %	53(18;66)	45(14;72)	9(2;15)	5(2;10)	18(10;35)	20(10;43)
Гемоглобин	126(114;140)	132(117;142)	149(139;158)	141(128;154)	148(133;154)	133(127;143)*;†
АСТ (сек)	95 \pm 17	95 \pm 12	123 \pm 18	124 \pm 18	104 \pm 10	113 \pm 12#;†

† — $p<0,05$ для дисперсионного анализа повторных измерений; # — $p<0,017$ для однофакторного дисперсионного анализа, * — $p<0,017$ для тест Манна-Уитни; ААТ — агрегационная активность тромбоцитов.

При использовании дисперсионного анализа повторных измерений выявлены различия в группах по уровню МНО ($p=0,04$); фибриногена ($p<0,001$); гемоглобина ($p=0,02$); АСТ ($p=0,01$). Мы также провели анализ различий показателей в группах на каждом этапе исследования. На 1-м (до операции) и 2-м (сразу после основного этапа операции) этапах исследования значимых различий в показателях стандартных тестов гемостаза не выявлено. На 3-м этапе выявлены значимые различия между основной и контрольной группами в тестах внутреннего (АПТВ – $p=0,002$) и внешнего (МНО – $p<0,001$) пути активации свертывания, уровне фибриногена ($p<0,001$), гемоглобина ($p=0,005$), количестве тромбоцитов ($p=0,003$), а также в уровне АСТ ($p<0,001$).

Таблица 5

Показатели тромбоэластографии

Показатель	До операции		Сразу после операции		Через 24 после операции	
	Основная (n=60)	Контрольная (n=60)	Основная (n=60)	Контрольная (n=60)	Основная (n=60)	Контрольная (n=60)
R	6,5(4,5;8)	6,8(5,3;8)	11(9;15,6)	11,5(9;14,8)	7,5(6;8,8)	10(8,8;11,2)*;†
K	1,6(1,2;2,2)	1,8(1,2;2,2)	4,2(3,5;7,2)	4,4(3,7;6,9)	2,9(2,4;3,5)	3,3(3;4)*
Угол-альфа	65(57;72)	64(60,4;72)	44,5(38;49)	41(34,2;50)	55(46;58,4)	49,5(38,8;53)*;†
МА	62(60;67)	62,6(60;66)	43,5(38;47)	43(34,7;47,4)	53,5(49,7;57,6)	47,7(44,6;49,3)*;†
CI	-0,4(-2,1;1,7)	-0,5(-2;1,2)	-7,3(-12,7;-5,2)	-7,6(-12;-5,8)	-3,1(-5,1;-1,8)	-5,2(-7,5;-3,5)*
Ly30	0,7(0,1;1,6)	0,6(0,2;1,5)	0(0;0)	0(0;0,3)	0,4(0;0,8)	0,5(0;1,3)
R/rh	-	-	1,1(1;1,1)	1,1(1;1,2)	1,1(1;1,2)	1,2(1;1,4)*;†

† — $p<0,05$ для дисперсионного анализа повторных измерений; * — $p<0,017$ для тест Манна-Уитни

R/rh – соотношение времени R в обычной кювете к времени R в кювете с гепариназой (rh). Это соотношение мы назвали – «индекс гепаринизации».

При использовании дисперсионного анализа повторных измерений выявлены различия в группах по уровню интервала R ($p=0,01$), углу-альфа ($p=0,04$), максимальной амплитуде МА ($p=0,004$), «индексу гепаринизации» ($p=0,03$). Мы также провели анализ различий показателей в группах на каждом этапе исследования. На 1-м и 2-м этапах значимых различий между группами в показаниях ТЭГ не выявлено. На 3-м этапе выявлены значимые различия между основной и контрольной группами по следующим показателям ТЭГ: интервал R ($p<0,001$), интервал K ($p<0,001$), угол-альфа ($p=0,002$), максимальная амплитуда МА ($p<0,001$), коагуляционный индекс CI ($p<0,001$), а также «индексом гепаринизации» R/rh ($p=0,01$).

Особенности гемотрансфузионной терапии в исследуемых группах представлены в Таблице 6. Группы не имели значимых различий в объемах и частоте использования отмытых эритроцитов и СЗП для первичного заполнения контура ИК во время кардиохирургических операций. Выявлено, что после основного этапа операции частота использования в основной группе отмытых эритроцитов и концентрата факторов свертывания была на 20% меньше, СЗП на 18,3% меньше, криопреципитата на 21,6% меньше, а тромбомассы на 30% меньше. Установлено, что в основной группе введение антифибринолитиков (ЕАКК) было меньше на 29,7%, а протамина на 33,3% по сравнению с контрольной группой. Сравнение израсходованного объема гемокомпонентов после основного этапа операции в основной и контрольной группах показало, что в основной группе

израсходовано на 57% меньше эритромассы, на 53,3% меньше СЗП, на 60,7% меньше тромбомассы и на 54,2% меньше криопреципитата.

Таблица 6

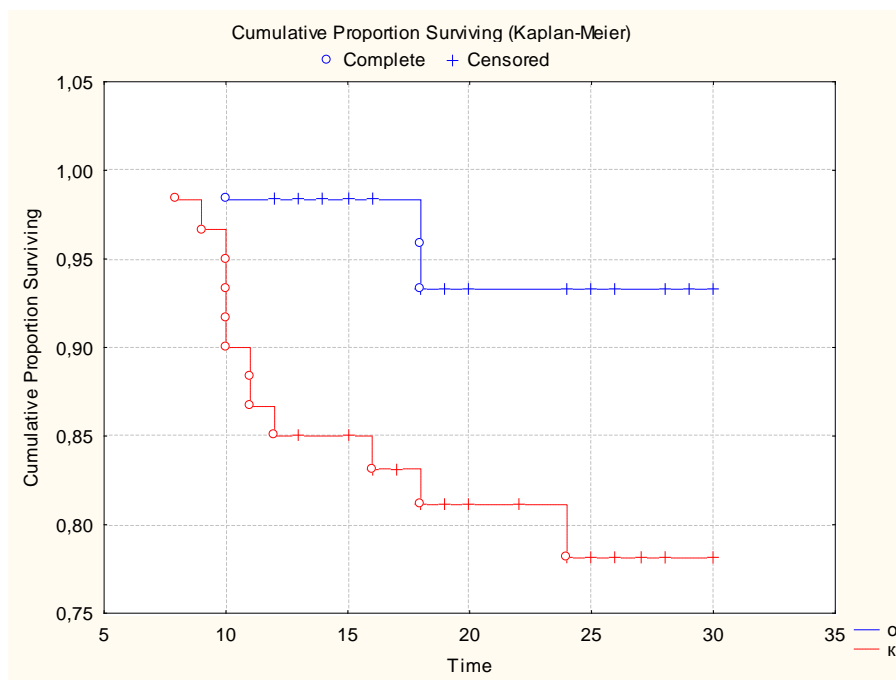
Гемотранфузионная терапия

Показатель	Основная группа n=60 (50 %)	Контрольная группа n=60 (50%)	p
Объем эритромассы в АИК (мл/кг)	41(31,3;57,1)	42,5(33,3;55)	p=0,73
Объем эритромассы п/о (мл/кг)	0(0;5,3)	10(5,6;25)	p<0,001
Доля пациентов у которых применялась эритромаcса п/о (%)	16(26,7%)	28(46,7%)	p=0,02
Объем СЗП в АИК (мл/кг)	12,5(5,6;19,1)	13,3(6,1;28)	p=0,35
Доля пациентов у которых применялась СЗП в АИК (%)	46(76,7%)	45(75%)	p=0,83
Объем СЗП п/о (мл/кг)	11,8(4,8;15,6)	21,1(14;35)	p<0,001
Доля пациентов у которых применялась СЗП п/о (%)	45(75%)	56(93,3%)	p=0,01
Объем тромбомассы п/о (мл/кг)	0(0;0)	0(0;7,8)	p=0,04
Доля пациентов у которых применялась тромбомасса п/о (%)	8(13,3%)	26(43,3%)	p=0,001
Объем криопреципитата п/о (мл/кг)	0(0;0)	0(0;23,5)	p=0,04
Доля пациентов у которых применялся криопреципитат п/о (%)	13(21,7%)	26(43,3%)	p=0,01
Доля пациентов, у которых применялся концентрат факторов свертывания (протромплекс) (%)	17(28,3%)	29(48,3%)	p=0,02
Объем ЕАКК (мл/кг)	5,2(4,7;5,9)	7,4(6;8,6)	p<0,001
Соотношение доз гепарина/протамина	0,6(0,5;0,7)	0,4(0,38;0,67)	p=0,02

n/o – после операции; Применялись – тест Манна-Уитни, анализ таблиц сопряженности (Хи-квадрат, Хи-квадрат с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера).

Кривые выживаемости основной и контрольной групп, а также результаты их сравнения представлены на Графике 1.

График 1



Log-Rank Test: WW=-4,5; Sum=14,6; Var=3,7; Test statistic=-2,4; p=0,018

Рассчитана 30-дневная выживаемость со стандартным отклонением и 95% доверительными интервалами: в основной группе — 92,84%±4,07% [84,86%;100%*], а в контрольной — 77,3%±11,66% [65,64%;88,96%]. По результатам логрангового теста (p=0,018) доказано, что выживаемость в основной группе (с цель-ориентированной терапией) выше. Проведенное нами исследование подтверждает эффективность цель-ориентированной гемостатической терапии при кровотечениях у новорожденных и детей раннего возраста после кардиохирургических операций в условиях ИК.

Развитие и проявления нарушений системы гемостаза в периоперационном периоде у новорожденных. Лабораторные и клинические проявления тяжелого геморрагического синдрома

При проведении наблюдательного проспективного исследования №2 кровотечение более 2,5 мл/кг/час после операции наблюдалось у 35 новорожденных — они составили основную группу; у 46 новорожденных кровотечение после операции было менее 2,5 мл/кг/час — они были отнесены в контрольную группу. Сравнение демографических и клинических данных показало, что группы сопоставимы по полу; расе; массе тела; росту; возрасту на момент исследования; времени ИК, времени окклюзии аорты, доли циркуляторных арестов, а также температурному режиму.

Показатели течения послеоперационного периода представлены в Таблице 7.

Таблица 7

Показатели течения послеоперационного периода

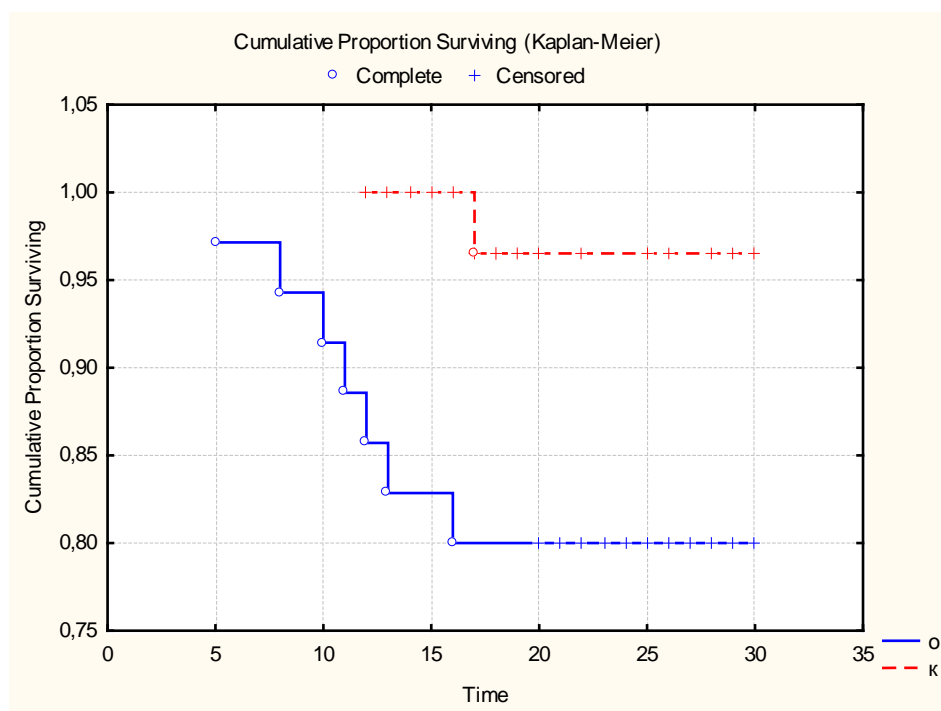
Показатель	Кровопотеря	Кровопотеря	Статистический анализ
	> 2,5 мл/кг/час n=35 (43,2 %)	< 2,5 мл/кг/час n=46 (56,8%)	
Общая кровопотеря (мл/кг)	42,3(31,5;54)	19(15;23)	p<0,001
Доля больных с коагулопатией (оценки по JAAM) (%)	22(62,9%)	5(10,9%)	RR=5,8[2,4;13,7]; p<0,001
Оценка СПОН по PELOD (7-е сутки)	21(13;22)	11(10;20)	p<0,001
Доля пациентов с реанимационными мероприятиями (%)	15(42,9%)	5(10,9%)	RR=3,9[1,58;9,8]; p=0,003
ИВЛ (часы)	120(66;204)	35(27;76)	p<0,001
Срок пребывания в ОРИТ (дни)	7(6;15)	4(3;7)	p<0,001
30-дневная смертность (%)	7(20%)	1(2,2%)	RR=9,2[1,2;71,4]; p=0,03

Применялись – однофакторный дисперсионный анализ, тест Манна-Уитни, расчет относительного риска (указан относительный риск с 95% доверительными интервалами)

Исследуемые группы значительно отличались уровнем общей кровопотери. В группе с послеоперационной кровопотерей более 2,5 мл/кг/час отмечалась большая длительности ИВЛ, тяжесть СПОН на 7-е сутки после операции и сроки пребывания в ОРИТ по сравнению с группой новорожденных с кровопотерей менее 2,5/мл/кг/час. Вероятность диагностики коагулопатии в раннем послеоперационном периоде была в 5,8 раз больше, а вероятность реанимационных

мероприятий после операции в 3,9 раз больше в группе с кровопотерей более 2,5 мл/кг/час по сравнению с группой без такой кровопотери. С помощью расчета относительного риска проведен анализ 30-дневной летальности в группах: абсолютный риск в группе с кровопотерей более 2,5 мл/кг/час составляет 0,2, абсолютный риск в группе с кровопотерей менее 2,5 мл/кг/час составляет 0,022, разность рисков (RR) — 0,178, относительный риск (RR) со стандартной ошибкой относительного риска ($\pm S$) и доверительными интервалами (CI) составил $9,2 \pm 1,05$ [1,19;71,4]. Таким образом, у новорожденных с кровопотерей более 2,5 мл/кг/час увеличивается вероятность 30-дневной летальности в 9,2 раза по сравнению с новорожденными без клинически значимого кровотечения. Кривые выживаемости представлены на Графике 2

График 2



Log-Rank Test: WW=3,5; Sum=7,89; Var=1,96; Test statistic=2,52; p=0,012

30-дневная выживаемость со стандартным отклонением и 95% доверительными интервалами: в основной группе (с кровопотерей более 2,5 мл/кг/час) — $80\% \pm 6,77\%$ [66,74%;93,26%], а в контрольной (с кровопотерей менее 2,5 мл/кг/час) — $96,6\% \pm 3,39\%$ [89,91%;100%*]. По результатам логрангового теста доказано, что выживаемость в основной группе (с цель-ориентированной терапией) выше ($p=0,012$).

Группы не имели значимых различий в объемах отмытых эритроцитов ($p=0,28$) и СЗП ($p=0,43$) для первичного заполнения контура ИК во время кардиохирургических операций. Также не выявлено значимых различий в соотношении доз протамина и гепарина ($p=0,29$). Зато после основного этапа кардиохирургической операции новорожденные из основной группы имели значимо больший объем использования отмытых эритроцитов ($p<0,001$), СЗП ($p<0,001$), тромбоконтрата ($p=0,04$) и

криопреципитата ($p=0,02$). Помимо этого, частота применения протромплекса в основной группе была значимо больше ($p=0,006$), как и объем применения ЕАКК ($p=0,001$).

При использовании дисперсионного анализа повторных измерений выявлены различия данных стандартных тестов гемостаза в группах: по уровню АПТВ ($p<0,001$); МНО ($p=0,02$); фибриногена ($p=0,02$); плазминогена ($p=0,003$); антитромбина III ($p=0,001$); количестве тромбоцитов ($p=0,04$). При применении данного статистического метода выявлены различия в группах по показателям ТЭГ: R ($p<0,001$); K ($p<0,001$); угол-альфа ($p=0,027$); МА ($p<0,001$); CI ($p<0,001$). Анализ различий показателей в группах на каждом этапе исследования показал, что сразу после операции группы имеют значимые различия в стандартных тестах гемостаза: показателях АПТВ ($U=16$; $p<0,001$); МНО (ANOVA $p<0,001$); уровне фибриногена ($U=160$; $p<0,001$); плазминогена ($U=272$; $p<0,001$); антитромбина III (ANOVA $p=0,008$) и количестве тромбоцитов ($U=142,5$; $p<0,001$). А также в показателях ТЭГ: R ($U=91$; $p<0,001$); K ($U=78$; $p<0,001$); угол-альфа (ANOVA $p=0,001$); МА (ANOVA $p<0,001$); CI ($U=69,5$; $p<0,001$). Через 24 часа после операции отмечалась общая тенденция к нормализации состояния гемостаза и возвращению большей части изучаемых показателей на дооперационный уровень. Однако сохранялись значимые различия между основной и контрольной группами по показателям стандартных тестов гемостаза: АПТВ ($U=406$; $p<0,001$); по уровню антитромбина III (ANOVA $p<0,001$) и количеству тромбоцитов (ANOVA $p=0,005$). А также показателям ТЭГ: R ($U=116$; $p=0,005$); K ($U=100$; $p=0,002$); угол-альфа (ANOVA $p=0,007$); МА (ANOVA $p=0,001$); CI ($U=114,5$; $p=0,004$). АСТ после введения гепарина составляло 999(972;999) в основной и 999(924;999) в контрольной группах, значимых различий между группами не выявлено ($U=699$ $p=0,25$). После введения протамина АСТ в основной и контрольной группах составило 116(107;130) и 106(100;118) соответственно. Выявлены значимые различия в уровнях АСТ после операции между группами исследования ($U=457$ $p<0,001$). Выполнение ТЭГ после операции показало, что отношение интервала R, полученного в обычной кювете, к интервалу R(геп.), полученному в кювете с гепариназой, составило 1,1(1,1;1,2) в основной и 1(1;1,1) в контрольной группе, различий между группами нет ($U=178$ $p=0,2$). Через 24 часа после операции данный показатель в основной группе имел значения 1,2(1;1,2), а в контрольной 1,1(1;1,1), различий между группами также не было выявлено ($U=195,5$ $p=0,39$).

По результатам проведенного нами исследования анализ послеоперационного состояния системы гемостаза показал, что, несмотря на дефицит антитромбина III, при использовании СЗП как компонента для первичного заполнения контура ИК резистентности к гепарину не возникает, и методика создания искусственной гемофилии эффективна. Результаты исследования показали, что нейтрализация гепарина протамин сульфатом была адекватна, АСТ после введения протамина находилось на верхней границе нормы или немного превышало ее, тромбиновое время было незначительно удлинено, т.е. свободный гепарин присутствовал в клинически не значимой

концентрации. Это подтверждается показателями ТЭГ. Однако на фоне обширной хирургической травмы, умеренной гипотермии, искусственного кровообращения и гемодилюции отмечены: тромбоцитопения со значительным угнетением тромбоцитарной активности, дефицит внутреннего и внешнего механизма коагуляционного звена гемостаза, гипофибриногенемия, дефицит естественных антикоагулянтов. Отмечено также, что в группе с повышенной кровопотерей эти механизмы были выражены значительно. Данную ситуацию принято трактовать как коагулопатию потребления после ИК (Чарная М.А., 2007; Исаева А.М., 2006; Miller В.Е. et al., 2000). При этом гиперфибринолиза не выявлено — по-видимому, его роль в послеоперационных нарушениях гемостаза преувеличена (Соловьев Г.М. и др., 2000; Williams G.D. et al., 1998). В дальнейшем (через 24 часа после операции) отмечено уменьшение выраженности данных проявлений. Сохраняется легкая гипокоагуляция во внутреннем и внешнем механизмах свертывания, тромбоцитопения и гипофункция тромбоцитов. Степень активности фибринолиза возрастает, но остается в пределах допустимых норм. Данные ТЭГ на этом этапе исследования полностью подтверждают и уточняют эти выводы. Изменения гемостаза более выражены в группе со значительной кровопотерей, что происходит на фоне проведенной терапии и свидетельствует о неполной ее эффективности, что подтверждается проведенным статистическим исследованием. Полученные данные не противоречат другим исследованиям нарушений гемостаза у кардиохирургических больных во время и после операции. Клинически эти изменения проявляются экстракорпорально-индуцированной коагулопатией, которая является основным патогенетическим механизмом повышенной кровоточивости у новорожденных в первые часы после операции на сердце с использованием ИК. Ее развитие связано с тяжестью синдрома полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде и смертностью (Gando S., 2010). Стандартная интенсивная терапия таких нарушений гемостаза посредством массивной гемотрансфузии и гемостатической терапии может привести к увеличению тяжести СПОН, в частности сердечно-легочной и почечной (Ranucci M., Carlucci C., 2009).

Результаты логистического регрессионного анализа для поиска клинических факторов, влияющих на прогрессирование коагулопатии в раннем послеоперационном периоде, представлены в Таблице 8.

Таблица 8

Клинические факторы, влияющие на прогрессирование коагулопатии после операции

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	±95% ДИ	р	ОШ	±95% ДИ	р
Масса тела < 3,2 кг	6,7	2,3;19,6	<0,001	3,4	0,7;16,1	0,12
Время ИК > 2 часов	6,3	2,2;17,6	<0,001	3	0,5;17,4	0,22
Окклюзия аорты > 1 часа	6,3	2,2;17,8	<0,001	1,7	0,3;8,3	0,51
Общая кровопотеря > 40 мл/кг	9,1	3,1;27,1	<0,001	1,8	0,3;9	0,5
Кровопотеря п/о более 2,5 мл/кг/часа	12,9	4;40,9	<0,001	10,4	2,2;48,8	0,003
Реанимационные мероприятия п/о	8,5	2,6;28,1	<0,001	9,8	1,7;56	0,01

ОШ – отношение шансов, ±95% ДИ – 95% доверительный интервал для ОШ. Показатель конкордации для итогового уравнения при проведении многофакторного анализа — 87,2%. п/о — после операции

Значимыми факторами прогрессирования послеоперационной коагулопатии среди новорожденных являлись: наличие кровопотери более 2,5 мл/кг/час в послеоперационном периоде и проводимые реанимационных мероприятия.

Результаты поиска прогностических тестов гемостаза для выявления прогрессирования коагулопатии с использованием логистического регрессионного анализа представлены в Таблице 9 и Таблице 10.

Таблица 9

Прогностические показатели стандартных тестов гемостаза

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	±95% ДИ	р	ОШ	±95% ДИ	р
Кол-во тромбоцитов < 200×10 ⁹ /л, до операции	3,5	1,07;11,4	0,03	2,1	0,16;27,2	0,58
Фибриноген < 1 г/л, п/о	15,4	4,8;49,3	<0,001	7	1,2;40	0,03
АТ III < 55%, п/о	3,1	1,1;9,1	0,03	4,1	0,5;31,2	0,17
Кол-во тромбоцитов < 100×10 ⁹ /л, п/о	5,9	1,9;18,6	0,001	3,7	0,5;28,3	0,21
АПТВ > 50 сек, через 24 часа п/о	10,1	3,6;28,5	<0,001	2,6	0,4;17	0,33
Фибриноген < 2 г/л, через 24 часа п/о	2,9	1,1;7,5	0,02	3,2	0,6;18,9	0,19
АТ III < 50%, через 24 часа п/о	19,7	5,7;68,3	<0,001	8,5	1,3;53,7	0,02
Кол-во тромбоцитов < 80×10⁹/л, через 24 часа п/о	17,6	5,4;56,8	<0,001	10,2	1,6;64,8	0,01

ОШ – отношение шансов, ±95% ДИ – 95% доверительный интервал для ОШ. Показатель конкордации для итогового уравнения при проведении многофакторного анализа – **89%**. п/о – после операции

Таблица 10

Прогностические показатели ТЭГ

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	±95% ДИ	р	ОШ	±95% ДИ	р
R п/о > 14 мин.	4,1	1,4;12,1	0,008	2	0,4;10,3	0,42
K п/о > 5 мин.	4,7	1,6;13,7	0,003	1,5	0,2;9,7	0,7
Угол-альфа п/о < 40 град.	8	2,9;22,4	<0,001	2,2	0,5;10	0,32
МА п/о < 35 мм.	8,3	2,7;25,2	<0,001	6	1,3;28,4	0,02
CI п/о < -5	7,5	2,7;21	<0,001	4,3	0,9;21,1	0,07
R через 24 часа п/о > 9 мин.	4,5	1,7;12,1	0,002	1,3	0,3;6,1	0,7
K через 24 часа п/о > 4 мин.	3,4	1;11,5	0,04	2	0,3;14,5	0,48
Угол-альфа через 24 часа п/о < 40 град.	5,3	2;14,2	<0,001	1,5	0,2;10,2	0,66
МА через 24 часа п/о < 50 мм.	7,7	2,7;21,6	<0,001	2	0,4;9,6	0,4
CI через 24 часа п/о < -5	6,1	2,3;16,6	<0,001	1,1	0,2;6	0,95

ОШ – отношение шансов, ±95% ДИ – 95% доверительный интервал для ОШ. Показатель конкордации для итогового уравнения при проведении многофакторного анализа – **85%**. п/о – после операции

Проведенный анализ лабораторных тестов, связанных с прогрессированием коагулопатии и диагностики ее на вторые сутки после операции, показал, что такой риск имеют новорожденные с уровнем фибриногена менее 1 г/л и максимальной амплитудой МА менее 35 мм. (определенными сразу после операции); а также уровнем тромбоцитов менее 80×10⁹/л и уровнем антитромбина менее 50% (определенными через 24 часа после операции).

Данное исследование позволило изучить динамику развития и проявления нарушений системы гемостаза в периоперационном периоде у новорожденных. Мы доказали, что коагулопатия, обусловленная ИК, является основным патогенетическим механизмом повышенной кровоточивости у новорожденных в первые часы после операции на сердце с использованием ИК; установили ее основные клинические и лабораторные проявления, а также влияние тяжелого

послеоперационного геморрагического синдрома на тяжесть СПОН, длительность ИВЛ, сроки пребывания в ОРИТ и 30-дневную смертность. Также мы убедились в неполной эффективности стандартного протокола гемостатической терапии.

Сравнительная характеристика показателей коалин-активированной тромбозластографии новорожденных с ВПС и здоровых новорожденных

В проспективном наблюдательном исследовании проводилось сравнение показателей в двух группах: группа новорожденных с ВПС (из ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ) и группа здоровых доношенных новорожденных (из ГБУЗ Новосибирской области «Родильный дом №6»). Данные коалин-активированной ТЭГ представлены в Таблице 11 и оцениваются нами как состояние нормокоагуляции.

Таблица 11

Показатели ТЭГ у новорожденных в группах исследования

Показатель	Группа 1 (ВПС) n=62	Группа 2 (здоровые) n=35	P
R	6,8 (5,4;7,6)	6,1 (5,8;6,9)	0,35
K	1,8 (1,4;2,2)	1,7(1,3;2)	0,46
Угол-альфа	63,5 (58;70)	66,3 (56;69,3)	0,97
МА	63,8±5,8	63±4,9	0,46
CI	-0,4 (-1,9;1,1)	1,2 (-1,15;1,8)	0,11
Ly30	0,45 (0;1,5)	0,3 (0;0,5)	0,16

Использованы: однофакторный дисперсионный анализ; теста Манна-Уитни.

Для оценки различий показателей максимальной амплитуды между группами использован однофакторный дисперсионный анализ. Остальные показатели имели отличное от нормального распределение, и межгрупповое сравнение проводилось с использованием теста Манна-Уитни. Не выявлено достоверных различий между исследуемыми показателями в группах. Таким образом, показатели коалин-активированной ТЭГ идентичны у здоровых новорожденных и у новорожденных с ВПС. Нами проведен расчет референтных значений показателей коалин-активированной ТЭГ на основании проведенного исследования. Они представлены в виде медианы (Me) с 2,5 и 97,5 перцентилями ($P_{2,5}$; $P_{97,5}$) в Таблице 12.

Таблица 12

Референтные значения коалин-активированной ТЭГ

Показатель	Me($P_{2,5}$; $P_{97,5}$)
R	6,5 (4;8,8)
K	1,8(1;3,4)
Угол-альфа	63,2(50;74,9)
МА	63,1(53,1;75,6)
CI	0,4(-3,1;3,2)
Ly30	0,5 (0;2,6)

Me — медиана; ($P_{2,5}$; $P_{97,5}$) — 2,5 и 97,5 перцентили.

ВЫВОДЫ

1. Предложенная цель-ориентированная гемостатическая терапия у новорождённых и детей раннего возраста во время и после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения эффективно снижает объём кровопотери и уменьшает тяжесть СПОН, объём и частоту применения отмытых эритроцитов и гемостатиков.
2. Применение цель-ориентированной терапии у новорождённых и детей раннего возраста во время и после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения уменьшает длительность ИВЛ, сроки пребывания в ОРИТ, частоту реанимационных мероприятий после операции, 30-дневную смертность и увеличивает выживаемость пациентов по сравнению со стандартным протоколом гемостатической терапии.
3. Основным патогенетическим механизмом повышенной кровоточивости у новорожденных в первые часы после операции является обусловленная ИК коагулопатия, проявления которой сохраняются через сутки после операции при применении стандартного протокола гемостатической терапии.
4. Значимыми клиническими и лабораторными факторами прогрессирования коагулопатии являются: наличие кровопотери более 2,5 мл/кг/час в послеоперационном периоде и необходимость проведения реанимационных мероприятий; уровень фибриногена менее 1 г/л и максимальная амплитуда МА менее 35 мм, определенные сразу после операции; а также уровень тромбоцитов менее $80 \times 10^9/\text{л}$ и уровень антитромбина менее 50%, определенные через 24 часа после операции.
5. Значимых различий системы гемостаза по показателям каолин-активированной ТЭГ у здоровых новорожденных и новорожденных с ВПС (без тяжелой сопутствующей патологии) не выявлено. Их состояние гемостаза характеризуется как нормокоагуляция.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У новорожденных и детей до одного года с ВПС после оперативной коррекции в условиях гипотермической перфузии при послеоперационном кровотечении должен использоваться протокол индивидуальной цель-ориентированной терапии, важным условием которого является динамический лабораторный контроль посредством каолин-активированной ТЭГ.
2. Для эффективного выполнения ТЭГ после операции рекомендуется:
 - нахождение тромбоэластографа в непосредственной близости от больного (т.е. в палате ОРИТ непосредственно), а также умение его использовать сотрудниками ОРИТ — анестезиологами-реаниматологами;
 - оптимально использование проб крови, стабилизированных цитратом натрия (1:9); постановка проб должна осуществляться в пределах не более 10–15 мин с момента забора крови; на преаналитическом этапе должна быть исключена контаминация гепарина из промывочных растворов.
3. Гемотрансфузионная терапия в операционной назначается только по согреванию до 35⁰С при наличии интенсивного кровотечения (от 1,5 мл/кг за 3-минутный период, либо субъективное отсутствие сгустков в хирургической ране спустя 10 мин. после нейтрализации гепарина).
4. В послеоперационном периоде клинически значимым кровотечением считается кровопотеря более 2–2,5 мл/кг/час, что является показанием к применению протокола цель-ориентированной терапии. Если кровопотеря составляет менее 2 мл/кг/час, то наблюдаем 2 часа за темпом кровотечения. Если он не уменьшается, то применяем цель-ориентированную гемостатическую терапию.
5. При продолжающемся клинически значимом кровотечении и нормальных показателях лабораторных тестов необходимо ставить вопрос о поиске хирургического источника кровотечения, а не использовать гемостатики.
6. Предложенные в работе референтные значения каолин-активированной тромбоэластографии можно считать целевыми у новорожденных с ВПС при лечении послеоперационного кровотечения.

Схема цель-ориентированной терапии послеоперационного кровотечения

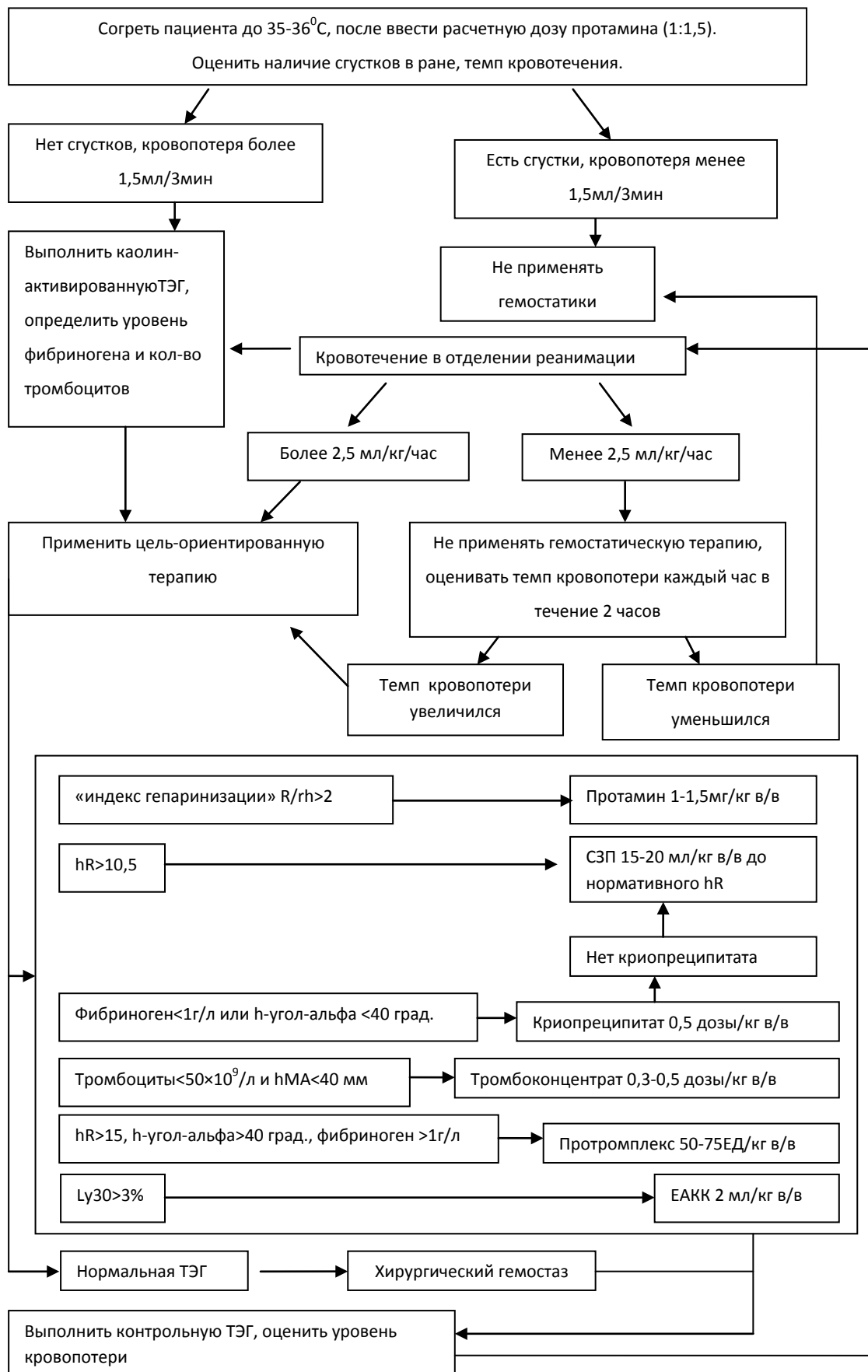


Рисунок 4

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Опубликованные статьи в изданиях, рекомендованных в действующем перечне ВАК:

1. Леонов Н.П., Караськов А.М., Струнин О.В., Горбатов Ю.Н., Соловьев О.Н., Прохоров С.Н. Влияние кровопотери на степень тяжести полиорганной недостаточности при оперативной коррекции ВПС у детей раннего возраста, оперированных в условиях ИК // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия** — 2012 — Т.5. №5 — С.71–74.

2. Леонов Н.П., Караськов А.М., Струнин О.В., Горбатов 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 — Т. 19. № 4 — С.79–90.

3. Леонов Н.П., Караськов А.М., Литасова Е.Е., Струнин О.В., Кармадонова Н.А., Акопов Г.Д., Вышегородцева Л.И. Сравнительная характеристика каолин-активированной тромбоэластографии у здоровых новорожденных и новорожденных с врожденными пороками сердца // **Клиническая лабораторная диагностика** — 2016 — №2 — С.87–90.

4. Леонов Н.П., Караськов А.М., Струнин О.В. Сравнение методов коррекции геморрагического синдрома у новорожденных и детей раннего возраста при кардиохирургических операциях // **Сибирский научный медицинский журнал** — 2016 — Т.36. №2 — С. 102–112.

Прочие публикации, содержащие основные научные результаты диссертации:

1. Кармадонова Н.А., Соловьев О.Н., Князькова Л.Г., Струнин О.В., Леонов Н.П., Дземидович О.Г. Лабораторная оценка состояния системы гемостаза у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца и обогащением малого круга кровообращения, оперированных в условиях гипотермической перфузии // **Клиническая лабораторная диагностика** — 2010 — № 10 — С.9.

2. Леонов Н.П., Кармадонова Н.А., Струнин О.В. Лабораторные методы оценки нарушений гемостаза у детей до 1 года с врожденными пороками сердца // **Клиническая лабораторная диагностика** — 2012 — № 9 — С.70.

3. Леонов Н.П., Кармадонова Н.А., Караськов А.М., Горбатов Ю.Н., Струнин О.В. Анализ влияния нарушений гемостаза на тяжесть полиорганной недостаточности у кардиохирургических пациентов раннего возраста // **Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания** — 2015 — Т.16, №3 — С.116.