

федеральное государственное бюджетное учреждение
«Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения
имени академика Е.Н. Мешалкина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Леонов Николай Петрович

**Оценка эффективности методов коррекции геморрагического синдрома у
новорожденных и детей раннего возраста
при кардиохирургических операциях**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н. Струнин О.В.

Новосибирск 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5–14
ГЛАВА I: Состояние системы гемостаза у новорожденных и детей раннего возраста с врожденными пороками сердца (обзор литературы)	15–33
1.1. Особенности системы гемостаза у новорожденных и детей раннего возраста	15–17
1.2. Патофизиологические изменения системы гемостаза у новорожденных и детей раннего возраста с врожденными пороками сердца	17–18
1.3. Особенности изменения системы гемостаза у новорожденных и детей раннего возраста во время и после операций в условиях искусственного кровообращения	19–21
1.4. Существующие методы диагностики и коррекции патологии гемостаза у новорожденных и детей раннего возраста во время и после операций в условиях искусственного кровообращения	22–27
1.5. Влияние кровопотери и изменений системы гемостаза на тяжесть полиорганной недостаточности у новорожденных и детей раннего возраста	27–33
1.6. Резюме	33
ГЛАВА II: Материалы и методы исследования	34–52
2.1. Дизайн основного исследования	34–38
2.2. Общая характеристика больных основного исследования	38–39
2.3. Анестезиологическое обеспечение и методика искусственного кровообращения при операциях у детей с	

врожденными пороками сердца	40–42
2.4. Клинико-лабораторные методы исследования гемостаза	43
2.5. Применяемые алгоритмы коррекции гемостаза	44–47
2.6. Проведенные дополнительные исследования	47–51
2.7. Статистические методы обработки данных	51–52
ГЛАВА III: Результаты исследований	53–72
3.1. Сравнительный анализ результатов лечения при использовании стандартного протокола гемостатической терапии и протокола цель-ориентированной гемостатической терапии у новорожденных и детей раннего возраста	53–59
3.2. Динамика развития и проявления нарушений системы гемостаза в периоперационном периоде у новорожденных. Лабораторные и клинические проявления тяжелого геморрагического синдрома	59–70
3.3. Сравнительная характеристика показателей каолин-активированной тромбоэластографии новорожденных с ВПС и здоровых новорожденных	70–72
ГЛАВА IV: Обсуждение полученных результатов	73–84
4.1. Преимущества применения цель-ориентированной терапии у новорожденных и детей раннего возраста в сравнении со стандартным протоколом гемостатической терапии	73–77
4.2. Характеристика развития и проявления нарушений системы гемостаза у новорожденных в периоперационном периоде. Значимые клинические и лабораторные факторы прогрессирования тяжелой коагулопатии в послеоперационном периоде у новорожденных	77–82
4.3. Референтные пределы тромбоэластографии у здоровых	

новорожденных и новорожденных с врожденными пороками сердца (без тяжелой сопутствующей патологии)	82-84
ВЫВОДЫ	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	86-87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	88-89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	90-106

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной кардиоанестезиологии является анестезиологическое обеспечение и ведение послеоперационного периода после операций на открытом сердце у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца (ВПС). Ее сложность обусловлена комплексом причин, кроющихся, с одной стороны, в многочисленных особенностях физиологии детей первого года жизни. С другой стороны, компенсаторные изменения в сердечно-сосудистой, легочной и других системах организма, возникающие в связи с наличием врожденного порока сердца, накладывают свой отпечаток на особенности послеоперационного периода.

Достаточно значимой проблемой послеоперационного периода 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, гемодилюция являются причинами послеоперационной коагулопатии, вызывающей повышенную кровоточивость. Проявления такой коагулопатии усугубляются на фоне гипоксии и ацидоза, приобретая рефрактерность к обычной гемостатической терапии. (Чарная М.А., Морозов Ю.А. и др., 2007). Широкое применение ИК при операциях по поводу ВПС у младенцев обусловило существенный прогресс хирургической техники, в том числе и в области профилактики послеоперационного геморрагического синдрома, и развитие кровосберегающих технологий. Несмотря на это 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 C.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 C., 2009), а также при использовании большого объема свежезамороженной 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. Шаблонное назначение всем больным «общей коагулограммы» имеет низкую, ограниченную диагностическую ценность. 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 внутрибольничными утвержденными протоколами лечения. Между тем его использование у детей первого года жизни в кардиохирургии не обосновано научными исследованиями, большую роль в его применении играет опыт врача, т.к. выполнение стандартных гемостатических тестов имеет низкую, ограниченную диагностическую ценность — их результаты врач получает лишь через 1–2 часа. А кроме того, 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 большого арсенала 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, т.е. у «постели» больного. Преимуществами этого метода являются: получение интегральной оценки системы гемостаза с учетом всех его 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). Важной составляющей является возможность проведения исследования гемостаза больного во время ИК при помощи гепариназных кювет, тогда как большинство клоттинговых методов невозможно выполнить из-за наличия большого количества циркулирующего гепарина (Дементьева И.И. и др., 2008г.). 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 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 В.Е. 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 В., 2005). Нами найдены также исследования эффективности применения ТЭГ у детей в других областях медицины: в травматологии (Буланов А.Ю., 2011; Vogel А.М., 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. Выбору наиболее эффективного и рационального метода коррекции геморрагического синдрома и посвящено наше исследование.

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 (ЦОТ) у новорожденных и детей раннего возраста с ВПС. Доказаны очевидные преимущества ЦОТ 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 ЦОТ 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 обусловленная ИК коагулопатия, 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 и факторы прогрессирования.

Практическая значимость

Доказана клиническая эффективность и преимущества применения ЦОТ у новорожденных и детей раннего возраста с ВПС после операций с использованием ИК. Применение данного алгоритма позволило уменьшить послеоперационную кровопотерю, частоту значимых кровотечений, тяжесть послеоперационной коагулопатии, тяжесть послеоперационного периода за счет уменьшения частоты реанимационных мероприятий и тяжести СПОН, а также частоты и объема применения гемостатиков и гемокомпонентов и 30-дневной смертности. Дана комплексная оценка послеоперационного геморрагического синдрома и характеристика коагулопатии у новорожденных после операций на сердце в

условиях ИК. Это способствует раннему выявлению группы риска по развитию тяжелой коагулопатии, а также риску развития тяжелого СПОН после операций по коррекции ВПС с использованием 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.

Внедрение в практику

Новые данные, полученные в результате проведенного исследования, будут внедрены в ОРИТ детское ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, а также будут использоваться в учебном процессе в рамках постдипломного образования при чтении лекций и проведении семинарских занятий при изучении соответствующих разделов кардиоанестезиологии.

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.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на:

– II Всероссийском 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 2014 г.

– 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.

Публикации

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.

Опубликованные статьи:

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.

Опубликованные тезисы:

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.

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.

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. Автором работы лично проведены все тесты тромбоэластографии, выполнен сбор и статистическая обработка материала исследований, написаны и опубликованы все полученные результаты.

Автор выражает благодарность:

– академику РАН, д.м.н., профессору, директору ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н.Мешалкина МЗ РФ», А.М. Караськову за предоставленную возможность выполнения диссертационной работы, финансирование исследования, содействие в публикации результатов работы;

– д.м.н. О.В. Струнину за научное руководство, помощь и содействие в ходе выполнения исследования и публикации результатов работы;

– сердечно-сосудистым хирургам: профессору, д.м.н. Ю.Н. Горбатовых и д.м.н. Ю.С. Синельникову; врачам анестезиологам-реаниматологам: к.м.н. С.Н. Прохорову и И.В. Прозорову, а также коллективу ОРИТ детское за содействие в проведении исследования;

– врачу гемостазиологу к.м.н. О.Н. Соловьеву; врачам клинической и лабораторной диагностики: Н.А. Кармадоновой, О.Г. Дземидович, к.б.н., с.н.с. Л.Г. Князьковой за помощь в выполнении стандартных гемостатических тестов

- коллективу ГБУЗ Новосибирской области «Родильный дом №6» за помощь в наборе клинического материала у здоровых доношенных новорожденных для выявления референтных показателей каолин-активированной ТЭГ; заведующему отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Акопову Г.Д.; заведующей отделением клинической и лабораторной диагностики Вышегородцевой Л.И.

ГЛАВА I

Состояние системы гемостаза у новорожденных и детей раннего возраста с врожденными пороками сердца (обзор литературы)

1.1. Особенности системы гемостаза у новорожденных и детей раннего возраста

К настоящему времени сложилось общепринятое представление о ряде черт гемостаза, свойственных новорожденным и детям раннего возраста (Monagle P. et al., 2010; Guzzetta N.A. et al., 2010; Andrew M. et al., 1998). Материнские факторы системы гемостаза не проникают через плацентарный барьер, а уровень факторов этой системы, определяемый после рождения, является результатом синтеза организма плода, начиная с пятой недели беременности. Свертывание крови плода может быть частично эффективным с одиннадцатой недели беременности. Как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных контактные факторы (XII, XI, прекалликреин, и высокомолекулярный киниогеин), витамин-К-зависимые факторы (II, VII, IX и X) и многие коагуляционные ингибиторы (антитромбин III, гепарина-кофактор II, протеины C и S) присутствуют в значительно сниженной концентрации, чем у взрослых. Уровень этих факторов повышается к шести месяцам жизни (Kuhle S. et al., 2003). Качественно они полноценны. К шести месяцам жизни, средний уровень большинства факторов у детей не превышает 80% от нормы взрослых, а уровень витамин-К-зависимых факторов снижается. Однако при этом показатели протромбинового времени остаются в пределах нормы. Показатели АПТВ слегка увеличены у детей трехмесячного возраста за счет низкого содержания контактных факторов (XII, прекалликреина и высокомолекулярного киниогена) (Andrew M. et al., 1987, 1988). Другой особенностью коагуляционного гемостаза является нормальное, а, по некоторым данным, высокое (150% и 200% от уровня взрослых) содержание V и VIII коагуляционных факторов, а также фактора Виллебранта (Terwiel J.P. et

al., 1985; Joanne G. et al., 2006). Большинство исследователей отмечает относительно сниженный уровень VIII:C по сравнению с VIII:Ag, особенно у больных детей (Von Kries R. et al., 1981). Уровень фибриногена соответствует уровню взрослого, однако функционально это «фетальный» фибриноген (Шабалов Н.П. и др., 1994). Он имеет большое количество сиаловых кислот, и поэтому он качественно неполноценный у новорожденных (Andrew M. et al., 1990). Содержание фибронектина (одного из белков «острой фазы», играющего роль неиммунного опсонина для мононуклеарных фагоцитов при очищении крови от «обломков» коллагена, фибрина и поврежденных клеток, а также обеспечивающего адгезию тромбоцитов к коллагену) у здоровых новорожденных, независимо от гестационного возраста, составляет 1/3 его содержания у взрослых (Barnard D.R., Arthur M.M. et al., 1983). Также преобладает точка зрения о низком уровне плазминогена и тканевого активатора плазминогена, при нормальном или повышенном содержании ингибитора плазминогена (Peters M. et al., 1985; Corrigan J., 1989). Приводятся данные о качественных отличиях «фетального» плазминогена и скорости его метаболизма (Benavent A. et al., 1984). Количество тромбоцитов существенно не отличается от содержания у взрослых, но имеются данные о сниженной функциональной активности тромбоцитов в течение первых лет жизни ребенка (Hezard N., Potron G. et al., 2003). Это подтверждается тестами — агрегация на коллаген, тромбин и адреналин у детей резко снижена, на ристоцетин несколько ниже чем у взрослых, а данные об АДФ-агрегации противоречивы, несмотря на это, показатели тромбоэластографии выявляют небольшую гиперкоагуляцию за счет тромбоцитарного звена у детей до одного года по сравнению со взрослыми (Miller В.Е. et al., 1997). Причины таких противоречивых данных пока остаются неясными и могут быть обусловлены особенностями выполнения тестов: ТЭГ выполняется на цельной крови, тесты агрегации — на плазме, обогащенной тромбоцитами. В опытах *in vitro* было показано, что отношение антитромбина к тромбину у детей раннего возраста соответствует 1,5:1 (а у взрослых 1:1) — этим авторы объяснили повышенную чувствительность детей раннего возраста к гепаринам (Vieira A., Berry L., 1991).

Частично это подтверждается данными теста генерации тромбина (Chan A.K., Berry L.R. et al., 2002). Несмотря на это многие авторы указывают на низкую активность витамин-К-зависимых антикоагулянтов крови новорожденных и детей раннего возраста (MacDonald M.G. et al, 2005). Этим они объясняют высокую потребность детей в дозе гепарина (in vivo) на килограмм массы тела по сравнению со взрослыми (Monagle P., Michelson A.D. et al., 2001). Частично это также обусловлено тем, что количество антикоагуляционных факторов гемостаза также снижено у детей в течение первого года жизни. У новорожденных уровень протеинов S и C на 40% ниже уровня взрослых, гепарин-кофактор II на 45% и антитромбин III на 60%, но даже к 6 месяцам жизни эти показатели у детей не достигают уровня взрослых (Andrew M., Paes B. et al., 1990).

Таким образом, дети имеют тенденцию к гипокоагуляции за счет физиологически сниженного содержания факторов внутреннего и внешнего пути активации процесса коагуляции, низкого физиологического уровня некоторых компонентов системы фибринолиза, умеренно сниженной адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов при одновременно пониженной чувствительности к гепарину, обусловленной физиологически сниженным уровнем основных антикоагулянтов (Чупрова А.В., 2005).

1.2. Патофизиологические изменения системы гемостаза у новорожденных и детей раннего возраста с врожденными пороками сердца

Новорожденные и дети раннего возраста имеются фоновые гематологические изменения, которые при условии минимального экзо(эндо)генного воздействия могут трансформироваться в тяжелые, представляющие угрозу для жизни, состояния (Чупрова А.В., 2005). У детей с врожденными пороками сердца основные гемостатические аномалии не связаны с определенными аномалиями гемостаза, а зависят от физиологии порока и являются компенсаторной реакцией организма. У 58% детей с нецианотичными пороками были найдены следующие изменения: увеличенный уровень фибриногена и число тромбоцитов,

продлившее время кровотечения и фибринолитическая активность, особенно у детей раннего возраста. Также гемостатические аномалии имели 71% детей с цианотичными пороками. Цианотичные пациенты с гематокритом более 50% имели продленное протромбиновое время (ПТВ) и активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), низкий уровень фибриногена и V, VIII факторов, и тромбоцитопению. Низкий уровень II, VII, IX, X факторов, дефектная функция тромбоцитов и увеличенный фибринолиз также отмечены у пациентов с цианотичными пороками (Henriksson P., Varendh G. et al., 1979). Дети с предоперационными аномалиями гемостаза часто имеют низкую сердечную функцию. Печеночная дисфункция является результатом гипоперфузии или перфузии печени при гипоксемии и повышенной вязкости крови может ослаблять синтез коагуляционных факторов. Интересно, что дети раннего возраста с цианотичными пороками склонны к развитию гиперкоагуляции, предшествующей началу полицитемии. Доказательством этого служит тенденция к увеличению уровня тромбоцитов, фибриногена, V, VIII факторов у детей с цианотическими ВПС, которые умерли перед началом полицитемии от легочного тромбоза (Andropoulos D.V. et al., 2005). Это подтверждается и другими исследованиями, которые показывают, что новорожденные с «критическими» цианотическими врожденными пороками сердца, имеющие дуктус-зависимый характер кровотока, отличаются от детей с цианотическими ВПС более выраженной артериальной гипоксемией. Их система гемостаза характеризуется повышенным количеством тромбоцитов, удлинением ПТВ, увеличенным международным нормализованным отношением (МНО), содержанием фибриногена, сниженной активностью плазменных факторов внутренней системы активации X фактора, сниженным уровнем антитромбина III (АТIII), увеличенным уровнем продуктов дегидратации фибрина (ПДФ) и D-димера (Котова А.Н. и др., 2010). Таким образом, дети с цианотичными пороками сердца являются подверженными противоположным воздействиям коагуляционных проблем, зависящих от прогрессирования патофизиологии врожденного порока сердца.

1.3. Особенности изменения системы гемостаза у новорожденных и детей раннего возраста во время и после операций в условиях искусственного кровообращения

Операции на сердце и магистральных сосудах, проводимые в условиях искусственного кровообращения, всегда сопровождаются изменениями гемостаза (Милас Б.Л., Джоубс Д.Р. и др., 2002). Тромбогеморрагические расстройства, возникающие у детей, оперированных на сердце и магистральных сосудах, являются частым осложнением интра- и послеоперационного периода, сопровождают большинство критических состояний, а также являются фактором танатогенеза (Чарная А.В., 2007). Для кардиохирургических пациентов раннего возраста факторами риска развития тромбогеморрагических осложнений являются: возраст менее 1 месяца, вес менее 8 кг, большой объем хирургического вмешательства (операция артериального переключения, процедура Фонтена, создание шунта Гленна и др.), длительное ИК, повторные реторакотомии, низкий уровень тромбоцитов в течение ИК (Guay J. et al., 2006).

Этиология тромбогеморрагических расстройств многофакторна, патогенез сложен. Обширная хирургическая травма, нарушающая сосудистый компонент гемостаза, приводит к выбросу активных веществ из поврежденных тканей. Длительный контакт крови с чужеродной поверхностью аппарата искусственного кровообращения, большие дозы гепарина, гипотермия, гемодиллюция являются причинами послеоперационной коагулопатии, вызывающей повышенную кровоточивость. Проявления такой коагулопатии усугубляются на фоне гипоксии и ацидоза, приобретая рефрактерность к обычной гемостатической терапии (Чарная М.А., Морозов Ю.А. и др., 2007). Ведущими факторами таких опасных изменений гемостаза у детей раннего возраста являются гемодиллюция, гипотермия и контакт крови с контуром ИК. Как показано в многочисленных работах, кровопотеря при нормотермическом ИК достоверно ниже, чем при гипотермическом ИК (Yau T.M., Carson S., 1992) Экспериментально доказано, что это обусловлено нарушением тромбоцитарного звена гемостаза, а именно

выраженными изменениями агрегации тромбоцитов и эндотелиально-зависимых факторов свертывания. Кроме того, гипотермия снижает активность ферментов коагуляционного каскада, которая восстанавливается не сразу после быстрого согревания за счет гемодиллюции (Чарная М.А., Морозов Ю.А. и др., 2002; Ternstom L., Radulovic V. et al., 2010). Контакт крови с контуром ИК вызывает их разрушение и потребление и проявляется тромбоцитопенией. Выраженность ее зависит от длительности ИК, а также типа применяемого оксигенатора, наличия специального покрытия на внутренней поверхности экстракорпорального контура (ЭК), материала теплообменника оксигенатора. При контакте крови с поверхностью ЭК происходит контактная активация коагуляции, активация воспалительного каскада и фибринолиза, которые опосредованно также вызывают тромбоцитарную дисфункцию. При этом длительная гипотермическая перфузия меньше активировывает систему фибринолиза, чем нормотермическая (Чарная М.А., Морозов Ю.А. и др., 2005). Плазменное звено гемостаза во время операций претерпевает меньшие изменения, чем тромбоцитарное у взрослых (Сидельников С.Г., 2000). Гемодиллюция, а также физиологические особенности системы гемостаза у детей раннего возраста вызывают колоссальный количественный дефицит факторов свертывания (снижение на 50% от начального уровня). Объем первичного заполнения контура ИК может в два-четыре раза превышать объем циркулирующей крови (ОЦК) у этой группы пациентов (Kern F.H., Morana N.J. et al., 1992). Контур ИК потенцирует массивную контактную активацию XII, XI факторов, прекалликриина и высокомолекулярного кининогена (ВМК), что запускает внутренний каскад коагуляции, фибринолиз и воспалительный ответ, которые производят качественные изменения коагуляции и способствуют дальнейшему прогрессированию коагулопатии, связанной с ИК (Levy J.H., 1992). Все это инициирует генерацию тромбина, который создается даже во время ИК, несмотря на «искусственную гемофилию», и играет значительную роль в развитии коагулопатии после ИК (Slaughter T.F. et al., 1994; Bosch Y. et al., 2013). По данным многих исследований, нет корреляции между послеоперационной кровопотерей и

возникновением интраоперационного фибринолиза. Фибринолитическая активность разрешается в течение 90 минут после прекращения ИК. Однако ПДФ, плазмин, продукты активации фибринолиза могут создавать другие качественные дефекты коагуляции в течение ИК, например тромбоцитарную дисфункцию (Williams G.D. et al., 1998; Miller В.Е. et al., 2000). Система естественных антикоагулянтов у взрослых на 70% состоит из АТIII. У детей, по сравнению со взрослыми, его количество снижено, как и период жизни соединения гепарин-АТIII. Имеется отрицательная корреляционная связь между активностью АТIII и температурным режимом ИК. Снижение АТIII ассоциируется с достоверно более выраженной послеоперационной кровопотерей (Морозов Ю.А., Чарная М.А., 2005; Ranucci M., Frigoola A. et al., 2005). Это может быть обусловлено гипотермией и гемодилюцией после ИК (Culliford A.T. et al., 1981). У детей активность АТIII может резко уменьшиться во время интенсивного согревания, поэтому необходим мониторинг активированного времени свертывания (АСТ) и соответствующее ему назначение дополнительных доз гепарина до окончания ИК. После нейтрализации гепарина протаминам АСТ может оставаться повышенным из-за аномально низких уровней фибриногена и VIII и XII факторов. Поэтому АСТ не является чувствительным тестом для прогнозирования коагулопатии после ИК и вероятности кровотечения (Kopriva С.J., 1988). Свой вклад в формирование послеоперационной коагулопатии вносит массивная инфузионная терапия. Она обычно приводит к разбавлению факторов свертывания, антикоагуляции, а также компонентов фибринолиза, уменьшению количества тромбоцитов и снижению их агрегационно-адгезивной функции (Исаева А.М., 2006).

Таким образом, суммируя вышесказанное, следует отметить, что у детей в послеоперационном периоде мы предполагаем наличие сочетанных нарушений системы гемостаза (плазменных и тромбоцитарных) с увеличением вклада тромбоцитарных нарушений при увеличении длительности ИК. При этом роль повышенной кровоточивости, обусловленной гиперфибринолизом и рикошетным эффектом гепарина, может оказаться мала при современном уровне анестезиологического обеспечения.

1.4. Существующие методы диагностики и коррекции патологии гемостаза у новорожденных и детей раннего возраста во время и после операций в условиях искусственного кровообращения

Кровотечение занимает 3 место среди причин смертности кардиохирургических больных (Wolf M., Maher K. et al., 2014). В кардиохирургии используется 30% национального запаса компонентов крови, что подтверждается данными зарубежных исследований (Wells A.W., Liewelyn C.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 это возникает при использовании эритромаcсы (Rapucci M., Carlucci C., 2009), а также при использовании большого объема свежезамороженной плазмы (СЗП) и тромбомассы (Khan H. et al., 2007). На сегодняшний день отсутствует единый подход к оценке состояния гемостаза у детей (раннего возраста и особенно новорожденных) в периоперационном периоде. Шаблонное назначение всем больным «общей коагулограммы» имеет низкую, ограниченную диагностическую ценность. Это тем более важно, что при распознавании важнейших видов кровоточивости и тромбообразования, а также осуществлении контроля действия антикоагулянтов либо гемостатических препаратов должны быть использованы принципиально разные методические подходы к назначению лабораторных тестов. Именно рациональный выбор последних позволяет оперативно и с помощью минимального количества лабораторных проб поставить правильный клинический диагноз, особенно при терминальных и критических ситуациях. Качественная диагностика изменений в системе гемостаза во время кардиохирургических операций, особенно проводящихся в условиях ИК, является очень важной при выработке новой эффективной стратегии профилактики и лечения интра- и послеоперационных тромбогеморрагических осложнений. Большое значение принадлежит и правильному выбору фармакологической поддержки, которая должна способствовать профилактике и лечению геморрагических осложнений, а также снижению летальности в данной группе пациентов. По результатам

регрессионного анализа данных коагулограмм 75 детей с коагулопатиями после ИК, Miller В.Е. делает вывод, что ни один из коагуляционных тестов не является предиктором постоперационного кровотечения (Miller В.Е., Mochizuki Т., 1997). В другом исследовании (Williams G.D., Bratton S.L. et al., 1999) показана взаимосвязь послеоперационного кровотечения со следующими предоперационными показателями: гематокрит более 45%, АПТВ более 49 сек., ТЭГ угол-альфа менее 34 град.. У детей до года важными факторами, определяющими интенсивность послеоперационной кровопотери, являются хирургическая техника, длительность ИК, возраст, степень гипотермии, наличие полицитемии и выраженной застойной сердечной недостаточности (Williams G.D., Bratton S.L., Ramamoorthy С., 1999).

На данный момент можно выделить два алгоритма диагностики и гемостатической терапии.

Первый — алгоритм, частично основанный на стандартном наборе тестов: коагулограмма, агрегатограмма, кол-во тромбоцитов, АСТ. Алгоритм распространен во многих клиниках. Он регулируется законодательством РФ, Министерством здравоохранения, внутрибольничными утвержденными протоколами лечения. Нормативными документами, регламентирующими этот алгоритм, являются: Приказ МЗ РФ от 25 ноября 2002 г. № 363 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови»; Приказ МЗ РФ от 7 мая 2003 г. N 193 «О внедрении в практику работы службы крови в Российской Федерации метода карантинизации свежзамороженной плазмы»; Приказ МЗ РФ от 31 января 2002 г. № 25 «О введении в действие Отраслевого Классификатора "Консервированная кровь человека и ее компоненты"»; Приказ МЗ РФ от 14 сентября 2001 г. № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов»; Приказ МЗ СССР от 23 мая 1985 г. № 700 «О мерах по дальнейшему предупреждению осложнений при переливании крови, ее компонентов, препаратов и кровезаменителей»; Приказ МЗ РФ от 16.02.2004 г. № 82 «О совершенствовании работы по профилактике посттрансфузионных осложнений»; Приказ МЗ РФ от 29.10.2008г. № 1902-п «О мерах по

предупреждению осложнений при переливании компонентов, препаратов крови, кровезаменителей».

В большей степени — это эмпирический алгоритм, т.к. время получения всех необходимых результатов из клинической лаборатории составляет от 1 до 2 часов. Также для получения данных необходимо взять от 4 до 6 мл крови и не один раз, что для детей новорожденных и детей раннего возраста сравнимо с донорством крови и составляет примерно 4–5% ОЦК. Лечение геморрагического синдрома на основании стандартных лабораторных тестов не только требует большого финансирования, но и приводит к необоснованному использованию большого арсенала гемостатиков. Как следствие, увеличивается риск посттрансфузионных осложнений (легочная, почечная недостаточность), что, в свою очередь, увеличивает сроки лечения, а также вероятность неблагоприятного исхода.

Второй — алгоритм диагностики и лечения, включающий данные тромбоэластографии. ТЭГ выполняется значительно быстрее (первые результаты доступны уже через 15–20 мин.), самим анестезиологом непосредственно в операционной, в палате реанимации, т.е. у «постели» больного. Метод не новый. Впервые ТЭГ была предложена в 1948 г. Н.Hartert'ом. Однако широкого распространения тогда этот метод не получил из-за трудоемкости снятия показаний (Hans J.A., 2016). С середины 1990-х годов в связи с развитием компьютерных технологии этот метод вновь стали применять в практической медицине.

Для выполнения ТЭГ необходимо от 360 мкл до 1 л крови, т.е. ТЭГ является кровосберегающей технологией по сравнению с «развернутой» коагулограммой. Преимуществами этого метода являются: получение интегральной оценки системы гемостаза, т.е. участие всех компонентов, за исключением сосудистой стенки; не требуется центрифугирования образца крови (в результате чего 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). Важным является возможность исследования гемостаза больного во время ИК при помощи гепариназных кювет, тогда как большинство клоттинговых методов выполнить невозможно из-за наличия большого количества циркулирующего гепарина (Дементьева И.И. и др., 2008 г.).

В результате проведенного анализа литературы по данной теме обнаружены следующие исследования в кардиохирургии оценки эффективности гемостатической терапии:

– Despotis et al., 1994. Объект исследования: Взрослые 362 человека. Проспективное рандомизированное исследование. Результат — модифицированный алгоритм уменьшил применение гемостатиков и кровопотерю.

– Speiss et al., 1995. Ретроспективное обследование 1079 взрослых при комбинированных кардиопроцедурах. Результат — уменьшение применения гемостатиков и частоты реторакотомий при использовании ТЭГ.

– Shore-Lesserson L. et al., 1999. Объект исследования: Геронты 102 пациента, комплексные пороки. Результат — применение ТЭГ уменьшило количество используемых гемостатиков.

– Ronald A. et al. 2005. Прогнозирование на основе ТЭГ послеоперационной кровоточивости, уменьшение кровопотери у взрослых пациентов.

– Nuttall G.A., et al., 2001. Проспективное исследование 836 человек. Алгоритм ТЭГ у взрослых уменьшает кровопотерю и использование гемостатиков.

– Royston D. et al., 2001. Проспективное исследование 60 взрослых при процедуре Росса, модифицированные процедуры. Использование гепарин-модифицированного ТЭГ во время ИК уменьшило использование гемостатиков (СЗП и тромбомассы).

– Capraro L. et al., 2001. Проспективное исследование 1412 человек (взрослых). Модифицированный алгоритм уменьшает применение гемостатиков у взрослых.

– Avidan M.S. et al., 2004. Пациенты с ишемической болезнью сердца. Проведено сравнение двух алгоритмов, использована рандомизация, выделено 3 группы по кровопотери. Доказано преимущество ТЭГ алгоритма для снижения использования гемостатиков.

– Anderson L. et al., 2006. Ретроспективное исследование 990 взрослых кардиохирургических больных в течение года. Уменьшение стоимости лечения на 50% за счет уменьшения применения гемостатиков.

При этом нами не были найдены результаты проведения сравнительных рандомизированных проспективных исследований применения модифицированных трансфузионных алгоритмов, включающих данные тромбоэластографии у детей раннего возраста в кардиохирургии (до 1 года), с другими гемостатическими протоколами лечения. Имеются статьи, связанные с выявлением 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). Также 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). Известны исследования эффективности ТЭГ у детей в других областях медицины. Например, в травматологии, А.М. Vogel ретроспективно обследовал пациентов, у которых была тяжелая травма в возрасте до 14 лет, и пришел к следующим выводам: применение ТЭГ коррелирует с обычными коагуляционными тестами, его показатели являются предикторами раннего переливания крови, ранних реанимационных мероприятий и выживаемости пациентов в детской травматологии. ТЭГ предоставляет ценные данные для целенаправленной терапии гемостаза в реанимации критически травмированных детей (Vogel A.M., 2013).

Хотелось бы отметить, что новорожденные и дети раннего возраста 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, т.е. в цель-ориентированной гемостатической терапии.

1.5. Влияние кровопотери и изменений системы гемостаза на тяжесть полиорганной недостаточности у новорожденных и детей раннего возраста

Основной причиной тяжелого состояния и гибели детей раннего возраста после оперативной коррекции врожденных пороков сердца является развитие синдрома полиорганной недостаточности. Заболеваемость СПОН значительно выше (в 3 раза) у доношенных новорожденных, чем у детей старшего возраста (Bestati N. et al., 2010). А у недоношенных новорожденных, находящихся в ОРИТ, в 80% случаев выявлен СПОН (Сetinkaya M. et al., 2012). Смертность от СПОН высока и, по результатам различных исследований, колеблется в широких пределах: от 44% до 50% у взрослых и с 11% до 54% у педиатрических больных (Ramírez M., 2013). Вероятно, это связано с влиянием нескольких факторов, включая первичную причину, генетическую предрасположенность и наличие необходимого технического обеспечения (например, наличия отделения почечно-заместительной терапии и экстракорпоральной детоксикации, ингаляционного дозатора оксида азота, экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и пр.). Bestati N. и др. в 2010 году показали, что смертность больных с СПОН в педиатрических отделениях интенсивной терапии была значительно выше среди доношенных новорожденных по сравнению с детьми старшего возраста (75,4% против 50,9%) (Bestati N. et al., 2010).

Главным патофизиологическим фактором развития СПОН служит дисбаланс между доставкой и потреблением кислорода (Зильбер А.Н., 2000; Руднов В.А., 2005). Предпосылками СПОН в неонатальной кардиохирургии являются незрелость большинства систем организма у новорожденных и детей в

возрасте до года, ургентный характер оперативных вмешательств, терапия простагландинами дуктус-зависимых ВПС, длительное искусственное кровообращение со сниженными скоростями перфузии, глубокая гипотермия, циркуляторный арест, недоношенность, неблагоприятный соматический фон (внутриутробные инфекции, гипотрофия, желтуха, сопутствующие врожденные пороки). Что же касается причин возникновения СПОН, то первое место (50%) занимает массивная кровопотеря (Dutton R.P., 2007; Jarrar D. et al., 1999; Karkouti K. et al., 2004). Массивная кровопотеря приводит к гиповолемии, что сопровождается ишемией и гипоксией органов и тканей. В дальнейшем при отсутствии адекватной терапии она может трансформироваться в геморрагический шок, который является компонентом травматического, септического или другого вида шока или патологического состояния. Причинами СПОН также могут являться длительная гипоксия, ацидоз и гиперлактатемия, т.е. проявления синдрома малого сердечного выброса (Bone R.C., 1996; Goldstein B. et al., 2005). Потенцировать развитие СПОН могут острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, политравма, «постбайпасный» синдром, внутрисосудистый гемолиз. Многие авторы (Koch C.G. et al., 2008; Ranucci M. et al., 2009) считают, что возраст эритроцитарной массы и ее объем, используемый для заполнения аппарата ИК, также являются причинами СПОН в послеоперационном периоде. А также доказано, что у детей находящихся в критическом состоянии на фоне относительно стабильных витальных функций проведение гемотрансфузии приводит к увеличению риска или прогрессированию СПОН (Karam O. et al., 2010).

На данный момент не полностью ясны все патофизиологические механизмы формирования СПОН. Тем не менее, СПОН состоит из комплекса гетерогенных синдромов, из них три основных патогенетических механизма теоретически определены: иммунная дисфункция (потеря гомеостаза между воспалительной и противовоспалительной активностью — «иммунный паралич», которые впоследствии приводят к гипоперфузии, нарушение окислительного метаболизма, повреждение тканей); недостаточность кишечного барьера (повреждение эпителия кишечника, нарушение процессов микроциркуляции кишечника и

бактериальная транслокация из желудочно-кишечного тракта); поражение вторичным агентом (ятрогенным или внутрибольничным) (Aufieri R. et al., 2014). В качестве первичного поражающего агента может выступать инфекция или травма, вторичным поражающим агентом является чрезмерная воспалительная реакция в ответ на ятрогенные или внутрибольничные факторы, такие как ИВЛ (волюмотравма), переливание компонентов крови, нозокомиальные инфекции (Meakins J.L., 1990).

У кардиохирургических пациентов, подвергающихся вмешательствам в условиях ИК, первичным повреждающим фактором выступает контакт крови с поверхностью чужеродных материалов (контура ИК), что приводит к активации систем комплемента, коагуляции и фибринолиза. Развитию этих процессов способствует травма клеточных элементов крови, в особенности тромбоцитов и нейтрофилов (Brix-Christensen V. et al., 2004). А тромбоцитопения и дисфункция тромбоцитов ассоциируются с увеличением летальности и длительности пребывания пациента в ОРИТ (Krishnan J. et al., 2008). Активированные нейтрофилы и выделяемые ими вещества играют ключевую роль в развитии компенсаторного противовоспалительного синдрома, который развивается после хирургического вмешательства (compensatory antiinflammatory respons syndrome — CARS), что описано Bone R.C. и др. в 1996 и Adib-Conquy M. и др. в 2009. А компенсаторный противовоспалительный синдром, приводя к иммуносупрессии, впоследствии трансформируется в синдром системного воспалительного ответа (ССВО) (Шевченко О.П. и др., 1996; Онищенко Н.А. и др., 2002). Другими словами, операции на сердце и магистральных сосудах, проводимые в условиях искусственного кровообращения, всегда сопровождаются изменениями гемостаза, которые являются одним из базисных механизмов большинства инфекционно-токсических заболеваний, системных иммунных и иммунокомплексных процессов. Нарушения системы гемостаза способствуют активации врожденного иммунитета, манифестирующего в виде системного воспалительного ответа, а также активации клеточных и гуморальных звеньев приобретенного иммунитета, вызывая качественные и количественные изменения, приводящие к временному

иммунодефициту, что способствует развитию нефизиологического (повреждающего) иммунного ответа, т.е. компенсаторного противовоспалительного синдрома. Такой иммунный ответ при кардиохирургических операциях также называют синдром системного воспалительного ответ после ИК (systemic inflammatory response after bypass — SIRAB). Он имеет неинфекционную природу и инициируется множеством повреждающих процессов, с которыми сталкиваются клеточные и неклеточные элементы крови, — примиряющий стимул. В результате этих процессов формируются нарушения гемостаза с развитием общевоспалительного состояния. Это создает благоприятный фон для присоединения нозокомиальной инфекции с развитием сепсиса и прогрессирующей полиорганной недостаточности - разрешающий «удар». Последовательность примиряющий стимул – разрешающий «удар» называется феноменом двойного удара («double strike»). Проявления SIRAB (полиорганная недостаточность, повышенная чувствительность к нозокомиальной инфекции, развитие синдрома капиллярной утечки) приводят к выраженной активации процессов свертывания крови, замыкая порочный круг патологического процесса (Hirai S., 2003). Синдром полиорганной недостаточности следует рассматривать как наиболее тяжелую степень ССВО – генерализованного воспаления, вызывающего повреждение органных функций.

Для оценки степени тяжести СПОН в литературе описано несколько педиатрических оценочных систем: Multiple Organ Failure Score (MODS) (Leteurtre S. et al., 2003), Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS), Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score (PELOD) (Leteurtre S. et al., 1999). Однако только информационная ценность системы PELOD была доказательно обоснована в ходе мультицентрового исследования. В 2001 году Janota J. создал для новорожденных новую последовательную балльную систему оценки СПОН (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score – NEOMOD), чтобы описать процесс нарастания физиологических расстройств у критически больных новорожденных с очень малым весом. Тем не менее оценка NEOMOD имеет ограничения по возрасту, весу и не включает оценку функции печени и микроциркуляции (Janota J. et al. 2001 и 2008). Другие авторы

модифицировали систему NEOMOD, которая оценивает функцию микроциркуляции (Cetinkaya M. et al., 2012).

Важно также отметить значительную роль синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) в прогрессировании СПОН у кардиохирургических пациентов раннего детского возраста в послеоперационном периоде. Смертность от ДВС-синдрома колеблется от 50% до 75% (Kellerman, 2013). ДВС-синдром — это не болезнь сама по себе, это состояние всегда развивается вторично по отношению к различным базовым расстройствам (Gando S. et al., 2013). Потенцирующими факторами развития ДВС-синдрома у кардиохирургических больных в послеоперационном периоде являются тяжелая гипоксия, обширная хирургическая травма, массивные гемотрансфузии, некупированное кровотечение, шок, а также обусловленная длительным искусственным кровообращением коагулопатия (postbypass coagulopathy). В дальнейшем развитие ССВО и присоединение вторичной инфекции также являются важными потенцирующими факторами ДВС-синдрома. Результатом ДВС-синдрома является увеличение концентрации тромбина, системная активация и потребление «факторов-субстратов», антикоагулянтов и тромбоцитов, широкое образование фибриновых тромбов, активация системы фибринолиза, блокада микроциркуляции, снижение доставки кислорода к клеткам и тканям, что приводит к усилению СПОН (Gando S., 2010).

Изменения системы гемостаза у больных с ДВС-синдромом зависит от интенсивности процессов гиперкоагуляции и гиперфибринолиза. Когда доминирует процесс гиперфибринолиза — развивается кровотечение. Эта форма ДВС-синдрома часто наблюдается у пациентов с лейкозами, акушерской патологией, аневризмой аорты (Wada H. et al., 2012). При преобладании гиперкоагуляции основным симптомом является органная недостаточность. Эта форма ДВС-синдрома часто наблюдается при инфекционной патологии, в частности сепсисе. Причинами гипофибринолиза в этой ситуации является увеличение уровня ингибитора активатора плазминогена I (PAI-I), уровня цитокинов (Wada H. et al., 1991) и липополисахаридов (Wada H. et al., 2012). При одинаковой силе процессов гиперкоагуляции и гиперфибринолиза развивается

массивное кровотечение. Эта форма ДВС-синдрома наблюдается у пациентов с некупированным кровотечением после обширных хирургических операций или при акушерской патологии. При слабости процессов гиперкоагуляции и гиперфибринолиза нет почти никаких клинических симптомов, хотя нарушения системы гемостаза лабораторно определяются. Этот тип ДВС называется асимптомным (Wada H. et al., 1993). Диагностика и лечение четырех типов ДВС отличается (Levi M. et al., 2009). Кроме того, диагностика и лечение ДВС осложняются тем фактом, что типы ДВС могут меняться.

Различные базовые клинические условия могут оказывать влияние на лабораторные параметры, которые обычно используют для диагностики ДВС, такие как глобальные тесты коагуляции, число тромбоцитов, протромбиновое время, уровень фибриногена, фибрина и продуктов его распада. Для того чтобы облегчить процесс диагностики ДВС, используются скоринговые системы: ISTH/SSC (International Society on Thrombosis and Haemostasis) (Taylor F.B. et al., 2001), Japanese Ministry Health, Labour and Welfare (JMHLW) (Kobayashi N. et al., 1983) и Japanese Association of Acute Medicine (JAAM) (Gando S. et al., 2006). Система JMHLW хорошо показывает тяжесть ДВС-синдрома и может быть использована для прогнозирования исхода заболевания (Wada H. et al., 1995). Система оценки ISTH полезна для определения инфекционной и неинфекционной этиологии ДВС-синдрома (Gando S. et al., 2005). Система JAAM чувствительна для обнаружения септического ДВС-синдрома и коррелирует с ISTH и JMHLW по прогнозированию исхода заболевания (Gando S. et al., 2006). Проспективное исследование, проведенное в Японии, сообщает, что нет существенных различий для прогнозирования ДВС исходов среди этих трех диагностических систем диагностики (Takemitsu T. et al., 2011). Формы ДВС-синдрома, проявляющиеся кровотечением, могут быть распознаны раньше при использовании ISTH и JMHLW, в то время как форма ДВС-синдрома с проявлениями органной недостаточности лучше выявляется при использовании системы JAAM. Форма ДВС, проявляющаяся массивным кровотечением (потреблением), может быть распознана с помощью любой из трех скоринговых систем. Асимптомную же форму ДВС выявить трудно,

используя эти системы диагностики. Для ее верификации необходимо использовать гемостатические молекулярные маркеры (растворимый фибрин, тромбин-антитромбиновый комплекс) (Wada H. et al., 2014).

Таким образом, кровопотеря и изменения системы гемостаза во время кардиохирургических операций с использованием ИК могут оказывать значительное влияние на тяжесть СПОН у новорожденных и детей раннего возраста. Изучение же механизмов воспалительно-коагуляционного ответа с целью протективного воздействия на систему гемостаза может уменьшить или даже предотвратить развитие SIRAB-синдрома, а значит, уменьшить частоту развития септических состояний и полиорганной недостаточности после операций на сердце и магистральных сосудах в условиях искусственного кровообращения. Умелая профилактика, диагностика и своевременное лечение ДВС-синдрома способно снизить летальность в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

1.6. Резюме

Суммируя вышесказанное, следует отметить, что понимание и диагностика, исходного состояния, динамики развития и особенностей нарушений системы гемостаза у новорожденных и детей раннего возраста с врожденными пороками сердца, а также выбор эффективного периоперационного метода коррекции нарушений гемостаза способны оказать значительное влияние на степень развития полиорганной дисфункции и тяжелых осложнений после кардиохирургических операций в условиях ИК. На данный момент в кардиохирургии новорожденных и детей раннего возраста остается значительной проблемой выбор системы диагностики и патогенетически обоснованного лечения геморрагического синдрома. Решение данного вопроса позволит снизить степень послеоперационной органной дисфункции, а также тяжесть и количество послеоперационных осложнений, что, в свою очередь, сократит летальность, время нахождения таких пациентов в ОРИТ и стоимость их лечения.

ГЛАВА II

Материалы и методы исследования

2.1. Дизайн основного исследования

Проведено проспективное рандомизированное исследование, которое одобрено этическим комитетом института (протокол № 25 от 21 ноября 2012 г.) и выполнено в отделениях анестезиологии и реаниматологии и отделении реанимации интенсивной терапии детского с декабря 2013 по декабрь 2015 года. Пациентами являлись новорожденные и дети раннего возраста с ВПС, которые проходили лечение в клинике института. Перед включением пациентов в исследование было получено согласие их родителей на участие в исследовании.

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 (креатинин, мочевины) и печеночных проб (АлТ, АсТ); 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.

Для того чтобы спланировать и обосновать необходимость основного исследования, в 2011 году первоначально был проведен ретроспективный анализ влияния геморрагического синдрома и гемостатической терапии на тяжесть синдрома полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде у новорожденных и детей до одного года после кардиохирургических операций. Изучены истории болезни 300 больных. Выявлено, что 144 (48%) пациентов требуют дополнительного объема гемостатических препаратов и гемокомпонентов в первые сутки после операции из-за продолжающегося кровотечения и прогрессирования коагулопатии. В дальнейшем большой объем кровопотери и массивная гемостатическая терапия приводят на седьмые сутки после операции к увеличению тяжести СПОН и длительности ИВЛ в послеоперационном периоде (Леонов Н.П., Караськов А.М. и др., 2012).

Нами 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 вторые сутки после операции согласно диагностической шкале Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) (Gando S. et al., 2006), 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 (Leteurtre S. et al., 1999), длительность ИВЛ, срок пребывания в ОРИТ, 30-дневная смертность.

Таким образом, первичной точкой нашего исследования является объем применения гемостатических препаратов и гемокомпонентов за первые сутки после операции. Поставлена практическая цель — уменьшить объем их применения в первые сутки после операции на 50% (т.е. с 48% до 24%).

Сформирована нулевая гипотеза — нет различий в исследуемых группах в объеме применения гемостатических препаратов и гемокомпонентов за первые сутки после операции ($H_0: p_A = p_B$).

Сформирована альтернативная гипотеза — имеются различия в исследуемых группах в объеме применения гемостатических препаратов и гемокомпонентов за первые сутки после операции ($H_1: p_A < p_B$; $H_1: p_A > p_B$).

Учитывая этот факт и то, что нам нужны были две группы больных — основная (получавшая цель-ориентированную терапию) и контрольная (получавшая стандартную гемостатическую терапию), — использован односторонний тест для сравнения двух пропорций (Chow S., Shao J., 2007). Расчеты показали, что нам необходимо обследовать 96 пациентов (по 48 в каждой из двух групп) для обеспечения мощности 80% с уровнем значимости 5%. Учитывая возможное исключение части пациентов из исследования, было решено общий объем выборки увеличить на 50% (до 144 пациентов), что гарантирует набор пациентов в исследование с указанной мощностью и уровнем значимости, либо увеличит уровень мощности исследования до 85-90%. Для того чтобы группы были демографически сравнимы, каждую группу формировали из равного количества новорожденных и детей раннего возраста.

В дальнейшем методом «конвертов» пациенты распределялись на группы — основную (ее пациенты получали цель-ориентированную гемостатическую терапию на основе данных ТЭГ) и контрольную (пациенты с 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.

Для исследования отобраны 144 пациента. Исключены из исследования 20 пациентов: родители троих детей отказались от участия в исследовании; у одиннадцати детей был выявлен инфекционный синдром; у двух пациентов определена геморрагическая болезнь новорожденных; у четверых детей обнаружена выраженная тромбоцитопения при поступлении в клинику института. После проведенной рандомизации больные были разделены на две группы: основная (получавшая цель-ориентированную терапию) и контрольная (получавшая стандартную гемостатическую терапию).

В дальнейшем потеряны для дальнейшего наблюдения и анализа четыре пациента: у одного пациента выявлена тромбофилия (мутация гена протромбина G20210A); одному потребовалось применение гепаринотерапии в раннем послеоперационном периоде; один пациент переведен в другой стационар (не выполнен 3 этап исследования), один пациент был исключен из исследования методом случайных чисел для поддержания равного соотношения новорожденных и детей до одного года. В итоге в исследовании анализировались 120 пациентов, что составило мощность 88,2% при доверительном интервале 5%.

Общая схема дизайна основного исследования представлена на Рисунке 1 (стр.38).

Общая схема дизайна основного исследования



Рисунок 1

2.2. Общая характеристика больных основного исследования

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 1. Только показатели времени окклюзии аорты в группах ($W=0,96$; $p=0,18$ для основной группы; $W=0,96$; $p=0,26$ для контрольной группы) имели нормальное распределение, но не прошли проверку на гомогенность дисперсии (LT – $p=0,02$). Остальные показатели в группах имели ненормальное распределение ($p<0,05$).

Таблица 1

Демографические и клинические данные пациентов

Показатель	Основная группа n=60 (50 %)	Контрольная группа n=60 (50%)	Статистический анализ
Пол: Мужской(%)/Женский (%)	32(53%)/28(47%)	33(55%)/27(45%)	$\chi^2=0,03$; $p=0,85$; $\varphi=0,02$;
Раса: Монголоиды(%)/Европеоид(%)	42(70%)/18(30%)	40(67%)/20(33%)	$\chi^2=0,15$; $p=0,7$; $\varphi=0,04$;
Масса тела на момент обследования (кг)	4,9(3,6;6,2)	4,3(3,3;6)	$U=608,5$ $p=0,41$
Возраст на момент исследования (мес)	4(0,3;7)	3(0,3;5)	$U=601,5$ $p=0,37$
Время ИК (мин)	103(65;141)	108(81;137)	$U=612$ $p=0,43$
Время окклюзии аорты (мин)	63(30;80)	60(45;71)	$U=684,5$ $p=1,00$
Доля пациентов с циркуляторным арестом (%)	5(8.3%)	7(11.7%)	$\chi^2_{(vc)}=0,09$; $p=0,76$; $\varphi=0,06$;
Температурный режим ИК ($^{\circ}C$)	32(27;33)	31(25;33)	$U=640,5$ $p=0,63$
Доля больных с кровопотерей > 2,5 мл/кг/час в первый час в ОРИТ (%)	22(36,7%)	25(41,7%)	$\chi^2=0,32$; $p=0,58$; $\varphi=0,05$;

Использованы: анализ таблиц сопряженности (статистика Пирсона Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса (при $n_{ячейки}=5-9$ в одной из ячеек), достигнутый уровень значимости (p) и фи-коэффициент (φ) – показатель силы связи); тест Манна-Уитни для количественных признаков с ненормальным распределением и данных с нормальным распределением и не прошедших проверку на гомогенность дисперсии.

Сравнение демографических и клинических данных показало, что основная и контрольная группы сопоставимы по полу, расе, массе тела, возрасту, 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 часы в ОРИТ.

2.3. Анестезиологическое обеспечение и методика искусственного кровообращения при операциях у детей с врожденными пороками сердца

Анестезиологическое обеспечение операций проводилось по единому, принятому в клинике протоколу. Накануне операции детям данной возрастной группы премедикация не назначалась. Индукция осуществлялась фентанилом или кетамином, непосредственно в условиях операционной, куда ребенок доставлялся на каталке. После этого на фоне ингаляционной анестезии севораном проводилась пункционная установка венозного зонда в любую доступную периферическую вену или, при проблемах с ее нахождением, пункционная установка зонда в общую бедренную вену. Из указанного катетера до интубации и стернотомии забирались пробы крови для первого этапа исследования. Затем выполнялась назотрахеальная интубация и начиналась искусственная вентиляция легких. В качестве миорелаксанта использовался пипекурония бромид (Ардуан) в дозе 0,04–0,06 мг/кг. С целью обеспечения защиты слизистой желудка на период вмешательства непосредственно перед интубацией вводился омепразол в дозе 1–2 мг/кг. После интубации при необходимости устанавливались дополнительные венозные катетеры и линия для инвазивного мониторинга артериального давления, мочевого катетер, температурный ректальный датчик, желудочный зонд. В дальнейшем использовалась комбинированная анестезия фентанилом, севораном, миоплегия поддерживалась пипекурония бромидом. Инфузионная терапия до перфузии включала в себя кристаллоиды 5–10 мл/кг и 10% альбумин 5 мл/кг. После интубации или непосредственно перед началом искусственного кровообращения вводился дексаметазон в дозе 0,5–1 мг/кг. Аминокапроновая кислота (ЕАКК) вводилась на предперфузионном этапе в дозе 2 мл/кг, добавлялась в контур аппарата искусственного кровообращения (АИК) 2 мл/кг, а также в дозе 2 мл/кг использовалась в постперфузионном периоде. По ходу операции производилась защита миокарда проведением антеградной фармако-холодовой кардиopleгией раствором Bretschneider (Custodiol), которая производилась в корень аорты после ее пережатия. Для проведения ИК применялся роликовый насос с непульсирующим кровотоком (Cobe Stockert).

Объемная скорость перфузии составляла 2,5–3 л/мин/м². Использовались мембранные оксигенаторы «Dideco S.P.A.» (Италия) рег. № 97/127 с первичным объемом заполнения 500 мл. Для достижения гематокрита во время перфузии 28–30% и уровня гемоглобина — 95–100 г/л в перфузат добавляли отмытые донорские эритроциты. Пробы крови на газовый состав брались через 30 минут. Оценка показателей и коррекция состава газовой смеси производилась по методологии альфа-стат без температурной коррекции. При необходимости проводилась коррекция метаболических и электролитных нарушений. Для поддержания коллоидно-осмотического давления (КОД) использовалось добавление 20% альбумина и донорской плазмы — СЗП.

Остальные компоненты первичного заполнения и расчет их дозировок приведены в Таблице 2.

Таблица 2

Расчет остальных компонентов первичного заполнения

Препарат	Дозировка
1. Гепарин	50 мг/литр
2. Сода	15–20 мEq/литр
3. Маннитол	0,25 г/кг
4. Фуросемид	1–2 мг/кг
5. Аминокапроновая кислота 5%	2 мл/кг

Степень охлаждения больного определялась характером и объемом оперативного вмешательства. Применялся режим умеренной гипотермической перфузии — достижение ректальной температуры больного 31,6(25;33)°С. Средняя длительность ИК у пациентов была 105(70;141) мин. Длительность окклюзии аорты составила 60,5(36;76) мин. Частота циркуляторных арестов составила 10%, а их длительность 18(15;32) мин. Согревание пациентов производилось при помощи оксигенатора-теплообменника до достижения ректальной температуры 36,0°С до окончания ИК. Во время активного согревания (охлаждения) градиент «теплоноситель/температура» составлял не более 5°С.

Гепаринизация осуществлялась до канюляции магистральных сосудов в дозе 3 мг/кг, а также гепарин вводился в контур АИК из расчета 50 мг на 1 литр. В постперфузионном периоде проводилась нейтрализация гепарина из расчета 1:1,5. Адекватность гепаринизации и нейтрализации гепарина во время и после операции оценивалась по показаниям активированного времени свертывания в соответствии с протоколом клиники. Всем пациентам проводилась процедура модифицированной ультрафильтрации. Гемостатическая терапия осуществлялась по методикам, описанным в разделе 2.5. «Применяемые алгоритмы коррекции гемостаза».

После перевода в отделение интенсивной терапии пациенту начиналась ИВЛ. Сразу после перевода из операционной ИВЛ осуществлялась, как правило, с $FiO_2=100\%$. В последующем FiO_2 подбиралась с учетом газового состава крови до достижения адекватного газового ее состава. При необходимости пациенты получали вазоактивные препараты: адреналин, милринон, допмин, мезатон. Седация и аналгезия достигались путем введения болюсов или инфузии реланиума и/или фетанила, которые прекращались незадолго до экстубации. Энтеральное питание начиналось в течение первых 48 часов после операции. Во время операции и после ее окончания проводилась антибиотикопрофилактика зинацефом или сульперазоном из расчета 80 мг/кг/сут. Регистрировались показатели центральной гемодинамики (инвазивное артериальное давление, центральное венозное давление, в ряде случаев давление в левом предсердии и легочной артерии), газовый состав артериальной и венозной крови, биохимические показатели, данные термометрии (кожная и ректальная температура), соотношение парциального давления кислорода в артериальной крови и вдыхаемой фракции O_2 (PaO_2/FiO_2). Кроме того, регистрировалось время ИВЛ и нахождения пациента в палате интенсивной терапии и в клинике после операции. Регистрировались также возникавшие осложнения.

2.4. Клинико-лабораторные методы исследования гемостаза

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: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), количество фибриногена. Изучены также тромбоцитарный гемостаз (количество тромбоцитов, агрегационная активность тромбоцитов при индукции АДФ и адреналином), системы естественных антикоагулянтов (активность антитромбина III и протеина С) и фибринолиза (активность плазминогена, кол-во D-димера, растворимых фибрин-мономерных комплексов — РФМК). Произведено определение АСТ. Эти стандартные лабораторные тесты выполнялись в специализированной лаборатории гемостаза института с использованием стандартных методик. Кроме того, на каждом этапе и у каждого больного одним исследователем выполнялась тромбоэластография 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.). Изучены следующие показатели ТЭГ: интервал R (отражает время до начала образования фибрина), интервал K и угол-альфа (отражают процесс взаимодействия тромбоцитов и фибриногена, а также процесс формирования фибрина), максимальная амплитуда МА (отражает максимальную прочность сгустка — показатель тромбоцитарной функции и прочности фибрина), коагуляционный индекс CI (вычисляемый параметр, объединяющий предшествующие четыре измерения), процент фибринолиза в течение 30 мин. Lu30. Для оценки наличия гепаринизации использовано соотношение времени R в обычной кювете к времени R в кювете с гепариназой (rh) — R/rh. Это соотношение мы назвали «индекс гепаринизации». При необходимости контроля гемостатической терапии тесты ТЭГ были выполнены повторно.

2.5. Применяемые алгоритмы коррекции гемостаза.

Гемотранфузионная терапия в операционной назначалась только по согреванию до 35⁰С 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. 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. Так, использование «индекса гепаринизации» (отношения интервала R, полученного в обычной пробирке, к интервалу R, полученному в пробирке с гепариназой) для введения протамина описано в работе «Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery» L. Shore-Lesserson в 1999 году, а его применение у детей представляется в англоязычных рекомендациях у В. Andropoulos в книге «Anesthesia for Congenital Heart Disease», изданной в 2005 году. Применение СЗП как донатора факторов свертывания при удлинении интервала R в кювете с гепариназой > 10,5 мин обусловлено референтными пределами каолин-активированной ТЭГ, описанными Kah-Lok Chan в работе «Reference Values for Kaolin-Activated Thromboelastography in Healthy Children» в 2007 году. 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 Moganasundram S., Tirosh-Wagner T., Faraoni D., Gorlinger K., посвященными исследованиям гемостаза и возможностей

применения тромбоэластографии 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 $50 \times 10^9/\text{л}$. и максимальной амплитуде МА менее 40 мм основано на работах Wang S.C. и Kang Y.G., посвященных трансплантации печени (Wang S.C. et al., 2012; Kang Y.G. et al., 1985) 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 и общепринятыми. Одобрены внутрибольничными протоколами лечения клиники НИИПК 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). После проведенного нами пилотного исследования, а также учитывая данные работы M. Ranucci «Duration of red blood cell storage and outcomes in pediatric cardiac surgery: an association found for pup prime blood» 2009 года и работы O. Karam «Association between length of storage of red blood cell units and outcome of critically ill children: a prospective observational study» 2010 года, у новорожденных и детей раннего возраста мы используем только отмытые

эритроциты. Преимущество отдается отмытым эритроцитам, приготовленным из эритроцитарной массы, заготовленной за 3–5 дней и по возможности от одного донора.

Для четкого понимания сути протокола цель-ориентированной терапии мы представляем его в Таблице 3.

Таблица 3

Протокол цель-ориентированной терапии в основной группе

Название препарата	Показания
Протамин 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» $R_{th} > 2$)
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 или 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 Ly30 > 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 постоперационном 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.

2.6. Проведенные дополнительные исследования

Для изучения динамики развития и проявления нарушений системы гемостаза в периоперационном периоде, а также стандартизации методики проведения каолин-активированной тромбоэластографии дополнительно проспективно изучено 223 пациента в двух разных исследованиях. Характеристика и результаты этих исследований представлены ниже в данной и следующих главах.

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. Исследование одобрено этическим комитетом института и проведено в ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ в отделении анестезиологии и реаниматологии детское. Перед включением пациентов в исследование получено согласие родителей пациентов на участие в исследовании. Врачам не предоставлялась информация гемостатических тестов, кроме стандартных, включенных в общепольничный протокол лечения.

Критериями включения стали: возраст до 28 дней; масса от 2,5 кг и выше; первичная оперативная коррекция; отсутствие шока и кардиотонической терапии; отсутствие необходимости искусственной вентиляции легких; отсутствие пневмонии и сепсиса; нормальные показатели биохимии почечных (креатинин, мочевины) и печеночных проб (АлТ, АсТ); отсутствие анамнестических данных о гематологической патологии и факта применения гемостатических, антикоагуляционных препаратов в дооперационном периоде. Отобрано для исследования 97 новорожденных, которым планировалась коррекция порока в условиях ИК. В процессе отбора были исключены 16 новорожденных: у десяти был выявлен инфекционный синдром; у двух пациентов выявлена геморрагическая болезнь новорожденных; у четверых детей обнаружена выраженная тромбоцитопения при поступлении в клинику института. Нозологическая характеристика обследованных больных следующая: атрезия/критический стеноз легочной артерии (n = 21), синдром гипоплазии левых отделов сердца (n = 7), коарктация (атрезия/гипоплазия дуги) аорты с дефектом межжелудочковой перегородки (n = 11), клапанный стеноз аорты (n = 1), транспозиция магистральных сосудов (n = 39), перерыв дуги аорты (n = 2). Перечень этапов исследования и лабораторных тестов соответствует основному исследованию. Анестезиологическое обеспечение операций проводили по единому, принятому в ННИИПК протоколу. Использовался стандартный гемостатический протокол лечения геморрагических осложнений, принятый в ННИИПК. Выделены: основная группа (новорожденные с послеоперационным кровотечением более 2,5 мл/кг/час) и контрольная группа (новорожденные с кровопотерей менее 2,5 мл/кг/час после операции). В группах проведено сравнение демографических, клинических и лабораторных данных. Также в послеоперационном периоде проводилась оценка наличия коагулопатии согласно диагностической шкале Japanese Association for Acute Medicine (JAAM), СПОН согласно диагностической шкале PELOD, частоты реанимационных мероприятий в течение 24 часов после операции и 30-дневной смертности. Также в

исследование проведен поиск клинических и лабораторных предикторов коагулопатии. Схема дизайна исследования №2 представлена на Рисунке 2.

Схема дизайна исследования №2

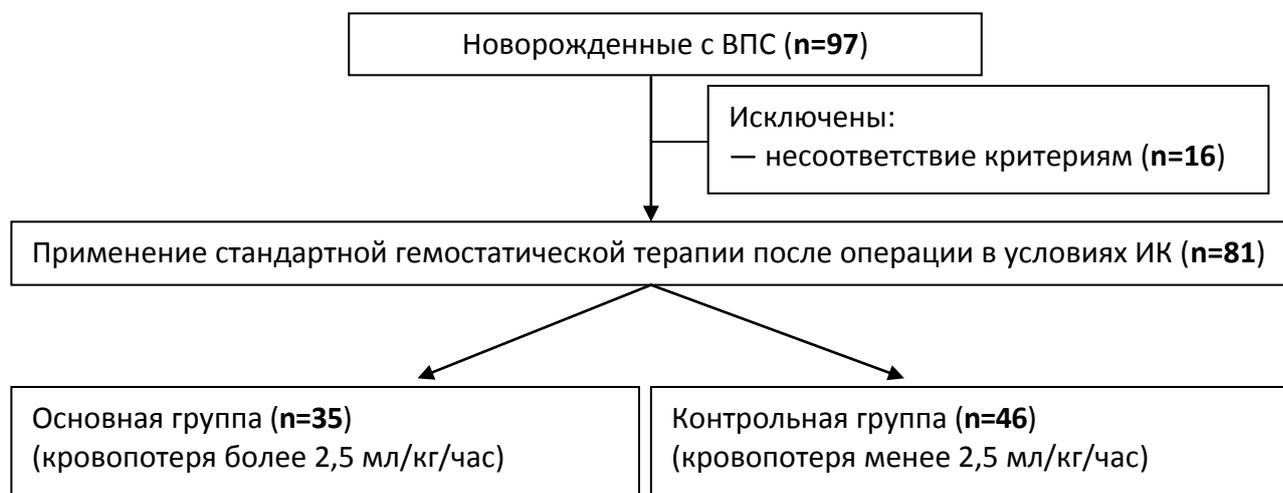


Рисунок 2

Результаты этого исследования представлены в следующей главе.

Исследование №3

Нами отмечено, что мало изученным является вопрос правильной оценки показателей ТЭГ у новорожденных с врожденными пороками сердца, а также применимости к данным группам референтных интервалов, полученных у здоровых новорожденных, особенно при использовании активаторов свертывания, таких как каолин и тканевой фактор.

В г. Новосибирске выполнено проспективное наблюдательное исследование. В ходе исследования были выделены 2 группы. Первая группа — это новорожденные с ВПС в предоперационном периоде, поступившие на оперативное лечение в ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ. Вторая группа — здоровые доношенные новорожденные из ГБУЗ Новосибирской области «Родильный дом №6». Перед началом исследования было получено разрешение этического комитета института, а перед включением пациентов в исследование — согласие родителей пациентов на участие в исследовании. 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, применение гемостатических препаратов и антикоагулянтов, а также НПВС. У пациентов производился забор 1 мл крови из центрального (пупочный, подключичный, яремный) катетера. В дальнейшем всем участникам исследования была выполнена каолин-активизированная тромбоэластография на аппарате TEG 5000 фирмы Haemoscope Corporation. Использовалась стандартная методика и стандартные реактивы (Medtel; for Hemoscope Corp.). Схема дизайна исследования №3 представлена на Рисунке 3.

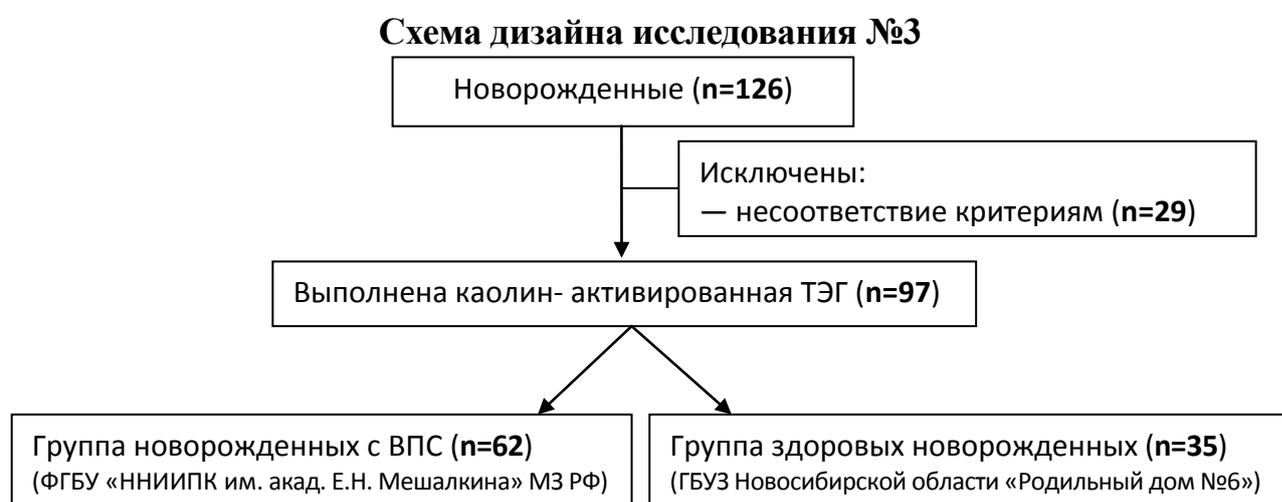


Рисунок 3

Отобрано для исследования 126 новорожденных. В ходе исследования исключены 29 новорожденных: у шестнадцати детей был выявлен инфекционный синдром (девять имели впоследствии реализовавшуюся тяжелую TORCH-инфекцию; семь пациентов имели положительные бактериологические посевы с внутрибольничными штаммами инфекции, которая также реализовалась позднее); у пяти пациентов была выявлена геморрагическая болезнь новорожденных; у восьми детей обнаружена тромбоцитопения при поступлении в клинику института. В первую группу (группа новорожденных с ВПС) вошли 62 пациента. Нозологическая характеристика пациентов первой группы была следующей: атрезия/критический стеноз легочной артерии (n=17), синдром гипоплазии левых отделов сердца (n=7), коарктация (атрезия/гипоплазия дуги) аорты (n=7),

клапанный стеноз аорты (n=1), транспозиция магистральных сосудов (n=29), перерыв дуги аорты (n=1). Во вторую группу (здоровые новорожденные) вошли 35 пациентов.

Полученные результаты представлены в следующей главе.

2.7. Статистические методы обработки данных

Согласно протоколу исследования составлена база данных в виде количественных и качественных признаков. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов EXCEL 7.0, STATISTICA 8.0. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%). Применялся анализ таблиц сопряженности, где оценивали значение статистики Пирсона Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса (при $n_{\text{явлений}}=5-9$ в одной из ячеек), достигнутый уровень значимости (p) и фи-коэффициент (ϕ) — показатель силы связи. При $n_{\text{явлений}} < 5$ использован точный критерий Фишера. Помимо этого для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия фактора 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 ассиметричное распределение, либо при отсутствии гомогенности дисперсий при нормальном распределении, производилось по U-критерию Манна-Уитни. Для межгруппового

сравнение 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 расчета относительного риска. 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 $p < 0,017$.

ГЛАВА III

Результаты исследований

3.1. Сравнительный анализ результатов лечения при использовании стандартного протокола гемостатической терапии и протокола цель-ориентированной гемостатической терапии у новорожденных и детей раннего возраста

На данный момент существуют два алгоритма диагностики и гемостатической терапии: «эмпирический», частично основанный на стандартном наборе гемостатических тестов (коагулограмма, агрегатограмма, кол-во тромбоцитов, АСТ), и цель-ориентированная терапия, основой которой являются данные тромбоэластографии. Проведению рандомизированного проспективного исследования эффективности стандартного и цель-ориентированного методов коррекции геморрагического синдрома и посвящена основная часть данной научно-исследовательской работы.

Исследуемые группы значимо различаются (Таблица 4 на стр. 54): 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.

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)	U=338,5 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)	U=371 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)	U=477,5 p=0,03
Срок пребывания в ОРИТ (дни)	7(3;8)	10(8;12)	U=380,5 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).

* Реанимационные мероприятия были определены как неотложная эндотрахеальная реинтубация, возникающие прикроватные хирургические процедуры или срочные хирургические вмешательства (реторакотомия, установка экстракорпоральной мембранной оксигенации, сердечно-легочная реанимация, установка торакастомических трубок, начало заместительной почечной терапии).

С помощью расчета относительного риска проведен анализ 30-дневной летальности в группах: абсолютный риск в основной группе составляет 0,05, абсолютный риск в контрольной группе составляет 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 о наличии обратной отрицательной связи между применением цель-ориентированной терапии и вероятностью 30-дневной летальности, т.е. применение цель-ориентированной терапии 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 5 и 6.

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, г/л	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 значимых различий в показателях стандартных тестов гемостаза не выявлено. На 3-м этапе выявлены различия между основной и контрольной группами в тестах внутреннего (АПТВ - $U=454,5$; $p=0,002$) и внешнего (МНО - $U=270,5$; $p < 0,001$) пути активации свертывания, уровне фибриногена ($U=419,5$; $p < 0,001$), гемоглобина ($U=482,5$; $p=0,005$), количестве тромбоцитов ($U=469$; $p=0,003$), а также в уровне АСТ (ANOVA: $p < 0,001$). Показатели АСТ через 24 часа после операции имели нормальное распределение ($W=0,96$; $p=0,06$ в основной и $W=0,96$; $p=0,07$ для контрольной групп), а также прошли проверку на гомогенность дисперсии ($p=0,10$).

Показатели тромбозластографии

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)*;†
СІ	-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. Все показатели ТЭГ имели ненормальное распределение на всех этапах исследования ($p < 0,05$). 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 ($U=658,5$; $p < 0,001$), интервал K ($U=1115,5$; $p < 0,001$), угол-альфа ($U=1205$; $p=0,002$), максимальная амплитуда МА ($U=926$; $p < 0,001$), коагуляционный индекс СІ ($U=1093,5$; $p < 0,001$), а также «индексом гепаринизации» R/rh ($U=1308,5$ $p=0,01$).

Особенности гемотрансфузионной терапии в исследуемых группах представлены в Таблице 7 (стр. 57). Данные имели ненормальное распределение, поэтому применены методы непараметрической статистики для анализа различий между группами.

Гемотранфузионная терапия

Показатель	Основная группа n=60 (50 %)	Контрольная группа n=60 (50%)	Статистический анализ
Объем эритромаcсы в АИК (мл/кг)	41(31,3;57,1)	42,5(33,3;55)	U=652 p=0,73
Объем эритромаcсы п/о (мл/кг)	0(0;5,3)	10(5,6;25)	U=381 p<0,001
Доля пациентов у которых применялась эритромаcса п/о (%)	16(26,7%)	28(46,7%)	$\chi^2=5,17$; p=0,02 ; $\varphi=0,21$
Объем СЗП в АИК (мл/кг)	12,5(5,6;19,1)	13,3(6,1;28)	U=597,5 p=0,35
Доля пациентов у которых применялась СЗП в АИК (%)	46(76,7%)	45(75%)	$\chi^2=0,05$; p=0,83; $\varphi=0,02$
Объем СЗП п/о (мл/кг)	11,8(4,8;15,6)	21,1(14;35)	U=328 p<0,001
Доля пациентов у которых применялась СЗП п/о (%)	45(75%)	56(93,3%)	F=0,01; p=0,01 ; $\varphi=0,25$
Объем тромбомасcы п/о (мл/кг)	0(0;0)	0(0;7,8)	U=496 p=0,04
Доля пациентов у которых применялась тромбомасcа п/о (%)	8(13,3%)	26(43,3%)	$\chi^2_{(vc)}=11,9$; p=0,001 ; $\varphi=0,33$
Объем криопреципитата п/о (мл/кг)	0(0;0)	0(0;23,5)	U=522,5 p=0,04
Доля пациентов у которых применялся криопреципитат п/о (%)	13(21,7%)	26(43,3%)	$\chi^2=6,4$; p=0,01 ; $\varphi=0,23$
Доля пациентов, у которых применялся концентрат факторов свертывания (протромплекс) (%)	17(28,3%)	29(48,3%)	$\chi^2=5,1$; p=0,02 ; $\varphi=0,21$
Объем ЕАКК (мл/кг)	5,2(4,7;5,9)	7,4(6;8,6)	U=279 p<0,001
Соотношение доз гепарина/протамина	0,6(0,5;0,7)	0,4(0,38;0,67)	U=468,5 p=0,02

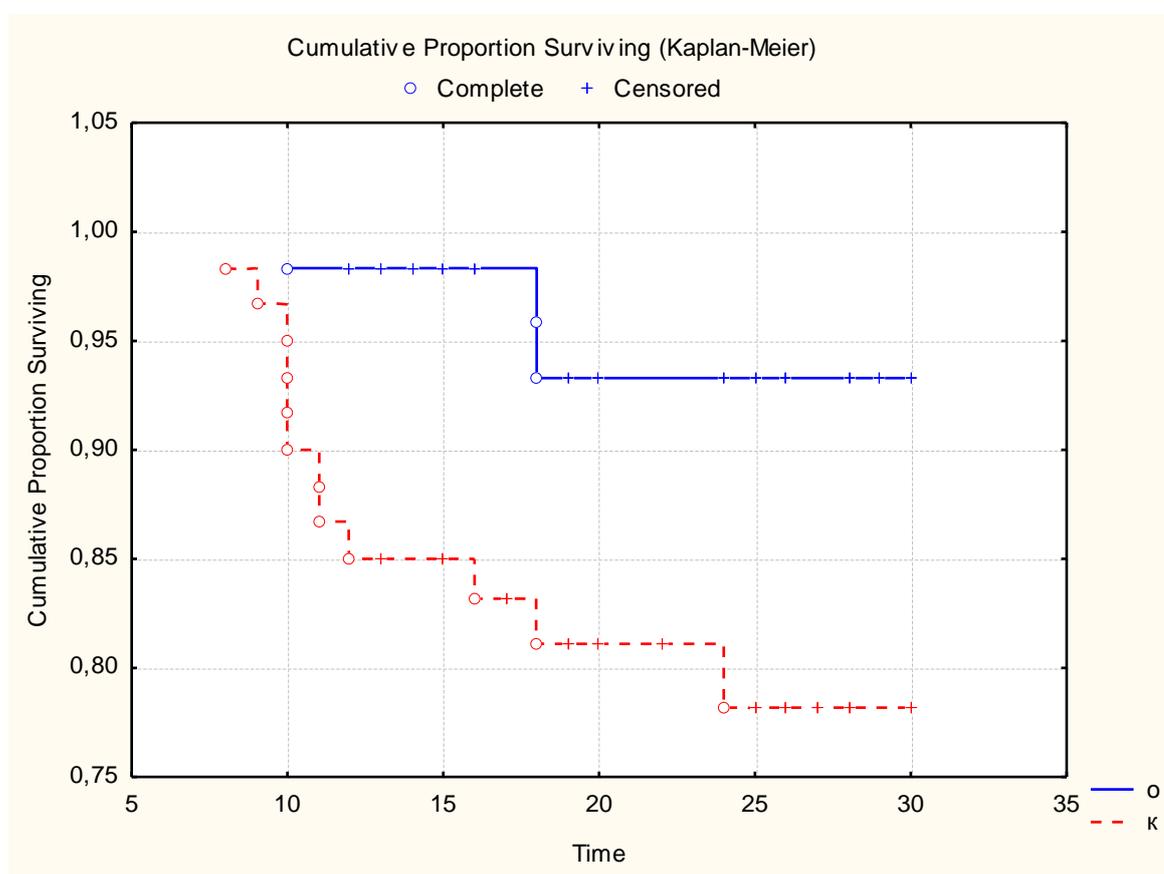
p/o – после операции; Применялись – тест Манна-Уитни, анализ таблиц сопряженности (Хи-квадрат, Хи-квадрат с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера)

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 тромбомасcы 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.

30–дневная выживаемость со стандартным отклонением и 95% доверительными интервалами: в основной группе – $92,84\% \pm 4,07\%$ [84,86%;100%*], а в контрольной – $77,3\% \pm 11,66\%$ [65,64%;88,96%]. Кривые выживаемости основной и контрольной групп, а также результаты их сравнения представлены на Графике 1. По результатам логрангового теста доказано, что выживаемость в основной группе (с целью-ориентированной терапией) выше ($p=0,018$).

График 1



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

Проведенное нами исследование подтверждает эффективность целью-ориентированной гемостатической терапии при кровотечениях у новорожденных и детей раннего возраста после кардиохирургических операций в условиях ИК. При ее использовании снижается объем общей кровопотери на 34,5%, тяжесть СПОН в

2 раза, частота регистрации коагулопатии в раннем послеоперационном периоде в 0,43 раза, длительность ИВЛ на 33%, сроки пребывания в ОРИТ на 33,3%, частота реанимационных мероприятий после операции в 0,32 раза, 30–дневная летальность в 0,25 раз и увеличивается выживаемость пациентов ($p=0,018$ для логрангового критерия) по сравнению со стандартным протоколом гемостатической терапии. Помимо этого, цель-ориентированная терапия уменьшает частоту применения отмытых эритроцитов и концентрата факторов свертывания на 20%; СЗП на 18,3%; криопреципитата на 21,6%; тромбомассы на 30%; антифибринолитиков на 29,7% и протамина на 33,3%. Значительно снижаются объемы используемых эритроцитомассы на 57%, СЗП на 53,3%, тромбомассы на 60,7% и криопреципитата на 54,2% по сравнению со стандартным протоколом гемостатической терапии. Учитывая эти факты, можно предполагать значительное уменьшение (не менее чем на 1/3) цены лечения пациентов данной возрастной группы при объемах операции в клинике ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ (1500-2000 детских операций в год).

3.2. Динамика развития 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.

Результаты сбора и обработки демографических и клинических данных групп исследования представлены в Таблице 8. Только данные времени окклюзии аорты имели нормальное распределение ($W=0,98$; $p=0,8$ в основной и $W=0,97$; $p=0,43$ в контрольной группах), и прошли проверку на гомогенность дисперсии (BF-test — $p=0,58$).

Таблица 8

Демографические и клинические данные пациентов

Показатель	Кровопотеря	Кровопотеря	Статистический анализ
	> 2,5 мл/кг/час n=35 (43,2 %)	< 2,5 мл/кг/час n=46 (56,8%)	
Пол: Мужской(%)/Женский (%)	19(54,3%)/ 16(45,7%)	24(52,2%)/ 22(47,8%)	$\chi^2=0,04$; $p=0,85$; $\phi=0,02$
Раса: Монголоиды(%):Европеоид(%)	25(71,4%)/ 10(28,6%)	32(69,6%)/ 14(30,4%)	$\chi^2=0,03$; $p=0,86$; $\phi=0,02$
Масса тела на момент обследования (кг)	3,3(2,8;3,7)	3,3(3,1;3,6)	U=470,5 $p=0,65$
Рост (см)	50(49;52)	50(49;52)	U=493 $p=0,88$
Возраст на момент исследования (мес)	5,5(4;9)	5,5(3;8)	U=458 $p=0,53$
Время ИК (мин)	160(122;189)	154(137;170)	U=469 $p=0,64$
Время окклюзии аорты (мин)	70±25	67±26,5	ANOVA $p=0,65$
Доля пациентов с циркуляторным арестом (%)	4(11,4%)	5(10,9%)	F=1,00; $p=0,6$; $\phi=0,01$
Температурный режим ИК (°C)	25(20;31)	26(23;31)	U=460,5 $p=0,56$

Применялись – однофакторный дисперсионный анализ, тест Манна-Уитни, анализ таблиц сопряженности (Хи-квадрат, точный критерий Фишера).

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 9.

Таблица 9

Показатели течения послеоперационного периода

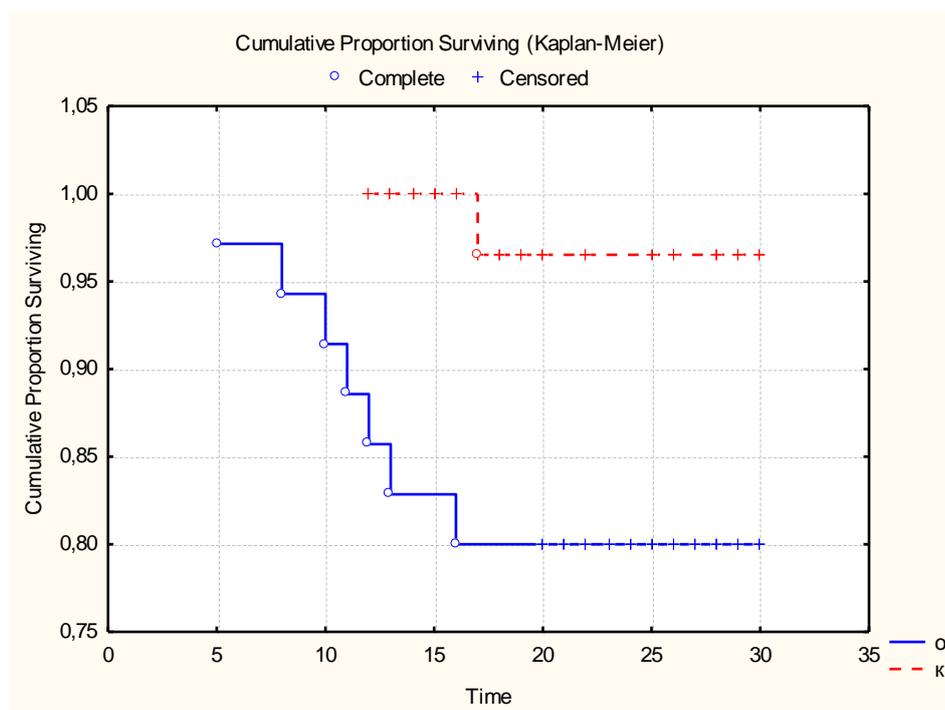
Показатель	Кровопотеря	Кровопотеря	Статистический анализ
	> 2,5 мл/кг/час n=35 (43,2 %)	< 2,5 мл/кг/час n=46 (56,8%)	
Общая кровопотеря (мл/кг)	42,3(31,5;54)	19(15;23)	U=68 $p<0,001$
Доля больных с коагулопатией (оценки по JAAM) (%)	22(62,9%)	5(10,9%)	RR=5,8[2,4;13,7]; $p<0,001$
Оценка СПОН по PELOD (7-е сутки)	21(13;22)	11(10;20)	U=255,5 $p<0,001$
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)	U=206,5 $p<0,001$
Срок пребывания в ОРИТ (дни)	7(6;15)	4(3;7)	U=180,5 $p<0,001$
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 группе с кровопотерей менее 2,5 мл/кг/час выше ($p=0,012$).

Особенности гемотрансфузионной терапии в группах представлены в Таблице 10. Данные имели отличное от нормального распределение.

Таблица 10

Гемотрансфузионная терапия

Показатель	Кровопотеря	Кровопотеря	Статистический анализ
	> 2,5 мл/кг/час n=35 (43,2 %)	< 2,5 мл/кг/час n=46 (56,8%)	
Объем эритроцитарной массы в АИК (мл/кг)	51,4(39;68)	47,3(39;62)	U=424 p=0,28
Объем эритроцитарной массы п/о (мл/кг)	10,5(6;27)	0(0;9,8)	U=254 p<0,001
Доля пациентов у которых применялась эритроцитарная масса п/о (%)	23(65,7%)	13(28,3%)	$\chi^2=11,3$; p<0,001 ; $\phi=0,37$
Объем свежезамороженной плазмы в АИК (мл/кг)	19(8,5;29,5)	17(8,2;23,4)	U=445 p=0,43
Доля пациентов у которых применялась СЗП в АИК (%)	29(82,9%)	36(78,3%)	$\chi^2_{(vc)}=0,05$; p=0,82; $\phi=0,06$
Объем СЗП п/о (мл/кг)	23(20,2;28)	12(0;14,6)	U=103 p<0,001
Доля пациентов у которых применялась СЗП п/о (%)	34(97%)	29(63%)	F=0,00; p<0,001 ; $\phi=0,41$
Объем тромбоцитарной массы п/о (мл/кг)	0(0;8,5)	0(0;0)	U=355 p=0,04
Доля пациентов у которых применялась тромбоцитарная масса п/о (%)	11(31,4%)	4(8,7%)	F=0,02; p=0,01 ; $\phi=0,3$
Объем криопреципитата п/о (мл/кг)	0(0;23)	0(0;0)	U=337 p=0,02
Доля пациентов у которых применялся криопреципитат п/о (%)	13(37,1%)	4(8,7%)	F=0,00; p=0,003 ; $\phi=0,35$
Доля пациентов, у которых применялся концентрат факторов свертывания (протромплекс) (%)	18(51,4%)	9(19,6%)	$\chi^2_{(vc)}=7,7$; p=0,006 ; $\phi=0,34$
Объем фактора свертывания (мл/кг)	7,5(6;8,6)	5,8(4,6;6,8)	U=264 p=0,001
Соотношение доз гепарина/протамина	0,7(0,5;0,8)	0,6(0,5;0,7)	U=426 p=0,29

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

Группы не имели значимых различий в объемах отмытых эритроцитов и СЗП для первичного заполнения контура ИК во время кардиохирургических операций. Также не выявлено значимых различий в соотношении доз протамина и гепарина. Однако, после основного этапа кардиохирургической операции новорожденные из группы с кровопотерей более 2,5 мл/кг/час имели значимо больший объем и частоту использования отмытых эритроцитов, СЗП, тромбоконцентрата и криопреципитата. Помимо этого, частота применения концентратов факторов свертывания (протромплекс), используемых в группе с кровопотерей более 2,5 мл/кг/час, была значимо больше, как и объем применения ЕАКК.

Показатели стандартных лабораторных тестов гемостаза и их статистический анализ приведены в Таблице 11, показатели тромбоэластографии приведены в Таблице 12.

Таблица 11

Показатели стандартных тестов гемостаза

Показатель	До операции		Сразу после операции		Через 24 после операции	
	Кровопотеря >2,5мл/кг/час (n=35)	Кровопотеря <2,5 мл/кг/час (n=46)	Кровопотеря >2,5мл/кг/час (n=35)	Кровопотеря <2,5 мл/кг/час (n=46)	Кровопотеря >2,5мл/кг/час (n=35)	Кровопотеря <2,5 мл/кг/час (n=46)
АПТВ, с	45,6(41;49,4)	43,5(40,6;48,1)	67(59,6;88,8)	44,4(40,1;48,8)*	50(43;56)	42(37,6;46,8)*;†
МНО	1,2±0,2	1,18±0,13	1,56±0,25	1,3±0,3#;†	1,3±0,2	1,3±0,3
ТВ, с	18,9(18,1;21,1)	18,2(16,9;20,1)	20(18,5;24,5)	20,5(19;22,6)	18,9(16,2;21)	17,3(16;18,3)
Фибриноген, г/л	1,9(1,5;2,4)	1,8(1,4;2,3)	0,9(0,7;1,1)	1,5(1,3;2,1)*;†	2,6(1,8;3,3)	2,7(2,1;3,2)
Пламиноген, %	59(49,1;70)	62,8(55,6;74,2)	46,9(37,1;51,4)	59,2(50,3;73,6)*;†	48,4(39;69)	56,1(44;67,6)
D – димер, мкг/мл	0,5(0,3;1,7)	0,4(0,3;0,9)	0,6(0,3;1,2)	0,5(0,3;0,9)	0,6(0,3;2)	0,3(0,25;0,7)
РФМК, мг/100 мл	6,5(4,5;11)	6,3(3,5;10)	5,3(4;9)	6(4,5;9)	11,5(6,5;13)	10(6;15)
ПДФ мкг/мл	<5(<5;<5)	<5(<5;<5)	<5(<5;<5)	<5(<5;<5)	<5(<5;5-20)	<5(<5;<5)
Протеин С, %	49,8(37,7;62)	48,8(42,1;60,9)	51(36,5;64)	59,3(45,6;73)	51(48;54,3)	56,1(50,6;66,1)
АТ III, %	70,4±14,1	75,4±10,6	62±16,8	70,8±14,4#	57,2±14,5	75,8±20,1#;†
Кол-во тромбоцитов, × 10 ⁹ /л	330(253;369)	326(300;405)	86(73;101)	161(139;173)*	120±64	163±61#;†
ААТ. при инд. АДФ, %	61(50;72)	51,5(40;65)	20,5(5,5;35)	24(10;43)	40,5(33;61)	49,5(40;58)
ААТ. при инд. адренал., %	28(15;65)	54,5(40;65)	7,5(2;15)	5(2;10)	20(10;41,5)	20(13;35)
Гемоглобин, г/л	122(114;140)	129(116;139)	145(129;160)	149(137;165)	136(127;148)	143(131;152)

ААТ – агрегационная активность тромбоцитов.

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

Показатели тромбозластографии

Показатель	До операции		Сразу после операции		Через 24 после операции	
	Кровопотеря >2,5мл/кг/час (n=35)	Кровопотеря <2,5 мл/кг/час (n=46)	Кровопотеря >2,5мл/кг/час (n=35)	Кровопотеря <2,5 мл/кг/час (n=46)	Кровопотеря >2,5мл/кг/час (n=35)	Кровопотеря <2,5 мл/кг/час (n=46)
R	6,9(4,5;7,6)	7,2(5;8,1)	14(12;16,2)	9,7(7;12,8)*	9,6(7,6;12)	7(5,6;8,9)*;†
K	1,8(1,2;2,2)	1,6(1,2;2)	6,7(4,9;10,7)	3,8(3,2;5,8)*	3,8(3,2;4,1)	2,7(2,3;3,6)*;†
Угол-альфа	63,4±10,4	64±9,6	35,8±9,8	45,9±9,4#	45,1±12,3	53,3±8,2#;†
МА	61,3±5,7	63,6±6,3	36±7	49,3±7,1#	48±5,8	54,5±6,1#;†
CI	-0,2(-1,8;1,3)	0,4(-2,1;1,7)	-9,4(-11;-5,8)	-4,2(-5,8;-3,2)*	-5,6(-7,6;-4,3)	-3,1(-4,9;-1,9)*;†
Ly30	0,6(0,2;3,4)	0,7(0,1;1,5)	0(0;0)	0(0;0,2)	0,1(0;0,8)	0,5(0,1;1,5)

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

Оценка предоперационного состояния системы гемостаза показала, что исследуемые группы не имеют значимых различий в стандартных тестах гемостаза, а также в показателях ТЭГ. Состояние гемостаза характеризовалось легкой гипокоагуляцией на всех этапах свертывания, пониженным уровнем фибриногена, сниженным потенциалом антикоагуляционной системы гемостаза, а также небольшой активацией фибринолитической системы крови — умеренным снижением резерва пламиногена при небольшом увеличении Д-димеров и РФМК. Агрегационная активность тромбоцитов, оцениваемая по АДФ, имела тенденцию к снижению, а адреналин-индуцируемая агрегация была умеренно снижена. В целом, показатели ТЭГ и стандартных тестов коагуляции в предоперационном периоде не отличался от нормативных показателей новорожденных детей.

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 ($p = 0,02$); пламиногена ($p = 0,003$); 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 ($U=91$; $p<0,001$); К ($U=78$; $p<0,001$); угол-альфа (ANOVA $p=0,001$); МА (ANOVA $p<0,001$); СИ ($U=69,5$; $p<0,001$). 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 ($U=116$; $p=0,005$); К ($U=100$; $p=0,002$); угол-альфа (ANOVA $p=0,007$); МА (ANOVA $p=0,001$); СИ ($U=114,5$; $p=0,004$).

При анализе данных на этапах исследования были выявлены динамические изменения состояния сосудисто-тромбоцитарного звена, типичные для пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство с ИК. Сразу после операции отмечено снижение общего количества тромбоцитов под влиянием контактов с контурами аппарата ИК и оксигенатора, приводящие к гибели тромбоцитов и/или истощению их адгезивно-агрегационных свойств при одновременном падении способности тромбоцитов к образованию адгезивно-агрегационных комплексов. Через 24 часа после операции отмечалось медленное восстановление числа тромбоцитов в основной группе. В контрольной группе через 24 часа уровень тромбоцитов оставался на прежнем уровне. Агрегационная активность тромбоцитов также имела тенденцию к нормализации, однако оставалась ниже возрастных норм, что трактовалось как легкая остаточная гипоагрегация. Состояние коагуляционного потенциала в основной группе характеризовалось выраженной гипокоагуляцией преимущественно по внутреннему пути активации свертывания крови и в значительно меньшей степени снижением потенциала внешнего пути активации. В контрольной группе наблюдалась умеренная гипокоагуляция по внешнему пути активации, а показатели внутреннего пути

активации менялись незначительно. После операции коагуляционный потенциал характеризовался тенденцией к нормализации показателей, однако в основной группе все еще сохранялась умеренная гипокоагуляция на начальных этапах активации свертывания. Параллельно описанным изменениям в группах изменялся уровень фибриногена — снижался сразу после операции в основной группе и возрастал в контрольной и основной группах через 24 часа после операции. Динамические изменения противосвертывающей системы крови на этапах исследования характеризовались незначительными изменениями уровня протеина С в группах, а уровень антитромбина III значительно снижался в основной группе. Уровень резерва плазминогена в группах демонстрировал динамику к снижению сразу после операции и сохранялся на низком уровне через 24 часа после операции. При этом сразу после операции уровень Д-димера не менялся, как и количество РФМК и ПДФ. Через 24 часа после операции уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов повышался параллельно нарастанию уровня фибриногена в обеих группах, как и уровень ПДФ.

Изменения показателей ТЭГ на этапах исследования также демонстрировали наличие дефицита факторов свертывания, фибриногена и активности тромбоцитов сразу после операции, а через 24 часа после операции в группах отмечался прирост факторов свертывания; фибриногена и активности тромбоцитов. Однако, стоит отметить, что в основной группе ТЭГ-показатели коагуляционного и тромбоцитарного звена гемостаза были значительно хуже, чем в контрольной сразу после операции и через 24 часа после операции. Гиперфибринолиза по данным ТЭГ не выявлено, различий между группами по показателю Ly30 нет.

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(her.), 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).

Для отбора клинических факторов, влияющих на прогрессирование коагулопатии в раннем послеоперационном периоде, использована ранговая корреляция Спирмена. Установлено, что имеется корреляционная связь коагулопатии с массой тела (rS=-0,4; p<0,001); временем ИК (rS=0,44; p<0,001) и окклюзией аорты (rS=0,35; p=0,002); уровнем общей кровопотери (rS=0,47; p<0,001); наличием кровопотери более 2,5 мл/кг/час в послеоперационном периоде (rS=0,66; p<0,001), частотой реанимационных мероприятий (rS=0,5; p<0,001). Помимо этого, установлена значимая корреляционная связь коагулопатии с тяжестью СПОН на 7-е сутки после операции (rS=0,45; p<0,001) и 30-дневной смертностью (rS=0,34; p=0,003).

Результаты логистического регрессионного анализа представлены в Таблице 13.

Таблица 13

Клинические факторы, влияющие на прогрессирование коагулопатии после операции

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	±95% ДИ	p	ОШ	±95% ДИ	p
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.

Анализ стандартных лабораторных тестов показал, что на предоперационном этапе корреляционная связь имеется лишь с уровнем тромбоцитов ($rS=-0,49$; $p<0,001$). Среди тестов, выполненных сразу после операции, прогностическими могут быть: уровень фибриногена ($rS=-0,74$; $p<0,001$), уровень антитромбина III ($rS=-0,44$; $p<0,001$) и количество тромбоцитов ($rS=-0,61$; $p<0,001$). Через 24 часа после операции прогностическими могут быть значения АПТВ ($rS=0,65$; $p<0,001$), уровень фибриногена ($rS=-0,37$; $p<0,001$), уровень антитромбина III ($rS=-0,8$; $p<0,001$) и количество тромбоцитов ($rS=-0,8$; $p<0,001$). Результаты поиска прогностических показателей стандартных лабораторных тестов гемостаза для выявления прогрессирования коагулопатии в раннем послеоперационном периоде с использованием логистического регрессионного анализа представлены в Таблице 14.

Таблица 14

Прогностические показатели стандартных тестов гемостаза, связанные с прогрессированием коагулопатии ко 2-м суткам после операции

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	$\pm 95\%$ ДИ	p	ОШ	$\pm 95\%$ ДИ	p
Кол-во тромбоцитов $< 200 \times 10^9$ /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 $< 100 \times 10^9$ /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 $< 80 \times 10^9$ /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, $\pm 95\%$ ДИ – 95% доверительный интервал для ОШ. Показатель конкордации для итогового уравнения при проведении многофакторного анализа – 89%. п/о – после операции

Среди показателей ТЭГ корреляционную связь с коагулопатией имели интервал R ($rS=0,49$; $p<0,001$), интервал К ($rS=0,53$; $p<0,001$), угол-альфа ($rS=-0,62$;

$p < 0,001$), амплитуда МА ($rS = -0,75$; $p < 0,001$), а также общий коагуляционный индекс ($rS = -0,62$; $p < 0,001$). Значимыми показателями ТЭГ на 3-м этапе исследования являлись: интервал R ($rS = 0,58$; $p < 0,001$), интервал K ($rS = 0,41$; $p < 0,001$), угол-альфа ($rS = -0,69$; $p < 0,001$), максимальная прочность сгустка — амплитуда МА ($rS = -0,71$; $p < 0,001$) и общий коагуляционный индекс ($rS < -0,69$; $p < 0,001$). Результаты поиска прогностических показателей ТЭГ для выявления прогрессирования коагулопатии в раннем послеоперационном периоде с использованием логистического регрессионного анализа представлены в Таблице 15.

Таблица 15

Прогностические показатели ТЭГ, связанные с прогрессированием коагулопатии ко 2-м суткам после операции

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	$\pm 95\%$ ДИ	p	ОШ	$\pm 95\%$ ДИ	p
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, $\pm 95\%$ 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 $80 \times 10^9/\text{л}$ и уровнем антитромбина менее 50% (определенными через 24 часа после операции).

В проведенном исследовании показано, что новорожденные с ВПС без сопутствующей патологии на предоперационном этапе не имеют демографических и

лабораторных факторов, приводящих к значимой кровопотери после операции. Основным патогенетическим механизмом повышенной кровоточивости после операции является обусловленная ИК коагулопатия, которая через сутки после операции сохраняется, несмотря на применение больших объемов гемостатических препаратов и гемокомпонентов. Получено подтверждение, что у новорожденных значительное послеоперационное кровотечение (более 2,5 мл/кг/час) и, как следствие, объемная гемостатическая терапия увеличивают риск развития коагулопатии в 5,8 раз; риск реанимационных мероприятий после операции в 3,9 раза; тяжесть СПОН в 2 раза; длительность ИВЛ в 2,5 - 3 раза; сроки пребывания в ОРИТ в 2 раза и 30–дневную смертность в 9,2 раза по сравнению с новорожденными без такой кровопотери. Выявлены лабораторные и клинические факторы, оказывающие влияние на прогрессирование коагулопатии в раннем послеоперационном периоде у новорожденных.

3.3. Сравнительная характеристика показателей каолин-активированной тромбоэластографии новорожденных с ВПС и здоровых новорожденных

На данный момент альтернативным, скрининговым и эффективным методом диагностики нарушений системы гемостаза является тромбоэластография. Сомнений в применимости уже выработанных референтных интервалов у взрослых нет. Остается мало изученным вопрос правильной оценки показателей ТЭГ у новорожденных с врожденными пороками сердца и применимости к данной группе референтных интервалов, полученных у здоровых новорожденных, особенно при использовании активаторов свертывания, таких как каолин и тканевой фактор. Показатели нативной ТЭГ значительно отличаются от тех, которые получены, когда каолин использовался в качестве активатора. А это является существенным при интерпретации данных анализа ТЭГ, особенно у новорожденных.

При проведении наблюдательного проспективного исследования №3 выделены две группы: новорожденные с ВПС (из ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ) и здоровые доношенные новорожденные (из ГБУЗ Новосибирской области «Родильный дом №6»).

Результаты сбора и обработки демографических данных групп исследования представлены в Таблице 16.

Таблица 16

Демографические данные новорожденных, включенных в исследование

Показатель	Группа 1 (ВПС) n=62	Группа 2 (здоровые) n=35	Статистический анализ
Возраст гестации при рождении (недель)	39(38;40)	39(38;40)	U=928,5 p=0,24
Пол — Мужской(%):Женский(%)	34(55%):28(45%)	21(60%): 14(40%)	$\chi^2=0,24$; p=0,62; $\phi=0,05$;
Родоразрешение — Естественное(%):Кесарево- сечение(%)	33(53%):29(47%)	25(71%):10(29%)	$\chi^2=3,1$; p=0,08; $\phi=0,18$;
Раса — Монголоиды(%):Европеоид(%)	44(71%):18(29%)	27(77%):8(23%)	$\chi^2_{(yc)}=0,2$; p=0,67; $\phi=0,07$;
Масса тела (гр.)	3425(2950;3600)	3100(2850;3400)	U=878 p=0,12
Рост (см.)	51(50;52)	50(49;52)	U=1004,5 p=0,55
Возраст на момент взятия пробы (сутки)	7(5;10)	3(1;3)	U=137,5 p<0,001

Использованы: анализ таблиц сопряженности (статистика Пирсона Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса (при $n_{ячеек}=5-9$ в одной из ячеек), достигнутый уровень значимости (p) и фи-коэффициент (ϕ) — показатель силы связи); тест Манна-Уитни для количественных признаков, т.к. они имели ненормальное распределение (для проверки распределения использован критерий Шапиро-Уилка).

Выявлены достоверные различия в группах по возрастному критерию (p<0,001). Такие результаты объясняются тем, что новорожденные с ВПС поступают в ФГБУ ННИИПК из родильных домов не сразу после рождения, а в течение полутора недель жизни. Это дети с дуктус-зависимым кровообращением, которым требуется неотложное оперативное лечение в периоде новорожденности.

Также получены данные коалин-активированной ТЭГ. Они представлены в Таблице 17 и оцениваются нами как состояние нормокоагуляции.

Таблица 17

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)	U=961,5 p=0,35
K	1,8 (1,4;2,2)	1,7(1,3;2)	U=987,5 p=0,46
Угол-альфа	63,5 (58;70)	66,3 (56;69,3)	U=1080 p=0,97
МА	63,8±5,8	63±4,9	ANOVA p=0,46
CI	-0,4 (-1,9;1,1)	1,2 (-1,15;1,8)	U=872,5 p=0,11
Ly30	0,45 (0;1,5)	0,3 (0;0,5)	U=902 p=0,16

Использованы: однофакторный дисперсионный анализ; теста Манна-Уитни.

Только показатели максимальной амплитуды (МА) имели нормальное распределение ($W=0,96$; $p=0,65$ для группы новорожденных с ВПС и $W=0,95$; $p=0,11$ для группы здоровых новорожденных) в исследуемых группах и прошли проверку на гомогенность (BF-test - $p=0,13$). Для оценки различий показателей максимальной амплитуды между группами использован однофакторный дисперсионный анализ. Остальные показатели имели отличное от нормального распределение, поэтому межгрупповое сравнение проводилось с использованием теста Манна-Уитни. Не выявлено достоверных различий между исследуемыми показателями в группах. Таким образом, показатели каолин-активированной ТЭГ идентичны у здоровых новорожденных и у новорожденных с ВПС.

На сегодняшний день для точной интерпретации полученных данных и принятия правильных решений необходимо иметь представление о референтных пределах каолин-активированной ТЭГ для данной возрастной и нозологической группы. Наше исследование показало, что доношенные здоровые новорожденные и доношенные новорожденные с ВПС имеют сходные показатели каолин-активированной ТЭГ. Нами проведен расчет референтных значений показателей каолин-активированной ТЭГ на основании проведенного исследования. Результаты представлены в виде медианы (Me) с 2,5 и 97,5 перцентилями ($P_{2,5}$; $P_{97,5}$) в Таблице 18.

Таблица 18

Референтные значения каолин-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)
СИ	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

ГЛАВА IV

Обсуждение полученных результатов

4.1. Преимущества применения цель-ориентированной терапии у новорожденных и детей раннего возраста в сравнении со стандартным протоколом гемостатической терапии

Сравнению эффективности стандартной гемостатической терапии и ЦОТ у новорожденных и детей раннего возраста с ВПС в результате проспективного рандомизированного исследования и посвящена основная часть данной научной работы. Проведение дополнительных исследований позволило спланировать и выполнить основную часть работы в соответствии с требованиями национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005. Это проспективное исследование одобрено этическим комитетом института и проведено в отделении анестезиологии и реаниматологии детского с декабря 2013 по декабрь 2015 гг. Коэффициент уровня значимости в данном исследовании — 5%, коэффициент мощности — 88,2%. Это позволяет впоследствии использовать полученные результаты в клинической практике. Группы сравнения были однородны — не было различий между группами по показателям ТЭГ и стандартных тестов гемостаза на дооперационном этапе и сразу после операции.

Показатели тестов гемостаза до операции укладываются в общепринятые нормы для новорожденных и детей до 1 года, описанные в работах Долгова В.В, Chan K.L. и Edwards R.M. (Долгов В.В. и др., 2005; Chan K.L. et al., 2007; Edwards R.M. et al., 2008). Выявленные по результатам стандартных тестов у части больных гиподисфункция тромбоцитов, небольшой дефицит контактных факторов активации, дефицит естественных антикоагулянтов, а также дефицит фибринолитического потенциала крови, может быть обусловлен функциональной незрелостью пациентов, наличием порока сердца. Показатели гемостаза после операции соответствовали состоянию больных, перенесших

обширную хирургическую травму, умеренную гипотермию, искусственное кровообращение и гемодилуцию, и характеризовалось тромбоцитопенией со значительным угнетением тромбоцитарной активности, дефицитом внутреннего и внешнего механизма коагуляционного звена гемостаза, гипофибриногенемией, дефицитом естественных антикоагулянтов. Эти результаты сопоставимы с работами Козара Е.Ф. и Чарной А.В. (Козар Е.Ф. и др., 2001; Чарная А.В., 2007). В дальнейшем (через 24 часа после операции) выявлены значимые различия между группами: в группе цель-ориентированной терапии отмечено большее уменьшение выраженности данных проявлений и возвращение их к дооперационным показателям, а в группе со стандартным протоколом гемостатической терапии отмечены более выраженные дефицит внутреннего и внешнего механизма коагуляции, сохранение более глубокой гипофибриногенемии, тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Результаты, полученные в группе со стандартным протоколом гемостатической терапии, отражают прогрессирование ИК-обусловленной коагулопатии и согласуются с данными, полученными Miller В.Е. в работе «Rapid evaluation of coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children using modified thromboelastography» в 2000 году. Многие исследования связывают такие изменения с тяжелым послеоперационным кровотечением (Faraoni D. et al., 2014; Orlov D. et al., 2014). Также в группе со стандартным протоколом коррекции геморрагического синдрома был значимо ниже уровень гемоглобина, что свидетельствует о более обильном и длительном кровотечении в данной группе по сравнению с группой цель-ориентированной терапии. Ни на одном из этапов исследования в группах не был выявлен гиперфибринолиз. По-видимому, роль гиперфибринолиза в потенцировании послеоперационной кровоточивости у детей раннего возраста кардиохирургического профиля преувеличена (Hunt В. J. et al., 1996; Despotis G. et al., 2008; Varela Crespo С. А. et al., 2007; Ignjatovic V. et al., 2012). Это частично подтверждается работой «Fibrinolysis in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass», выполненной Williams G.D. и соав. в 1998. Через 24 часа после операции в группах отмечен значимо разный уровень АСТ и «индекса

гепаринизации»: в группе со стандартным протоколом эти показатели были выше, и это несмотря на большой объем применения протамина в этой группе. Эти факты свидетельствуют о низкой эффективности применения протамина при стандартном протоколе гемостатической терапии: во-первых, часто анестезиолог не ждет, а временами не повторяет тест АСТ, а просто вводит дополнительную дозу протамина при кровотечении; во-вторых, в условиях гипофибриногенемии и тромбоцитопении АСТ может быть увеличено, а применение избыточной дозы протамина может приводить к значимым нарушениям тромбоцитарного звена гемостаза, ухудшая взаимодействие тромбоцитарных рецепторов GPIIb и фактора Виллебранда, тем самым приводя к увеличению кровоточивости. Необоснованное избыточное использование протамина также обсуждается многими исследователями. Например, в работе Khan N.U. показано, что введение протамина вызывает дозозависимое ухудшение параметров коагуляции, увеличивая время формирования сгустка, ухудшая кинетику формирования сгустка и функцию тромбоцитов (Khan N.U. et al., 2010). Нужно отметить, что стандартная гемостатическая терапия, проводимая после основного этапа операции, основана в большей степени на опыте анестезиолога, т.к. контроль всех нужных показателей стандартных лабораторных тестов возможен лишь через 1,5–2 часа после взятия проб, объем которых может составлять от 2 до 4 мл крови. В операционной доступно лишь оперативно получить информацию о показателях АСТ и количестве тромбоцитов. Поэтому при возникновении кровотечения гемостатическая терапия носит избыточный характер и зачастую не обоснована. В результате, несмотря на высокую частоту и объем гемостатической терапии при значимом кровотечении, коррекция его может быть малоэффективна и небезопасна для пациента (Khan N. et al., 2007; Ranucci M., Carlucci S., 2009).

Применение протокола ЦОТ, включающего показатели ТЭГ, позволяет получить полное документированное представление о состоянии системы гемостаза больного (первичные результаты в течение 15–20 минут), используя всего 1 мл крови. Важным условием является наличие тромбоэластографа в непосредственной близости от больного, а также наличие знаний и опыта работы

с тромбоэластографом у лечащего врача. При помощи ТЭГ возможно выявить любую типовую проблему гемостаза: избыточную гепаринизацию, дефицит факторов, фибриногена, недостаточность активности тромбоцитов, гиперфибринолиз. Гемостатики назначаются по строгим показаниям, а не эмпирически, как при стандартном протоколе. В результате объем и частота использования гемокомпонентов значительно меньше, а кровотечение и явления коагулопатии купируются быстрее, чем при использовании стандартного протокола гемостатической терапии. Таким образом, такая терапия эффективнее, что доказывают многочисленные исследования, проведенные у взрослых больных (Anderson L. et al., 2006; Nuttall G.A. et al., 2001; Shore-Lesserson L. et al. 1999).

Проведенное нами исследование подтверждает эффективность цель-ориентированной гемостатической терапии при кровотечениях у новорожденных и детей раннего возраста после кардиохирургических операций в условиях ИК. Цель-ориентированная терапия у новорожденных и детей раннего возраста снижает объем общей кровопотери на 34,5%, тяжесть СПОН в 2 раза, риск прогрессирования коагулопатии в раннем послеоперационном периоде на 0,43 раза, длительность ИВЛ на 33%, сроки пребывания в ОРИТ на 30%, риск проведения реанимационных мероприятий после операции в 0,32 раза, 30-дневную смертность в 0,25 раза и увеличивает выживаемость пациентов ($p=0,018$ для логрангового критерия) по сравнению со стандартным протоколом гемостатической терапии. Также цель-ориентированная терапия уменьшает частоту применения отмытых эритроцитов и концентратов факторов свертывания на 20%, СЗП на 18,3%, криопреципитата на 21,6%, тромбомассы на 30%, антифибринолитиков на 29,7% и протамина на 33,3%. Помимо этого, цель-ориентированная терапия значительно снижает объемы используемых эритроцитомассы на 57%, СЗП на 53,3%, тромбомассы на 60,7% и криопреципитата на 54,2% по сравнению со стандартным протоколом гемостатической терапии.

Описанный в исследовании ЦОТ может быть рекомендован к клиническому использованию у новорожденных и детей до 1 года при послеоперационных кровотечениях после операциях на сердце.

Нужно дополнительно отметить, что важным условием протокола цель-ориентированной гемостатической терапии является его использование только после полного согревания пациента и при наличии кровотечения. При отсутствии кровотечения лабораторные данные не являются показанием к гемостатической терапии. Важным является проведение преаналитического этапа при взятии проб крови — должна быть исключена контаминация гепарина из промывочных растворов. Берется венозная кровь (в стабилизированную цитратом натрия (1:9) пробирку) из венозного зонда. Постановка проб на тромбоэластографе осуществляется в пределах не более 10–15 мин с момента взятия крови (Буланов А.Ю., 2013). Учитывая это, а также необходимость быстрого получения данных, является крайне важным наличие тромбоэластографа в непосредственной близости от больного (т.е. в палате ОРИТ), а также умение его использовать сотрудниками ОРИТ, занимающимися послеоперационной терапией геморрагического синдрома. Помимо этого, данный индивидуальный протокол ЦОТ предусматривает динамический лабораторный контроль в процессе лечения. В заключении необходимо сказать, что предложенная методика коррекции гемостаза со временем может стать универсальной для всех детских отделений анестезиологии и интенсивной терапии, особенно кардиохирургического профиля.

4.2. Характеристика развития и проявления нарушений системы гемостаза у новорожденных в периоперационном периоде. Значимые клинические и лабораторные факторы прогрессирования коагулопатии в послеоперационном периоде у новорожденных

По результатам проведенного исследования состояние системы гемостаза до операции характеризовалось разнонаправленными изменениями, что может быть обусловлено функциональной незрелостью пациентов, наличием порока сердца, сопутствующей терапией вазопропаном. Это подтверждается гипофункцией тромбоцитов (физиологический критический порог снижения тромбоцитов у детей раннего возраста индивидуален и очень высок),

имеющимся дефицитом контактных факторов активации, т.е. внутреннего механизма коагуляционного гемостаза, дефицитом естественных антикоагулянтов, а также дефицитом фибринолитического потенциала крови (Шабалов Н.П. и др., 2000; Чупрова А.В., 2005; Чарная М.А., 2007). В целом показатели тестов гемостаза укладываются в общепринятые нормы для новорожденных (Долгов В.В. и др., 2005; Edwards R.M. et al., 2008). Многие исследования, посвященные особенностям гемостаза у новорожденных, подтверждают наши результаты. Так, в частности, многие факторы системы гемостаза у новорожденных (контактные факторы- XII, XI, прекалликреин, и высокомолекулярный киниогеин; витамин-К-зависимые факторы - II, VII, IX и X; коагуляционные ингибиторы — антитромбин III, гепарина-кофактор II, протеины С и S) присутствуют в более низкой концентрации, чем у взрослых (Andrew M. et al., 1987 и 1988; Kuhle S. et al., 2003). Уровень фибриногена соответствует уровню взрослых, однако функционально это «фетальный» фибриноген, и он качественно неполноценный у новорожденных (Шабалов Н.П. и др., 2000). Есть отличия в количественном и качественном составе фибринолитической системы — преобладает точка зрения о низком уровне плазминогена, тканевого активатора плазминогена при нормальном или повышенном содержании ингибитора плазминогена. Приводятся данные о качественных отличиях «фетального» плазминогена и скорости его метаболизма (Monagle P. Et al., 2010). Количество тромбоцитов существенно не отличается от величин у взрослых, агрегация на коллаген, тромбин и адреналин резко снижена, на ристоцетин несколько ниже, чем у взрослых, а данные об АДФ-агрегации противоречивы, но большинство авторов расценивает ее как недостаточную (Hezard N. et al., 2003). Количество антикоагуляционных факторов гемостаза также снижено в течение первого года жизни. При рождении уровень протеинов S и C меньше на 40%, чем у взрослых, гепарин-кофактор II — на 45% и антитромбин III — на 60%, но даже к 6 месяцам уровень этих показателей не достигает уровня взрослых (Andrew M. et al., 1990). Однако любой сопутствующий патологический процесс или заболевание у новорожденного ребенка может легко осложниться развитием

геморрагических и тромботических осложнений (Дорофеева Е.И. и др., 2013). Kontras S.B., Henriksson P. и другие авторы отмечают, что дети с предоперационными аномалиями гемостаза часто имеют низкую сердечную функцию и повышенную кровопотерю в послеоперационном периоде. Частично такие изменения гемостаза объясняются печеночной дисфункцией, которая является результатом гипоперфузии печени, гипоксемии и повышенной вязкости крови (Kontras S.B. et al., 1966; Henriksson P. et al., 1979).

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. В результате таких изменений выявлена повышенная послеоперационная кровопотеря. Данную ситуацию принято трактовать как коагулопатию потребления после ИК (Чарная М.А., 2007; Исаева А.М., 2006; Соловьев Г.М. и др., 2000; Miller В.Е. et al., 2000). Эти данные частично подтверждают и недавние работы Waldén К. и Moganasundram S., в которых показана взаимосвязь уровня фибриногена в плазме и чрезмерной кровоточивости (Waldén К. et al., 2014; Moganasundram S. et al., 2010). 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 на фоне дефицита естественных антикоагулянтов, сниженной активности фибринолиза, усиленной генерации тромбина может привести к тромбозам, особенно в сосудах со сниженным кровотоком (сосуды в которых расположены катетеры, хирургические анастомозы и т.д.) (Petaja J. et al., 1997), а также к увеличению тяжести СПОН, в частности сердечно-легочной и почечной. Для кардиохирургических пациентов раннего возраста факторами риска развития тромбгеморрагических осложнений являются: возраст менее 1 месяца, вес менее 8 кг, большой объем хирургического вмешательства (операция артериального переключения, процедура Фонтена, создание шунта Гленна и др.), длительное ИК, повторные реторакотомии, низкий уровень тромбоцитов во время ИК (Guay J. et al., 2006). Практически все эти

факторы имеются у новорожденных и детей до 1 года, поступающих в кардиохирургический стационар для хирургического лечения.

В проведенном нами исследовании мы показали, что новорожденные с ВПС без сопутствующей патологии на предоперационном этапе не имеют демографических и лабораторных факторов развития значимой кровопотери после операции.

У новорожденных нами выявлено, что значительное послеоперационное кровотечение (более 2,5 мл/кг/час) и, как следствие, объемная гемостатическая и крововосполняющая терапия увеличивают риск прогрессирования коагулопатии в 5,8 раза, риск проведения реанимационных мероприятий после операции в 3,9 раз, тяжесть СПОН в 2 раза, длительность ИВЛ в 2,5 – 3 раза, сроки пребывания в ОРИТ в 2 раза и 30–дневную смертность в 9,2 раза по сравнению с новорожденными не имеющими такого кровотечения после операции. Эти данные совпадают с результатами, полученными нами в 2012 году при проведении ретроспективного анализа влияния геморрагического синдрома и гемостатической терапии на тяжесть синдрома полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде у детей до одного года после кардиохирургических операций (Леонов Н.П., Караськов А.М. и др., 2012). Также в группе с кровопотерей более 2,5 мл/кг/час мы отмечаем большие объем и частоту использования гемокомпонентов и других средств гемостатической терапии. Это объясняется тем, что значимая кровопотеря усугубляет послеоперационное состояние пациента, и требует большого объема лечебных мероприятий, которые тоже небезопасны для пациента. Кроме того, у новорожденных со значительной кровопотерей на фоне больших объемов гемостатических и крововосполняющих препаратов через сутки после операции сохраняются проявления коагулопатии, что свидетельствует о неполной эффективности проводимой стандартной гемостатической терапии.

Проведенный статистический анализ факторов, оказывающих влияние на прогрессирование коагулопатии, показал, что после операции риск дальнейшего развития коагулопатии 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 $80 \times 10^9/\text{л}$ и уровнем антитромбина III менее 50%, определенными через 24 часа после операции. Значимыми клиническими факторами дальнейшего развития послеоперационной коагулопатии среди новорожденных являются: наличие кровопотери более 2,5 мл/кг/час в послеоперационном периоде и необходимость проведения реанимационных мероприятий в раннем послеоперационном периоде.

Данное исследование позволило изучить динамику развития и проявления нарушений системы гемостаза в периоперационном периоде у новорожденных. Мы показали, 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. Все это, а также данные других исследований, дали нам уверенность в необходимости применения гемостатической ЦОТ.

4.3. Референтные пределы тромбоэластографии у здоровых новорожденных и новорожденных с врожденными пороками сердца (без тяжелой сопутствующей патологии)

Клиническое применение ТЭГ у новорожденных детей с использованием активаторов свертывания, укорачивающих время получения документированного результата, является практически значимым, особенно в кардиоанестезиологии в периоперационном периоде, а также при использовании продленной механической поддержки (ЭКМО, EXCOR). ТЭГ — это метод, позволяющий мониторировать систему гемостаза пациента путем измерения плотности сгустка, его размеров и стабильности. Преимущество этого метода диагностики заключается в интегральной оценке системы гемостаза, скорости получения документированного результата непосредственно у постели больного, оценке

действия антикоагулянтов и антиагрегантов, а также в возможности использования минимальных объемов крови для получения всех необходимых характеристик системы гемостаза. Не менее важным является тот факт, что при использовании стандартных методов диагностики системы гемостаза большого (развернутая коагулограмма и агрегатограмма) необходимо забрать от 4 до 6 мл крови на одно исследование. В процессе диагностики и лечения пациентов с ВПС таких исследований может быть несколько. Таким образом, у новорожденных объем крови, взятый для лабораторных исследований, может составлять от 3 до 6% объема циркулирующей крови. Это сопоставимо с донорской кроводачей у взрослого человека. При использовании же ТЭГ объем крови, необходимый для выполнения одного исследования, составляет от 360 мкл до 1 мл, что значительно меньше и, по нашему мнению, является важным преимуществом применения данного метода у новорожденных и детей раннего возраста.

На сегодняшний день многие исследователи сообщают о необходимости стандартизации ТЭГ (Добровольский А.Б. и др., 2009). Ведь для точной интерпретации полученных данных и принятия правильных решений необходимо иметь представление о референтных пределах каолин-активированной ТЭГ для данной возрастной и нозологической группы. Наше исследование показало, что значимых различий в каолин-активированной ТЭГ у доношенных здоровых новорожденных и доношенных новорожденных с ВПС нет. Они имеют сходные показатели каолин-активированной ТЭГ. Полученные результаты в группах исследования полностью сопоставимы с референтными пределами, описанными другими авторами (Miller В.Е. et al., 1997, 2000, 2003; Pivalizza E.G. et al., 2001; Chan K.L. et al., 2007; Edwards R.M. et al., 2008; Haizinger В. et al., 2006) и могут быть использованы как нормативные у доношенных новорожденных с ВПС, поступающих на лечение в кардиологический стационар. Состояние гемостаза новорожденных с ВПС без сопутствующих гематологической, почечной, печеночной, активной инфекционной патологии, шоковых состояний, не находящихся длительно на ИВЛ и не получавших гемостатических препаратов и антикоагулянтов, а также нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)

в дооперационном периоде, по данным каолин-активированной ТЭГ характеризуется как нормокоагуляция.

Данная работа является существенной для выполнения основного исследования, т.к. позволяет правильно интерпретировать данные анализа ТЭГ у новорожденных.

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. Гемотранфузионная 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

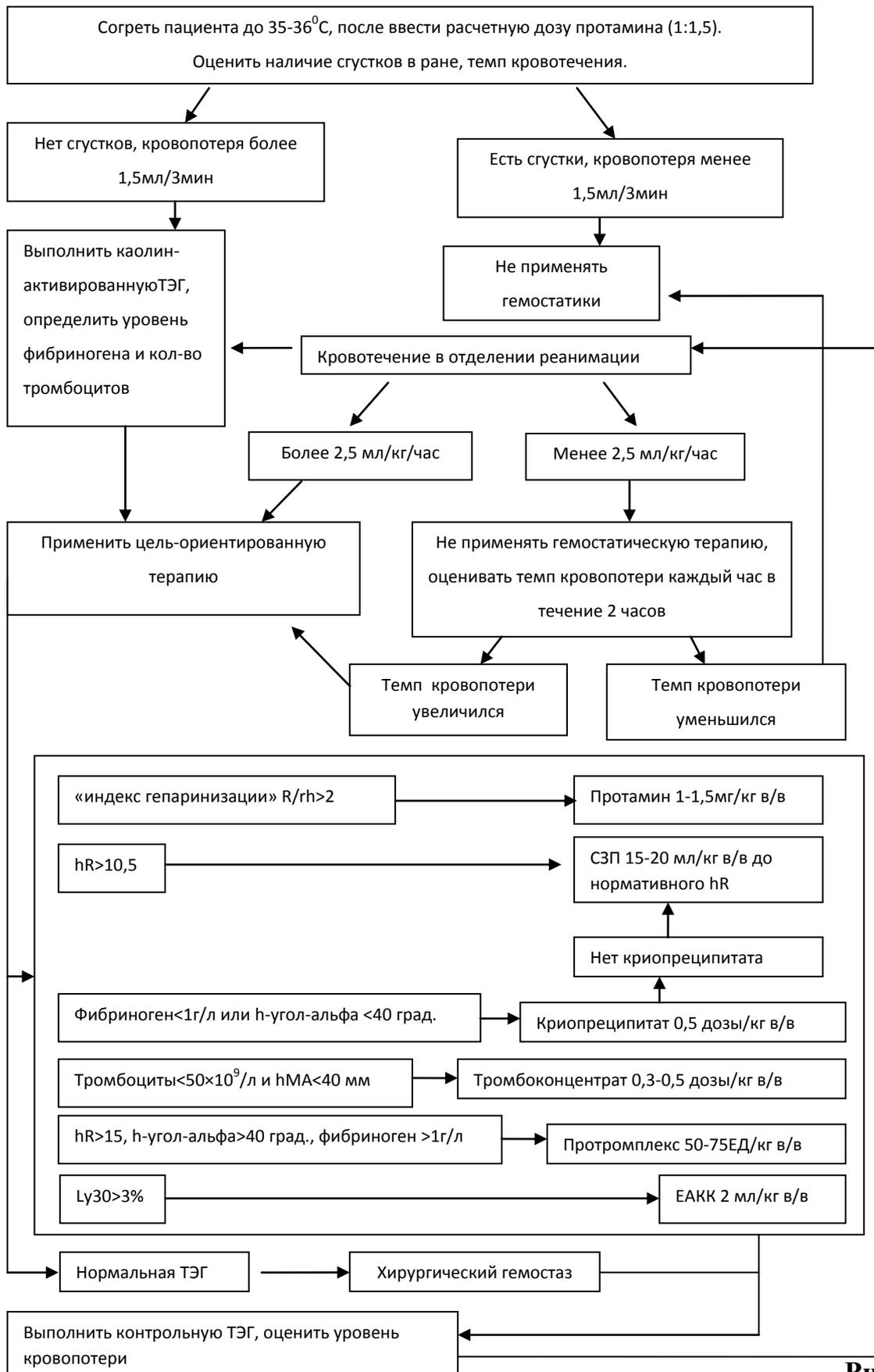


Рисунок 4

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВК – атриовентрикулярный канал

АИК – аппарат искусственного кровообращения

АПТВ – активированное парциальное тромбoplastиновое время

АСТ – (activated clotting time) активированное время свертывания

АТШ – антитромбина III

ВМК – высокомолекулярный кининоген

ВПС – врожденные пороки сердца

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ЕАКК – эpsilon-аминокапроновая кислота

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИК – искусственное кровообращение

МНО – международное нормализованное отношение

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

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

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

ТВ – тромбиновое время

ТМС – транспозиция магистральных сосудов

ТЭГ – тромбоэлатография

ЦОТ – цель-ориентированная терапия

ЭК – экстракорпоральный контур

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

CARS – (compensatory antiinflammatory respons syndrome) компенсаторный противовоспалительного синдром

ISTH/SSC – (International Society on Thrombosis and Haemostasis) международное общество по изучению тромбозов и гемостаза

JAAM – (Japanese Association of Acute Medicine) японская ассоциация неотложной медицины

JMHLW – (Japanese Ministry Health, Labour and Welfare) японское министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения

MODS – (multiple organ failure score) – шкала оценки полиорганной недостаточности

NEOMOD – (neonatal multiple organ dysfunction score) – неонатальная шкала оценки полиорганной недостаточности

PAI-I - ингибитор активатора плазминогена I

PCT – 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

SIRAB – (systemic inflammatory response after bypass, SIRAB) синдром системного воспалительного ответ после ИК

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ МЗ РФ от 25 ноября 2002 г. № 363 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 20.12.2002 N4062)
2. Приказ МЗ РФ от 7 мая 2003 г. N 193 «О внедрении в практику работы службы крови в Российской Федерации метода карантинизации свежезамороженной плазмы»
3. Приказ МЗ РФ от 31 января 2002 г. № 25 «О введении в действие Отраслевого Классификатора "Консервированная кровь человека и ее компоненты"»
4. Приказ МЗ РФ от 14 сентября 2001 г. № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов»
5. Приказ МЗ СССР от 23 мая 1985 г. № 700 «О мерах по дальнейшему предупреждению осложнений при переливании крови, ее компонентов, препаратов и кровезаменителей» (извлечения)
6. Приказ Минздрава России от 16.02.2004 г. № 82 «О совершенствовании работы по профилактике посттрансфузионных осложнений»;
7. Приказ МЗ СО от 29.10.2008г. № 1902-п «О мерах по предупреждению осложнений при переливании компонентов, препаратов крови, кровезаменителей»
8. ГОСТ Р 52379-2005 Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика». - М.: 2005. – 38 с.
9. Буланов, А.Ю. Роль тробозэластографии в трансфузионной терапии посттравматической коагулопатии / А.Ю. Буланов // Трансфузиология. –2011. – 12(4). – С. 47–55.
10. Буланов, А.Ю. Стратегия контроля и коррекции нарушений гемостаза в периоперационном периоде у пациентов гематологической клиники: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.21; 14.01.20/ А.Ю. Буланов. – М., 2013. – 39 с.

11. Дементьева, И.И. Тромбоэластография в диагностике и выборе тактики лечения нарушений системы гемостаза при кардиохирургических операциях / И.И. Дементьева, Ю.А. Морозов, М.А. Чарная, В.Г. Гладышев // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – 3. – С.28–35.
12. Добровольский, А.Б. Коагулологические факторы риска тромбозов и лабораторный контроль антикоагулянтной терапии / А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева // Атеротромбоз. – 2009. – 1(2). – С.2–14.
13. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свиринов // – Тверь: Триада, 2005. – 227 с.
14. Дорофеева, Е.И. Особенности гемостаза у новорожденных детей / Е.И. Дорофеева, В.Г. Демихов, Е.В. Демихова, В.Б. Скобин, И.А. Жаров, Е.Ф. Морщакова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – 1(53). – С. 44–48.
15. Зильбер, А. Н. Полиорганная недостаточность как новый вид патологии: клиническая физиология, интенсивная терапия, профилактика / Зильбер А.Н. // Актуальные проблемы медицины критических состояний. – 2000. – 7 – С.71–91.
16. Исаева, А.М. Причины и характер нарушений тромбоцитарного звена гемостаза у больных оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.29 / А.М. Исаева. – М., 2006. – 32 с.
17. Козар, Е.Ф. Состояние гемостаза у больных врожденными пороками сердца до и после хирургической коррекции / Е. Ф. Козар, М.Г. Плющ, Н.Н. Самсонова, Л.Г. Климович // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2001. – 6. – С. 27–30.
18. Котова, А.Н. Система гемостаза – определение возрастных изменений и особенности у младенцев с цианотическими врожденными пороками сердца / А.Н. Котова, М.Р. Туманян, Н.Н. Самсонова // Детские болезни сердца и сосудов – 2010. – 3. – С. 37–42.
19. Леонов, Н.П. Влияние кровопотери на степень тяжести полиорганной недостаточности у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца, оперированных в условиях гипотермического искусственного

- кровообращения / Н.П. Леонов, А.М. Караськов, О.В. Струнин, Ю.Н. Горбатов, О.Н. Соловьев, С.Н. Прохоров // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – 5. – С.71–74.
20. Милас, Б.Л. Терапия кровотечений и коагулопатий после операции на сердце / Б.Л. Милас, Д.Р. Джоубс, Р.К. Горман // Бюллетень НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно сосудистые заболевания. – 2002. – 3(4) – С.30–45.
21. Морозов, Ю.А. Влияние систем естественных антикоагулянтов и фибринолиза на величину послеоперационной кровопотери у больных с аортокоронарным шунтированием / Ю.А. Морозов, М.А. Чарная // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2005. – 4. – С.9–13.
22. Онищенко, Н.А. Взаимосвязь иммунного дисбаланса с развитием органных дисфункций у кардиохирургических больных при осложненном течении послеоперационного периода / Н.А. Онищенко, А.М. Маремшанов, О.И. Сусков, А.Б. Цыпин, О.Ю. Реброва // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – 6. – С.45–48.
23. Попов, Д.А. Системное воспаление после операций на открытом сердце: значение микробного фактора / Д.А. Попов, Н.В. Белобородова, М.Б. Ярустовский // Анестезиол. и реаниматол. – 2006. – 3. – С. 79—83.
24. Руднов, В.А. Инфузионно-трансфузионная терапия как компонент интенсивной терапии сепсиса / В.А. Руднов // Хирургия. – 2005. – 1. – С. 54–60.
25. Самойлова, Л.М. Анализ случаев бактериемии у детей первого года жизни, больных врожденными пороками сердца с осложненным течением послеоперационного периода / Л.М. Самойлова, Ю.Н. Горбатов, С.Н. Прохоров, О.В. Струнин, М.А. Новикова, Е.Е. Литасова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – 4. – С. 11–16.
26. Самойлова, Л.М. Динамика состояния микробиоценоза кишечника у детей первого года жизни, больных ВПС / Л.М. Самойлова, Ю.Н. Горбатов, С.В. Курыгина и др. // Бюллетень РАМН. – 2009 – 6. – С.274.

- 27.Самойлова, Л.М. Некоторые особенности микробиоценоза кишечника у детей первого года жизни, больных ВПС, на современном этапе / Л.М. Самойлова, Ю.Н. Горбатов, С.В. Курыгина, С.Н. Прохоров // Бюллетень РАМН. – 2009. – 6. – С.275.
- 28.Сидельников, С.Г. Некоторые аспекты управления гемостазом у больных ИБС, оперированных в условиях ИК: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / С.Г. Сидельников. – Новосибирск, 2000. – 27 с.
- 29.Соловьев, Г.М. Кровопотеря и гемостаз в кардиохирургии / Г.М. Соловьев, М.В. Супрунов, Л.В. Попов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2000. – 1–2. – С.50–52.
- 30.Чарная, М.А. Влияние технических характеристик ЭК на тромбоцитарное звено гемостаза, систему фибринолиза и развитие гемолиза / М.А. Чарная, Ю.А. Морозов, В.Г. Гладышева // Вестник РАМН. – 2005. – 10. – С.12–15.
- 31.Чарная, М.А. Влияние условий искусственного кровообращения на изменение содержания плазменных факторов свертывания и их роль в развитии послеоперационной кровоточивости / М.А. Чарная, Ю.А. Морозов, В.Г. Гладышева; Российский научный центр хирургии РАМН (М.) // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – 2. – С.34–38.
- 32.Чарная, М.А. К вопросу о температурном режиме искусственного кровообращения при операциях АКШ / М.А. Чарная, Ю.А. Морозов, Г.В. Балабян // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – 5. – С.34–36.
- 33.Чарная, М.А. Патогенез нарушений системы гемостаза при кардиохирургических операциях: автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 14.00.16 / М.А. Чарная. – М., 2007. – 39 с.
- 34.Чупрова, А.В. Система неонатального гемостаза в норме и при патологии (научный обзор) / А.В. Чупрова // Бюллетень СО РАМН. — 2005. – 4. – С. 13–19.
- 35.Шабалов, Н.П. Haemostasis in early neonatal period in children with perinatal pathology / Н.П. Шабалов, Н.Н. Шабалова, Э.В. Дюков, Д.О. Иванов // 1-й Европейский конгресс педиатров. – Paris, France. – 1994. – С. 22–25.

36. Шабалов, Н.П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов, Н.Н. Шабалова // Педиатрия. – 2000. – 3. – С. 84–91.
37. Шевченко, О.П. Молекулярные и клеточные механизмы развития осложнений после искусственного кровообращения / О.П. Шевченко, М.Ш. Хубутя, А.В. Чернова, Г.В. Чиликина, Ю.Г. Матвеев // Трансплантология и искусственные органы. — 1996. – 3. – С. 49–55.
38. Adib-Conquy M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome / M. Adib-Conquy, J.M. Cavaillon // *Thromb Haemost.* – 2009. – 101(1). – P. 36–47.
39. Anderson, L. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit / L. Anderson, I. Quasim, R. Soutar, M. Steven, A. Macfie, W. Korte // *Transfusion Med.* – 2006. – 16(1). – P. 31–39.
40. Andrew, M. Development of the human coagulation system in the full-term infant / M. Andrew, B. Paes, K. Milner, M. Johnston, L. Mitchell, D.M. Tollefsen et al. // *Blood.* – 1987. – 70(1). – P. 165–172.
41. Andrew, M. Development of the human coagulation system in healthy premature infant / M. Andrew, B. Paes, K. Milner, M. Johnston, L. Mitchell, D.M. Tollefsen et al. // *Blood.* – 1988. – 72(5). – P. 1651–1657.
42. Andrew, M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant // M. Andrew, B. Paes, M. Johnston // *Am J Pediatr Hematol Oncol.* – 1990. – 12(1). – P.95–104.
43. Andropoulos, D.B. Anesthesia for Congenital Heart Disease, 3rd Edition / D.B. Andropoulos. – UK: Blackwell Futura, 2015. – 816 p.
44. Aufieri R. Multiple organ failure in the newborn / R. Aufieri, S. Picone, P. Paolillo // *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine.* – 2014. – 3(2):e030254 doi: 10.7363/030254.
45. Avidan, M.S. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after

- cardiac surgery / M.S. Avidan, E.L. Alcock, J. Da Fonseca, J. Ponte, J.B. Desai, G.J. Despotis GJ et al. // *Br J Anaesth.* – 2004. – 92(2). – P. 178–186.
46. Barnard, D.R. Fibronectin (cold insoluble globulin) in the neonate / D.R. Barnard, M.M. Arthur // *J Pediatr.* – 1983. - 102(3). – P. 453–455.
47. Benavent, A. Dysfunctional plasminogen in full term newborn--study of active site of plasmin / A. Benavent, A. Estellés, J. Aznar, V. Martinez-Sales, J. Gilabert, E. Fornas // *Thromb Haemost.* – 1984. – 51(1). – P. 67–70.
48. Bestati, N. Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: a prospective, observational, multicenter study / N. Bestati, S. Leteurtre, A. Duhamel, F. Proulx, B. Grandbastien, J. Lacroix et al. // *Crit Care.* – 2010. – 14(6):R202. doi: 10.1186/cc9323. Epub 2010 Nov 9.
49. Bland, M. *An Introduction to Medical Statistics* / Bland M. – Oxford University Press, 2000. – 405p.
50. Bone, R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS / R.C. Boon // *Crit. Care Med.* – 1996. – 24(7). – P. 1125–1128.
51. Boo, N.Y. Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test kit for early diagnosis of neonatal sepsis / N.Y. Boo, A.A. Nor Azlina, J. Rohana // *Singapore Med J.* – 2008. – 49(3). – P. 204–208.
52. Bope, E.T. *Conn's Current Therapy* / E.T. Bope, R.D. Kellerman – 1 st ed. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. – 1320p.
53. Bosch, Y. Preoperative thrombin generation is predictive for the risk of blood loss after cardiac surgery: a research article / Y. Bosch, R. Al Dieri, H. ten Cate, P. Nelemans, S. Bloemen, C. Hemker et al. // *J. Cardiothorac Surg.* – 2013. – 8:154. doi: 10.1186/1749-8090-8-154.
54. Brix-Christensen, V. Neutrophil and platelet dynamics at organ level after cardiopulmonary bypass: an in vivo study in neonatal pigs / V. Brix-Christensen, M. Rheling, C. Flo, H. Ravn, V. Hjortdal, J. Marqvorsen et al. // *APMIS.* – 2004. – 112(2). – P. 133–140.

55. Capraro, L. On-site coagulation monitoring does not affect hemostatic outcome after cardiac surgery / L. Capraro, A. Kuitunen, M. Salmenperä, R. Kekomäki // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2001. – 45(2). – P. 200–206.
56. Cetinkaya, M. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants / M. Cetinkaya, N. Köksal, Am. Özkan H. // *Am J Crit Care.* – 2012. – 21(5). – P. 328–337.
57. Chan, A.K. Decreased concentrations of heparinoids are required to inhibit thrombin generation in plasma from newborns and children compared to plasma from adults due to reduced thrombin potential / A.K. Chan, L.R. Berry, P.T. Monagle, M. Andrew // *Thromb Haemost.* – 2002. – 87(4). – P. 606–613.
58. Chan, K.L. Reference values for kaolin-activated thromboelastography in healthy children // K.L. Chan, R.G. Summerhayes, V. Ignjatovic, S.B. Horton, P.T. Monagle // *Anesth Analg.* – 2007. – 105(6). – P. 1610–1613.
59. Chapman, M.P. Fibrinolysis greater than 3% is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy / M.P. Chapman, E.E. Moore, C.R. Ramos, A. Ghasabyan, J.N. Harr, T.L. Chin et al. // *J Trauma Acute Care Surg.* – 2013. – 75(6). – P. 961–967.
60. Chow, S.C. *Sample Size Calculations in Clinical Research* / S.C. Chow, J. Shao, H. Wang. – 2nd Ed. Boca Raton, FL – Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series: CRC Press, 2007 – 465 p.
61. Corrigan, J.J. Newborn's fibrinolytic mechanism: components and plasmin generation / Jr J.J. Corrigan, J.J. Sleeth, M. Jeter, C.D. Lox // *Am J Hematol.* – 1989. – 32(4). – P. 273–278.
62. Culliford, A.T. Lack of correlation between activated clotting time and plasma heparin during cardiopulmonary bypass / A.T. Culliford, S.N. Gitel, N. Starr, S.T. Thomas, F.G. Baumann, S. Wessler // *Ann Surg.* – 1981. – 193(1). – P. 105–111
63. Despotis, G. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery / G. Despotis, C. Eby, D.M. Lublin // *Transfusion.* – 2008. – 48(1). – P. 2–30.

- 64.Despotis, G.J. Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation / G.J. Despotis, S.A. Santoro, E. Spitznagel, K.M. Kater, J.L. Cox, P. Barnes et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1994. – 107(1). – P. 271–279.
- 65.Dutton, R.P. Current concepts in hemorrhagic shock / R.P. Dutton // *Anesthesiology.* – 2007. – 25(1). – P. 23–34.
- 66.Edwards, R.M. Parameters of thromboelastography in healthy newborns / R.M. Edwards, B.J. Naik-Mathuria, A.N. Gay, O.O. Olutoye, J. Teruya // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2008. – 130(1). – P. 99–102.
- 67.Faraoni, D. Plasma fibrinogen concentration is correlated with postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery / A. Willems, V. Savan, H. Demanet, A. De Ville, P. Van der Linden // *Eur J Anaesthesiol.* – 2014. – 31(6). – P. 317-26.
- 68.Gando, S. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria / S. Gando, T. Iba, Y. Eguchi, Y. Ohtomo, K. Okamoto, K. Koseki et al. // *Crit Care Med.* – 2006. – 34(3). – P. 625–631.
- 69.Gando, S. A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis / S. Gando, D. Saitoh, H. Ogura, S. Fujishima, T. Mayumi, T. Araki // *Critical Care.* – 2013. – 17(3):R111. doi: 10.1186/cc12783.
- 70.Gando, S. Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients / S. Gando, H. Wada, H. Asakura, T. Iba, Y. Eguchi, K. Okamoto et al. // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2005. – 11(1). – P. 71–76.
- 71.Gando, S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome / S. Gando // *Crit. Care Med.* – 2010. – 38(2). – P. 35–42.
- 72.Goldstein, B. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics / B. Goldstein, B. Giroir, A. Randolph // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2005. – 6(1). – P. 2–8.

73. Gorlinger, K. Coagulation management during liver transplantation / K. Gorlinger // *Hamostaseologie*. – 2006. – 26(3). – P. 64-76.
74. Guay, J. Minimizing perioperative blood loss and transfusions in children / J. Guay, P. de Moerloose, D. Lasne // *Can J Anaesth*. – 2006. – 53(6). – P.59–67.
75. Guzzetta, N.A. Principles of hemostasis in children: models and maturation / N.A. Guzzetta, B.E. Miller // *Paediatr. Anaesth*. – 2010. – 21(1). – P. 3–9.
76. Hans, G.A. The place of viscoelastic testing in clinical practice / G.A. Hans, M.W. Besser // *Br J Haematol*. – 2016. – 28. doi: 10.1111/bjh.13930.
77. Haizinger, B. Activated thrombelastogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children / B. Haizinger, H. Gombotz, P. Rehak, G. Geiselseder, R. Mair // *Br J Anaesth*. – 2006. 97(4). – P.545–552.
78. Henriksson, P. Haemostatic defects in cyanotic congenital heart disease / P. Henriksson, G. Varendh, N.R. Lundstrom // *Br Heart J*. – 1979. – 41(1). – P. 23–27.
79. Hezard, N. Unexpected persistence of platelet hyporeactivity beyond the neonatal period: a flow cytometric study in neonates, infants and older children / N. Hezard, G. Potron, N. Schlegel, C. Amory, B. Leroux, P. Nguyen // *Thromb Haemost*. – 2003. – 90(1). – P. 116–123.
80. Hirai, S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass / S. Hirai // *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. – 2003. – 9(6). – P. 365–370.
81. Hunt, B.J. Segal H (1996) Hyperfibrinolysis *J. Clin Pathol* 49:958 Khan H. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients / H. Khan, J. Belsher, M. Yilmaz, B. Afessa, J.L. Winters, S.B. Moore et al. // *Chest*. – 2007. – 131(5). – P. 1308–1314.
82. Ignjatovic, V. Plasmin generation and fibrinolysis in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery / V. Ignjatovic, A. Chandramouli, J. Than, R. Summerhayes, F. Newall, S. Horton et al. // *Pediatr Cardiol*. – 2012. – 33(2). P. 280–285.

83. Janota, J. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: a new sequential scoring system / J. Janota, Z. Stranák, B. Statečná, A. Dohnalová, A. Sípek, J. Simák // *Shock*. – 2001. – 15(5). – P. 348–352.
84. Janota, J. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU / J. Janota, J. Simak, Z. Stranak, T. Matthews, T. Clarke, D. Corcoran // *Ir J Med Sci*. – 2008. – 177(1). – P. 11–17.
85. Jarrar, D. Organ dysfunction following hemorrhage and sepsis: mechanisms and therapeutic approaches (Review) / D. Jarrar, I.H. Chaudry, P. Wang // *Int. J. Mol. Med*. – 1999. – 4(6). – P. 575–583.
86. Kang, Y.G. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation / Y.G. Kang, D.J. Martin, J. Marquez, J.H. Lewis, F.A. Bontempo, B.W. Shaw // *Anest Analg*. – 1985. – 64(9). – P. 888–896.
87. Karam, O. Association between length of storage of red blood cell units and outcome of critically ill children: a prospective observational study / O. Karam, M. Tucci, S.T. Bateman, T. Ducruet, P.C. Spinella, A.G. Randolph // *Critical Care*. – 2010. – 14(2):R57. doi: 10.1186/cc8953. Epub 2010 Apr 8.
88. Karkouti, K. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery / K. Karkouti, D.N. Wijeyesundera, T.M. Yau, W.S. Beattie, E. Abdelnaem, S.A. McCluskey et al. // *Transfusion*. – 2004. – 44(10). – P. 1453–1462.
89. Kelsey, J.L. *Methods in Observational Epidemiology* / J.L. Kelsey, A.S. Whittemore, A.S. Evans, W.D. Thompson. – 2nd edition. Toronto: Oxford University Press, 1996. – P. 448.
90. Kern, F.H. Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass / F.H. Kern, N.J. Morana, J.J. Sears, P.R. Hickey // *Ann Thorac Surg*. – 1992. – 54(3) – P. 541–546.
91. Khan, H. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients / H. Khan, J. Belsher, M. Yilmaz, B. Afessa, J.L. Winters, S.B. Moore et al. // *Chest*. – 2007. – 131(5). – P. 1308–1314.

92. Khan, N.U. The effects of protamine overdose on coagulation parameters as measured by the trombelastograph / N.U. Khan, C.K. Wayne, J. Barker, T. Strang // *Eur J Anaesthesiol.* – 2010. – 27(7). – P. 624–627.
93. Kobayashi, N. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the research committee on DIC in Japan / N. Kobayashi, T. Maekawa, M. Takada, H. Tanaka, H. Gonmori H. // *Bibl Haematol.* – 1983. – 49. – P. 265–275.
94. Koch, C.G. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery / C.G. Koch, L. Li, D.I. Sessler, P. Figueroa, G.A. Hoeltge, T. Mihaljevic et al. // *N Engl J Med.* – 2008. – 358(12). – P. 1229–1239.
95. Kontras, S.B. Hematologic abnormalities in children with congenital heart disease / S.B. Kontras, H.D. Sirak, W.A. Jr. Newton // *JAMA.* – 1966. – 195(8). – P. 611–615.
96. Kopriva, C.J. The activated coagulation time (ACT). In: Ellison N, Jobes DR, eds. *Effective Hemostasis in Cardiac Surgery* / C.J. Kopriva. – Philadelphia, PA: Saunders, 1988. – P. 155–161.
97. Kozek-Langenecker, S.A. Management of severe perioperative bleeding Guidelines from the European Society of Anaesthesiology / S.A. Kozek-Langenecker, A. Afshari, P. Albaladejo, C.A. Santullano, E. De Robertis, D.C. Filipescu et al. // *Eur J Anaesthesiol.* – 2013. – 30(6). – P. 270–382.
98. Krishnan, J. Implications of thrombocytopenia and platelet course on pediatric intensive care unit outcomes / J. Krishnan, W. Morrison, S. Simone, A. Ackerman // *Pediatr Crit Care Med.* – 2008. – 9(5). – P. 502–505.
99. Küçükaydin, M. Detection of intestinal bacterial translocation in subclinical ischemia-reperfusion using the polymerase chain reaction technique / M. Küçükaydin, C. Kocaoğlu, F. Köksal, O. Kontaş // *J Pediatr Surg.* – 2000. – 35(1). – P. 41–33.
100. Kuhle, S. Developmental hemostasis: pro- and anticoagulant systems during childhood / S. Kuhle, C. Male, L. Mitchell // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2003. – 29(4). – P. 329–337.

101. Lequier, L.L. Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease / L.L. Lequier, H. Nikaidoh, S.R. Leonard, J.L. Bokovoy, M.L. White, P.J. Scannon et al. // *Chest*. – 2000. – 117(6). – P. 1706–1710.
102. Leteurtre, S. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study / S. Leteurtre, A. Martinot, A. Duhamel, F. Proulx, B. Grandbastien, J. Cotting et al. // *Lancet*. – 2003. – 362(9379). – P. 192–197.
103. Leteurtre, S. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies / S. Leteurtre, A. Martinot, A. Duhamel, F. Gauvin, B. Grandbastien, T.V. Nam et al. // *Med Decis Making*. – 1999. – 19(4). – P. 399–410.
104. Levi, M. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology / M. Levi, C.H. Toh, J. Thachil, H.G. Watson // *Br J Haematol*. – 2009. – 145(1). – P. 24–33.
105. Levy, J.H. Anaphylactic reactions in anesthesia and intensive care / J.H. Levy. - Stoneham, MA: Butterworth–Heinemann, 1992. – 266 p.
106. MacDonald, M.G. Avery's neonatology: pathophysiology and anagement of the newborn / M.G. MacDonald, M.K. Seshia. - 6th ed. – Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins, 2005 – 1748p.
107. Meakins, J.L. Etiology of multiple organ failure / J.L. Meakins // *J Trauma*. – 1990. – 30(12). – P. 165–168.
108. Miller, B.E. Functional maturity of the coagulation system in children: an evaluation using thromboelastography / B.E. Miller, J.M. Bailey, T.J. Mancuso, M.S. Weinstein, G.W. Holbrook, E.M. Silvey et al. // *Anesth Analg*. – 1997. – 84(4). – P. 745–748.
109. Miller, B.E. Predicting and treating coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children / B.E. Miller, T. Mochizuki, J.H. Levy, J.M. Bailey, S.R. Tosone, V.K. Tam et al. // *Anesth. Analg*. – 1997. – 85(6). – P. 1196–1202.

110. Miller, B.E. Rapid evaluation of coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children using modified thromboelastography / B.E. Miller, N.A. Guzzetta, S.R. Tosone, J.H. Levy // *Anesth. Analg.* – 2000. – 90(6). – P. 1324–1330.
111. Miller, B.E. Tissue Factor-Activated Thromboelastograms in Children Undergoing Cardiac Surgery: Baseline Values and Comparisons / B.E. Miller, N.A. Guzzetta, S.R. Tosone, J.L. Miller, A.R. Flunker et al. // *Anesth Analg.* – 2003. – 97(5). P. 1289–1293.
112. Moganasundram, S. The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children / S. Moganasundram, B.J. Hunt, K. Sykes, F. Holton, K. Parmar, A. Durward et al. // *Anesth. Analg.* – 2010. – 110(4). – P. 995–1002.
113. Monagle, P. Antithrombotic therapy in children / P. Monagle, A.D. Michelson, E. Bovill, M. Andrew // *Chest.* – 2001. – 119(1). – P. 344–370.
114. Monagle, P. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas / P. Monagle, V. Ignjatovic, H. Savoia // *Blood Rev.* – 2010. – 24(2). – P. 63–68.
115. Nuttall, G.A. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass / G.A. Nuttall, W.C. Oliver, P.J. Santrach, S. Bryant, J.A. Dearani, H.V. Schaff et al. // *Anesthesiology.* – 2001. - 94(5). – P. 773–781.
116. Orlov, D. Platelet dysfunction as measured by a point-of-care monitor is an independent predictor of high blood loss in cardiac surgery / D. Orlov, S.A. McCluskey, R. Selby, P. Yip, J. Pendergrast, K. Karkouti // *Anesth Analg.* – 2014. – 118(2). – P. 257–263.
117. Petaja, J. Venous thrombosis in pediatric cardiac surgery / J. Petaja, K. Peltola // *J Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 1997. – 11(7). – P. 889–894.
118. Peters, M. Coagulation and fibrinolytic factors in the first week of life in healthy infants / M. Peters, J.W. ten Cate JW, E. Jansen, C. Breederveld // *J Pediatr.* – 1985. – 106(2). – P. 292–295.

119. Pivalizza, E.G. Celite-activated thrombelastography in children / E.G. Pivalizza, P.J. Pivalizza, L.I. Gottschalk, S. Kee, P. Szmuk, D.C. Abramson // *J. Clin Anesth.* – 2001. – 13(1). – P. 20–23.
120. Ramírez, M. Multiple organ dysfunction syndrome / M. Ramirez // *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* – 2013. – 43(10). – P. 273–277.
121. Ranucci, M. Duration of red blood cell storage and outcomes in pediatric cardiac surgery: an association found for pup prime blood / M. Ranucci, C. Carlucci, G. Isgrò, A. Boncilli, D. De Benedetti, T. De la Torre et al. // *Critical Care.* – 2009. – 13(6):R207. doi: 10.1186/cc8217. Epub 2009 Dec 21
122. Ranucci, M. Postoperative antithrombin levels and outcome in cardiac operations / M. Ranucci, A. Frigoola, L. Menicanti, A. Ditta, A. Boncilli, S. Brozzi // *Crit Care Med.* – 2005. – 33(2). – P. 355–360.
123. Ranucci, M. Point-of-care tests for severe hemorrhage. A Manual for diagnosis and treatment / M. Ranucci, P. Simioni. – Switzerland: Springer, 2016. – 211p.
124. Ronald, A. Can the use of thromboelastography predict and decrease bleeding and blood and blood product requirements in adult patients undergoing cardiac surgery? / A. Ronald, J. Dunning // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2005. – 1(5). – P. 456–463.
125. Royston, D. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass / D. Royston, S. von Kier // *Br J Anaesth.* – 2001. – 86(4). – P. 575–578.
126. Shore-Lesserson, L. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery / L. Shore-Lesserson, H.E. Manspeizer, M. DePerio, S. Francis, F. Vela-Cantos, M.A. Ergin // *Anesth Analg.* – 1999. – 88(2). – P. 312–319.
127. Slaughter, T.F. Characterization of prothrombin activation during cardiac surgery by hemostatic molecular markers / T.F. Slaughter, T.H. LeBleu, Jr. J.M. Douglas, J.B. Leslie, J.K. Parker, C.S. Greenberg // *Anesthesiology.* – 1994. – 80(3). – P. 520–526.

- 128.Souza, A.L. Gut ischemia/reperfusion activates lung macrophages for tumor necrosis factor and hydrogen peroxide production / A.L. Souza, R.S. Poggetti, B. Fontes, D. Birolini // *J Trauma*. – 2000. – 49(2). – P. 232—236.
- 129.Speiss, B.D. Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients / B.D. Spiess, B.S. Gillies, W. Chandler, E. Verrier // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. -1995. – 9(2). – P. 168–173.
- 130.Sun, Z. Phagocytic and intestinal endothelial and epithelial barrier function during the early stage of small intestinal ischemia and reperfusion injury / Z. Sun, X. Wang, X. Deng, A. Börjesson, R. Wallén, E. Hallberg et al. // *Shock*. – 2000. – 13(3). P. 209–216.
- 131.Takemitsu, T. Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation / T. Takemitsu, H. Wada, T. Hatada, Y. Ohmori, K. Ishikura, T. Takeda et al. // *Thromb Haemost*. – 2011. – 105(1). – P. 40–44.
- 132.Taylor, F.B. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation / F.B. Taylor, C.H. Toh, W.K. Hoots, H. Wada, M. Levi // *Thromb Haemost*. – 2001. – 86(5). – P. 1327–1330.
- 133.Ternstom, L. Plasma activity of individual coagulation factors, hemodilution and blood loss after cardiac surgery: a prospective observational study / L. Ternstom, V. Radulovic, M. Karlsson, F. Baghaei, M. Hyllner, A. Bylock et al. // *Thromb Res*. – 2010. – 126(2):e128-33. doi: 10.1016/j.thromres.2010.05.028. Epub 2010 Jun 26.
- 134.Terwiel, J.P. Coagulation factors in the premature infant born after about 32 weeks of gestation / J.P. Terwiel, J.J. Veltkamp, R.M. Bertina, I.K. van der Linden, N.H. van Tilburg // *Biol Neonate*. – 1985. – 47(1). – P. 9–18.
- 135.Tirosh-Wagner, T. Point of care testing in children undergoing cardiopulmonary bypass / T. Tirosh-Wagner, T. Strauss, M. Rubinshtein, I. Tamarin, D. Mishaly, G. Paret G et al. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2011 – 56(5):794-8. doi: 10.1002/pbc.22803. Epub 2010 Dec 15;

136. Varela Crespo, C.A. Effect of tranexamic acid on postoperative bleeding in pediatric heart surgery / C.A. Varela Crespo, P. Sanabria Carretero, M.A. Palomero Rodríguez, C. Tormo las de Heras, E. Rodríguez Pérez, L. Goldman Tarlousky // *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* – 2007. – 54(3). – P. 155–161
137. Vieira, A. Heparin sensitivity and resistance in the neonate: an explanation / A. Vieira, L. Berry, F. Ofosu, M. Andrew // *Thromb Res.* – 1991. – 63(1). – P.85–98.
138. Vogel, A.M. Admission rapid thrombelastography delivers real-time «actionable» data in pediatric trauma / A.M. Vogel, Z.A. Radwanb, C.S.Jr. Cox, B.A. Cotton // *Journal of Pediatric Surgery.* – 2013. – 48(6). – P. 1371–1376.
139. Von Kries, R. The clinical relevance of factor VIII: C and factor VII R: Ag determination in newborns / R. von Kries, H. Jürgens, H. von Voss, U. Göbel // *Eur J Pediatr.* – 1981. – 137(2). – P. 189–194.
140. Wada, H. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines / H. Wada, T. Matsumoto, Y. Yamashita // *Journal of Intensive Care.* – 2014. – 2(1):15. doi: 10.1186/2052-0492-2-15. eCollection 2014.
141. Wada, H. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation / H. Wada, T. Matsumoto, T. Hatada // *Expert Rev Hematol.* – 2012. – 5(6). – P. 643–652
142. Wada, H. Hemostatic study before onset of disseminated intravascular coagulation / H. Wada, K. Minamikawa, Y. Wakita, T. Nakase, T. Kaneko, M. et al. // *Am J Hematol.* – 1993. – 43(3). – P. 190–194.
143. Wada, H. Outcome of disseminated intravascular coagulation in relation to the score when treatment was begun / H. Wada, Y. Wakita, T. Nakase, M. Shimura, K. Hiyoyama, S. Nagaya // *Thromb Haemost.* – 1995. – 74(3). – P. 848–852.
144. Wada, H. Plasma level of tumor necrosis factor in disseminated intravascular coagulation / H. Wada, M. Ohiwa, T. Kaneko, S. Tamaki, M. Tanigawa, M. Takagi et al. // *Am J Hematol.* – 1991. – 37(3). – P. 147–151.

145. Waldén, K. Low preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with excessive bleeding after cardiac operations / K. Waldén, A. Jeppsson, S. Nasic, E. Backlund, M. Karlsson // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – 97(4). – P. 1199–1206.
146. Wang, S.C. Use of higher tromboelastogram transfusion values is not associated with greater blood loss in liver transplant surgery / S.C. Wang, H.T. Lin, K.Y. Chang, M.S. Mandell, C.K. Ting, Y.C. Chu et al. // *Liver Transpl.* - 2012. – 18(10). – P. 1254–1258.
147. Wells, A.W. The EASTR Study: indications for transfusion and estimates of transfusion recipient numbers in hospitals supplied by National Blood Service / A.W. Wells, C.A. Llewelyn, A. Casbard, A.J. Johnson, M. Amin, S. Ballard et al. // *Transfus Med.* – 2009. – 19(6). – P. 315–328.
148. Williams, G.D. Coagulation tests during cardiopulmonary bypass correlate with blood loss in children undergoing cardiac surgery / G.D. Williams, S.L. Bratton, E.C. Riley, C. Ramamoorthy // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 1999. – 13(4). – P. 398–404.
149. Williams, G.D. Factors associated with blood loss and blood product transfusions: A multivariate analysis in children after open-heart surgery / G.D. Williams, S.L. Bratton, C. Ramamoorthy // *Anesth Analg.* – 1999. 89(1). – P. 57–64.
150. Williams, G.D. Fibrinolysis in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass / G.D. Williams, S.L. Bratton, N.J. Nielsen, C. Ramamoorthy // *J Cardiothorac VascAnesth.* – 1998. – 12(6). – P. 633–638.
151. Wolf, M. Early postoperative bleeding is independently associated with increased surgical mortality in infant after cardiopulmonary bypass / M. Wolf, K. Maher, K. Kanter, B. Kogon, N. Guzzetta, W. Mahle // *J. Thorac Cardiovasc Surg.* – 2014. – 148(2). – P. 631–636
152. Yau, T.M. The effect of warm heart surgery on postoperative bleeding / T.M. Yau, S. Carson, R.D. Weisel, J. Ivanov, Z. Sun, R. Yu et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1992. – 103(6). – P. 1155–1163.