



Характеристика системы гемостаза и геморрагического синдрома у новорожденных с врожденными пороками сердца при операциях с искусственным кровообращением

Леонов Н.П., Караськов А.М., Струнин О.В., Горбатов Ю.Н., Кармадонова Н.А.

Новосибирский научно-исследовательский институт имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Поступила в редакцию 28 октября 2015 г. Принята к печати 15 ноября 2015 г.

В проспективное наблюдательное исследование вошли 97 новорожденных. После применения критериев исключения сформированы 2 группы, не имевшие демографических различий: первая – 35 пациентов с кровопотерей более 10 мл/кг в первые 4 ч в послеоперационном периоде, вторая – 46 пациентов, не имевшие такой кровопотери. Выполнили стандартные гемостатические тесты и тромбозластографию до операции, сразу после операции и через 24 ч после операции. Результатом работы явилась подробная характеристика изменений системы гемостаза в периоперационном периоде у новорожденных с врожденными пороками сердца. Установлено, что значительное послеоперационное кровотечение увеличивает частоту возникновения коагулопатии, реанимационных мероприятий после операции, длительность искусственной вентиляции легких, сроки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и 30-дневную смертность. Подтверждено, что основными патогенетическими механизмами повышенной кровоточивости в первые часы после операции является обусловленная искусственным кровообращением коагулопатия, динамика и последствия которой описаны в работе. Также мы установили прогностические клинические и лабораторные предикторы коагулопатии, ассоциированной с тяжелой полиорганной недостаточностью.

Ключевые слова Новорожденные • Врожденные пороки сердца • Кровопотеря • Гемостаз • Коагулопатия • Тромбозластография • Полиорганная недостаточность

К настоящему времени сложилось представление о ряде черт гемостаза, свойственных новорожденным. Их система гемостаза количественно и качественно отличается от системы гемостаза взрослых. В частности, многие факторы системы гемостаза у новорожденных (контактные факторы – XII, XI, прекалликреин и высокомолекулярный кининоген; витамин-К-зависимые факторы – II, VII, IX и X; коагуляционные ингибиторы – антитромбин III, гепаринакофактор II, протеины С и S) присутствуют в более низкой концентрации, чем у взрослых [1–3]. Уровень фибриногена соответствует уровню взрослых, однако функционально это фетальный фибриноген, и он качественно неполноценен у новорожденных [4]. 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. Приводят данные о качественных отличиях фетального плазминогена и скорости его метаболизма [5]. Количество тромбоцитов существенно не отличается от величин у взрослых, агрегация на коллаген, тромбин и адреналин резко снижена, на ристоцетин несколько меньше, чем у взрослых, а данные об агрегации аденозиндифосфатом (АДФ) противоречивы, но большинство авторов расценивает ее как недостаточную [6]. Количество антикоагуляционных факторов гемостаза также снижено в течение первого года жизни. При рождении уровень протеинов S и C меньше на 40%, чем у взрослых, гепаринкофактор II – на 45% и антитромбин III – на 60%,

но даже к 6 месяцам эти показатели не достигают уровня взрослых [7]. Таким образом, у новорожденных возможна гипокоагуляция за счет физиологически уменьшенных факторов внутреннего и внешнего пути активации процесса коагуляции и некоторых компонентов системы фибринолиза, умеренно сниженной адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов при одновременно малой чувствительности к гепарину, обусловленной физиологически невысоким уровнем основных антикоагулянтов [8]. Такие особенности системы гемостаза новорожденных следует оценивать как физиологические. Однако любой сопутствующий патологический процесс или заболевание у новорожденного ребенка может легко осложниться геморрагическим и тромботическим осложнениями [9].

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 объясняют печеночной дисфункцией, являющейся результатом гипоперфузии печени, гипоксемии и повышенной вязкости крови [10, 11]. Во время коррекции врожденных пороков сердца (ВПС) в условиях искусственного кровообращения (ИК) обширная хирургическая травма, длительный контакт крови с контуром аппарата ИК, гипотермия, большие дозы гепарина, гипоксия и ацидоз в результате низкого сердечного выброса, гемодиллюция в результате массивной инфузионной терапии приводят к тяжелым нарушениям системы гемостаза [12–14]. Они характеризуются снижением коагуляционных факторов, фибриногена, естественных антикоагулянтов, тромбоцитов, агрегационно-адгезивной функции тромбоцитов и их дисфункцией, а также массивной активацией внутреннего пути свертывания, фибринолиза и системного воспалительного ответа, приводящих к усиленной генерации тромбина [12–15]. Клинически эти изменения проявляются склонностью к кровотечению и называются экстракорпорально индуцированной коагулопатией. Ее развитие связано с тяжестью синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) в послеоперационном периоде и смертностью [16]. Стандартная интенсивная терапия таких нарушений гемостаза посредством массивной гемотрансфузии и гемостатической терапии на фоне дефицита естественных антикоагулянтов, сниженной активности фибринолиза, усиленной генерации тромбина может привес-

ти к тромбозам, особенно в сосудах со сниженным кровотоком (сосуды, в которых расположены катетеры; хирургические анастомозы и т. д.) [17]. Для кардиохирургических пациентов раннего возраста факторами риска развития тромбгеморрагических осложнений являются возраст менее 1 мес., 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 искусственного кровообращения [18].

Цель исследования – характеристика системы гемостаза и геморрагического синдрома у новорожденных кардиохирургических пациентов в периоперационном периоде, а также выявление предикторов развития коагулопатии, приводящей к тяжелой полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы

Проведено наблюдательное проспективное исследование у новорожденных с ВПС, которым осуществили коррекцию порока в условиях ИК. Этический комитет ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина одобрил исследование, которое проводили в детском отделении анестезиологии и реаниматологии с июня 2012 по декабрь 2014 г. Пациентами являлись новорожденные с ВПС, которые проходили лечение в клинике института. Перед исследованием получили согласие родителей пациентов на участие. Врачам не предоставляли информацию о результатах гемостатических тестов, кроме стандартных, включенных в общепольничный протокол. Критерия включения: возраст до 28 дней; масса от 2,5 кг; первичная оперативная коррекция; отсутствие шока и инотропной поддержки; отсутствие необходимости искусственной вентиляции легких; отсутствие пневмонии и сепсиса; нормальные показатели биохимии крови – почечных (креатинин, мочевины) и печеночных проб (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза); отсутствие анамнестических данных о гематологической патологии и применения гемостатических, антикоагуляционных препаратов в дооперационном периоде.

Для исследования системы гемостаза взяли пробы крови (объемом 3 мл в цитратную пробирку): первый этап – до оперативного вмешательства, второй этап – сразу после операции (после выезда из операционной), третий этап – через 24 ч после опе-

рации. Изучили плазменный (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый тест, тромбиновое время, количество фибриногена) и тромбоцитарный гемостаз (количество тромбоцитов, агрегационную активность тромбоцитов при индукции АДФ и адреналином), систему естественных антикоагулянтов (активность антитромбина III и протеина С) и фибринолиза (активность плазминогена, количество Д-димера, растворимый фибрин-мономерный комплекс (РФМК), продукты деградации фибрина (ПДФ)). Адекватность гепаринизации и нейтрализации гепарина после операции оценивали по показаниям активированного времени свертывания (АСТ). Выполняли эти стандартные лабораторные тесты в специализированной лаборатории гемостаза ННИИПК с использованием стандартных методик. Кроме того, на каждом этапе один исследователь выполнял тромбоэластографию с каолином (использовали обычные кюветы и кюветы с гепариназой) на аппарате фирмы Haemoscope TEG5000, в соответствии с рекомендациями производителя. Использовали стандартную методику и стандартные реактивы (Medtel; Hemoscope Corp.). В сравнительное исследование включили следующие показатели тромбоэластографии (ТЭГ): интервал R (отражает время до образования фибрина), интервал K и угол-альфа (отражают взаимодействие тромбоцитов и фибриногена, а также формирование фибрина), максимальную амплитуду (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 минут Ly30.

Анестезиологическое обеспечение операций проводили по единому, принятому в ННИИПК протоколу. Индукцию осуществляли фентанилом или кетаминном. После чего проводили назотрахеальную интубацию. В дальнейшем использовали комбинированную анестезию фентанилом и севораном, миоплегию поддерживали пипекурония бромидом. Аминокaproновую кислоту (ЕАКК) вводили на предперфузионном этапе в дозе 2 мг/кг, добавляли в контур аппарата ИК 2 мг/кг, а также в дозе 2 мг/кг использовали в постперфузионном периоде. В экстракорпоральном контуре использовали отмытые донорские эритроциты для поддержания необходимого уровня гематокрита и гемоглобина. Объемная скорость перфузии составляла 2,5–3 л/мин/м². Гепарини-

зацию осуществляли до канюляции магистральных сосудов в дозе 3 мг/кг, а также гепарин вводили в контур аппарата ИК из расчета 50 мг на 1 л. В постперфузионном периоде проводили нейтрализацию гепарина из расчета 1:1,5. Всем пациентам проводили процедуру модифицированной ультрафильтрации [19]. При наличии кровотечения больные получали свежзамороженную плазму (СЗП) 20 мл/кг. У новорожденных с интенсивным кровотечением использовали концентраты факторов свертывания – протромлекс 600 (факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации; фирмы BAXTER) или новосевен (эптаког альфа, активированный – рекомбинантный коагуляционный фактор VIIa; Ново Нордиск) в возрастных дозировках. Также при наличии клинических и лабораторных показаний в постперфузионном периоде больные получали дополнительную дозу СЗП, криопреципитат и тромбомассу. Отмытые эритроциты назначали больным в постперфузионном периоде при снижении гемоглобина менее 100 г/л, а также при острой необходимости увеличения газотранспортной емкости крови.

Для анализа связи лабораторных показателей и геморрагического синдрома и выявления предикторов коагулопатии, приводящей к тяжелому СПОН, оценивали уровень кровопотери. Выделили основную группу – новорожденные с клинически значимым послеоперационным кровотечением (кровопотерей более 10 мл/кг в первые 4 ч в послеоперационном периоде). Определили пациентов с кровопотерей менее 10 мл/кг в первые 4 ч после операции в качестве контрольной группы. В группах сравнили демографические, клинические и лабораторные данные. Также в послеоперационном периоде оценили коагулопатию согласно диагностической шкале Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) [20], СПОН согласно диагностической шкале PELOD [21] и частоты реанимационных мероприятий после операции и 30-дневной смертности.

В соответствии протоколу исследования составили базу данных в виде количественных и качественных признаков. Статистический анализ осуществляли с использованием программных пакетов Excel 7.0 и Statistica 8.0. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах (%). Применяли анализ таблиц сопряженности, где оценивали значение статистики Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса (при количестве явлений, равном 5–9 в одной из ячеек), достигнутый уровень значимости (p) и фи-коэф-

Таблица 1 Демографические и клинические данные пациентов

Показатель	Основная группа, n = 35 (43,2%)	Контрольная группа, n = 46 (56,8%)	Статистический анализ
Пол, мужской/женский, n (%)	19 (54,3) / 16 (45,7)	24 (52,2) / 22 (47,8)	$\chi^2 = 0,04$; $p > 0,05$; $\phi = 0,02$
Раса, монголоид/европеоид, n (%)	25 (71,4) / 10 (28,6)	32 (69,6) / 14 (30,4)	$\chi^2 = 0,03$; $p > 0,05$; $\phi = 0,02$
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, дней	5,5 (4; 9)	5,5 (3; 8)	U = 458; p = 0,53
Искусственное кровообращение, мин	160 (122; 189)	154 (137; 170)	U = 469; p = 0,64
Окклюзия аорты, мин	71 (59; 81)	70 (45; 80)	U = 485; p = 0,8
Пациенты с циркуляторным арестом, n (%)	4 (11,4)	5 (10,9)	F = 1,00; $p > 0,05$; $\phi = 0,01$
Температурный режим искусственного кровообращения, °С	25 (20; 31)	26 (23; 31)	U = 460,5; p = 0,56
Общая кровопотеря, мл/кг	42,3 (31,5; 52,0)	19 (15,0; 23,0)	U = 68; p = 0,00
Больные с коагулопатией (оценки по JAAM), n (%)	20 (57,1)	3 (6,5)	F = 0,00; $p < 0,05$; $\phi = 0,06$
Оценка СПОН по PELOD (7-е сутки)	21 (13; 22)	11 (10; 20)	U = 255,5; p = 0,00
Пациенты с реанимационными мероприятиями*, n (%)	15 (42,9)	5 (10,9)	F = 0,00; $p < 0,05$; $\phi = 0,37$
Искусственная вентиляция легких, ч	120 (69; 198)	35 (27; 74)	U = 206,5; p = 0,00
Пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, дней	7 (6; 14)	4 (3; 7)	U = 180,5; p = 0,00
30-дневная смертность, n (%)	6 (17,1)	1 (2,2)	F = 0,04; $p < 0,05$; $\phi = 0,3$

* Реанимационные мероприятия определены как неотложная эндотрахеальная реинтубация, возникающие прикроватные хирургические процедуры или срочные хирургические вмешательства (реторакотомия, экстракорпоральная мембранная оксигенация, сердечно-легочная реанимация, установка торакастомических трубок, начало заместительной почечной терапии)

фициент (ϕ) – показатель силы связи. При количестве явлений менее 5 использовали точный критерий Фишера. Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Использовали непараметрические методы статистики, так как данные имели ассиметричное распределение. Для описания полученных данных использовали медиану, 25% и 75% процентиля. Парное межгрупповое сравнение количественных показателей производили по U-критерию Манна – Уитни. Для сравнения полученных данных на этапах лечения использовали критерий Вилкоксона. Для выявления ранних клинических и диагностических предикторов коагулопатии, приводящей к тяжелому СПОН в раннем послеоперационном периоде, использовали ранговую корреляцию Спирмена. Для доказательства полученных результатов, а также обнаружения наиболее значимых предикторов коагулопатии применяли пошаговый множественный регрессионный анализ. Считали статистические гипотезы подтвержденными при $p < 0,05$.

Результаты

Включили в исследование 97 пациентов. В процессе отбора исключили 16 новорожденных: у 10

выявили инфекционный синдром, у 2 – геморрагическую болезнь новорожденных, у 4 – выраженную тромбоцитопению при поступлении в ННИИПК. Нозологическая характеристика: 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). Клинически значимое кровотечение наблюдали у 35 новорожденных – они составили основную группу. Остальные 46 новорожденных не имели клинически значимого кровотечения и отнесены в контрольную группу. Результаты сбора и обработки демографических и клинических данных групп исследования представлены в табл. 1.

Сравнение демографических и клинических данных показало, что основная и контрольная группы сопоставимы по полу, расе, массе тела, росту, возрасту на момент исследования, времени ИК и окклюзии аорты, доле циркуляторных арестов, а также температурному режиму. Исследуемые группы значимо различались уровнем общей кровопотери. В основной группе отмечали большую тяжесть СПОН на 7-е сутки после опе-

Таблица 2 Гемотрансфузионная терапия

Показатель	Основная группа, n = 35 (43,2%)	Контрольная группа, n = 46 (56,8%)	Статистический анализ
Эритромаасса в аппарате искусственного кровообращения, мл/кг	51,4 (39,0; 68,0)	47,3 (39,0; 62,0)	$Y = 1668,5; \pi = 0,09$
Эритромаасса после операции, мл/кг / пациенты, n (%)	10,5 (6,0; 27,0) / 23 (65,7)	0 (0; 9,8) / 13 (28,3)	$Y = 884; \pi = 0,00; \chi^2 = 11,3; \pi < 0,01; \phi = 0,37$
Свежезамороженная плазма в аппарате искусственного кровообращения, мл/кг / пациенты, n (%)	19 (8,5; 29,5) / 29 (82,9)	17 (8,2; 23,4) / 36 (78,3)	$U = 1408; p = 0,09; \chi^2_{(TC)} = 0,05; p > 0,05; \phi = 0,06$
Свежезамороженная плазма после операции, мл/кг / пациенты, n (%)	23 (20,2; 28,0) / 35 (100)	12 (0; 14,6) / 30 (65,2)	$U = 1012; p = 0,00; F = 0,00; p < 0,05; \phi = 0,43$
Тромбомаасса после операции, мл/кг / пациенты, n (%)	0 (0; 8,4) / 11 (31,4)	0 (0; 0) / 4 (8,7)	$U = 1055; p = 0,00; F = 0,02; p < 0,05; \phi = 0,3$
Криопреципитат после операции, мл/кг / пациенты, n (%)	0 (0; 15,1) / 13 (37,1)	0 (0; 0) / 4 (8,7)	$\chi^2_{(TC)} = 7,7; p < 0,01; \phi = 0,34$
Концентраты факторов свертывания (протромплекс, новосевен), n (%)	18 (51,4)	9 (19,6)	$U = 1549; p = 0,06$
Объем ЕАКК, мл/кг	7,5 (6,0; 8,6)	5,8 (4,6; 6,8)	$U = 1766; p = 0,85$
Соотношение гепарина/протамина	0,7 (0,5; 0,8)	0,6 (0,5; 0,7)	$U = 68; p = 0,00$

рации и частоту диагностики коагулопатии в раннем послеоперационном периоде. Важной находкой явилось значимое различие групп по частоте реанимационных мероприятий после операции, длительности искусственной вентиляции легких, срокам пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и 30-дневной смертности – в основной группе эти показатели были больше. Особенности гемотрансфузионной терапии в исследуемых группах представлены в табл. 2.

Группы не имели значимых различий в объемах отмытых эритроцитов и СЗП для первичного заполнения контура ИК во время кардиохирургических операций. Также не выявили значимые различия в использовании фибринолитиков (аминокапроновой кислоты) и соотношении доз протамина и гепарина. Зато после основного этапа кардиохирургической операции новорожденные из основной группы имели значимо больший объем и частоту использования отмытых эритроцитов, СЗП, тромбоконцентрата и криопреципитата, а также частота применения концентратов факторов свертывания (протромплекс и новосевен), используемых в основной группе, была больше.

Оценка предоперационного состояния системы гемостаза (табл. 3) показала, что исследуемые группы не имеют значимых различий в стандартных тестах гемостаза, а также в показателях ТЭГ. Гемостаз характеризовался 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 отличались от нормативных показателей новорожденных детей [22, 23].

Система гемостаза сразу после операции (табл. 4) характеризовалась динамическими изменениями сосудисто-тромбоцитарного звена, типичными для пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство с ИК. Отмечено значительное снижение общего количества тромбоцитов (особенно в основной группе $W = 1; p = 0,00$) под влиянием контактов с контурами аппарата ИК и оксигенатора, которые приводят к гибели тромбоцитов и/или истощению их адгезивно-агрегационных свойств, при одновременном падении способности тромбоцитов к образованию адгезивно-агрегационных комплексов. Коагуляционный потенциал в основной группе характеризовался выраженной гипокоагуляцией преимущественно по внутреннему пути активации свертывания крови ($W = 367,5; p = 0,00$) и в значительно меньшей степени снижением коагуляционного потенциала внешнего пути активации ($W = 71,5; p = 0,00$). В контрольной группе отмечали незначимую умеренную гипокоагуляцию по внешнему ($W = 1251; p = 0,88$) и значимую по внутреннему пути активации ($W = 231; p = 0,00$). Параллельно описанным изменениям в основной группе значимо снижался уро-

Таблица 3 Тесты гемостаза на предоперационном этапе

Показатель	Основная группа, n = 35	Контрольная группа, n = 46	Статистический анализ
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	47,4 (41,2; 55,7)	43,5 (39,7; 48,1)	$Y = 532; \pi = 0,74$
Международное нормализованное отношение	1,2 (1,1; 1,3)	1,15 (1,1; 1,3)	$Y = 676,5; \pi = 0,80$
Тромбиновое время, с	18,9 (18,1; 21,1)	18,2 (16,9; 20,1)	$U = 517,5; p = 0,06$
Фибриноген, г/л	1,9 (1,5; 2,4)	1,8 (1,4; 2,3)	$U = 675,5; p = 0,79$
Плазминоген, %	59 (49,1; 70)	62,8 (55,6; 74,2)	$U = 533,5; p = 0,08$
Д-димер, мкг/мл	0,5 (0,3; 1,7)	0,4 (0,3; 0,9)	$Y = 590; \pi = 0,24$
Растворимый фибрин-мономерный комплекс, мг/100 мл	6,5 (4,5; 11,0)	6,3 (3,5; 10,0)	$U = 624,5; p = 0,42$
Продукты деградации фибрина, мкг/мл	<5 (<5; <5)	<5 (<5; <5)	$U = 723; p = 0,77$
Протеин С, %	49,8 (37,7; 62,0)	48,8 (42,1; 60,9)	$U = 644,5; p = 0,56$
Антитромбин III, %	67,3 (61,0; 83,0)	74,8 (68,2; 84,5)	$U = 520,5; p = 0,06$
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	320 (253; 369)	356 (301; 425)	$U = 527,5; p = 0,07$
Агрегационная активность тромбоцитов при индукции аденозиндифосфатом, %	61 (50; 72)	51,5 (40; 65)	$U = 528; p = 0,07$
Агрегационная активность тромбоцитов при индукции адреналином, %	28 (15; 65)	54,5 (40; 65)	$U = 555,5; p = 0,13$
Гемоглобин	122 (114; 140)	129 (116; 139)	$U = 658; p = 0,66$
R	6,6 (4,8; 7,6)	7,2 (5,0; 8,1)	$U = 207,5; p = 0,56$
K	1,8 (1,2; 2,2)	1,6 (1,2; 2,0)	$U = 227; p = 0,91$
Уголь-альфа	63,5 (56,1; 71,4)	65,1 (58,4; 70,4)	$U = 223; p = 0,83$
МА	61,3 (57,2; 66,3)	62,9 (60,0; 66,7)	$U = 182; p = 0,24$
СI	-0,15 (-1,8; 1,3)	0,4 (-2,1; 1,7)	$U = 227; p = 0,91$
Ly30	0,6 (0,2; 3,4)	0,7 (0,1; 1,5)	$U = 210,5; p = 0,61$

вень фибриногена ($W = 459; p = 0,02$), при незначимом снижении тромбинового времени ($W = 838; p = 0,25$). Уровень протеина С на втором этапе обследования менялся незначимо ($W = 472; p = 0,33$ в основной группе и $W = 885,5; p = 0,52$ в контрольной), а уровень антитромбина III значимо снижался в основной группе ($W = 366,5; p = 0,00$). Уровень резерва плазминогена демонстрировал динамику к снижению (значимую в основной группе $W = 580; p = 0,00$). При этом уровень Д-димера значимо не менялся ($W = 595; p = 0,87$ в основной и $W = 539; p = 0,08$ в контрольной), как и количество РФМК ($W = 375,5; p = 0,16$ и $W = 556; p = 0,42$ соответственно) и ПДФ ($W = 0; p = 0,01$ и $W = 0; p = 0,06$). Показатели ТЭГ также демонстрировали наличие дефицита факторов свертывания ($W = 72,5; p = 0,00$ и $W = 362,5; p = 0,00$), фибриногена ($W = 68,5; p = 0,00$ и $W = 362; p = 0,00$) и активности тромбоцитов ($W = 84,5; p = 0,00$ и $W = 223,5; p = 0,00$). Показатели коагуляционного и тромбоцитарного звена гемостаза больше снижены в основной группе. Гиперфибринолиза по данным ТЭГ не выявили, различий между группами по показателю Ly30 нет, однако обнаружили значимое его уменьшение после операции по сравнению с дооперационным уровнем ($W = 46; p = 0,01$ в основной и $W = 117; p =$

0,00 в контрольной), что связано с использованием антифибринолитиков.

АСТ после введения гепарина составляло 999 (972; 999) в основной и 999 (924; 999) в контрольной группах, не выявили значимые различия между группами ($U = 249,5; p = 0,43$). После введения протамина АСТ в основной и контрольной группах составило 116 (107; 130) и 106 (100; 118) соответственно. Выявили значимые различия в АСТ после операции между группами исследования ($U = 183; p = 0,03$). ТЭГ после операции показала, что отношение интервала R, полученного в обычной кювете, к интервалу R (her.), полученному в кювете с гепариназой, составило 1,1 (1,0; 1,2) в основной и 1,0 (1,0; 1,1) в контрольной, различий между группами нет ($U = 178; p = 0,20$).

Оценка состояния системы гемостаза через 24 ч после операции (табл. 5) позволила установить, что имеется тенденция к нормализации гемостаза и возвращению большей части изучаемых показателей на дооперационный уровень. При оценке сосудистотромбоцитарного звена отметили значимое медленное восстановление числа тромбоцитов ($W = 0; p = 0,00$) в основной группе. В контрольной группе через 24 ч уровень тромбоцитов оставался на прежнем уровне ($W = 247; p = 0,98$). На 5–7-е сутки в контрольной

Таблица 4 Тесты гемостаза на втором этапе исследования (после операции)

Показатель	Основная группа, n = 35	Контрольная группа, n = 46	Статистический анализ
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	68,4 (59,8; 95,5)	44,4 (39,7; 48,8)	$Y = 31,5; \pi = 0,00$
Международное нормализованное отношение	1,5 (1,3; 1,6)	1,3 (1,1; 1,5)	$Y = 427; \pi = 0,01$
Тромбиновое время, с	21,5 (18,5; 27)	20,5 (18,4; 22,6)	$U = 602,5; p = 0,36$
Фибриноген, г/л	0,9 (0,7; 1,1)	1,5 (1,3; 2,1)	$U = 149; p = 0,00$
Плазминоген, %	46,9 (37,1; 51,4)	59,2 (50,3; 73,6)	$U = 272; p = 0,00$
Д-димер, мкг/мл	0,6 (0,3; 1,2)	0,5 (0,3; 0,9)	$Y = 556,5; \pi = 0,32$
Растворимый фибрин-мономерный комплекс, мг/100 мл	5,3 (4; 9)	6 (4,5; 9)	$U = 594,5; p = 0,57$
Продукты деградации фибрина, мкг/мл	<5 (<5; <5)	<5 (<5; <5)	$U = 746; p = 0,92$
Протеин С, %	51 (36,5; 64,0)	59,3 (45,6; 73,0)	$U = 411,5; p = 0,10$
Антитромбин III, %	60,4 (52,2; 73)	70,9 (58,7; 83,8)	$U = 440,5; p = 0,04$
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	86 (73; 101)	161 (139; 173)	$U = 87; p = 0,00$
Агрегационная активность тромбоцитов при индукции аденозиндифосфатом, %	20,5 (5,5; 35,0)	24 (10; 43)	$U = 640,5; p = 0,97$
Агрегационная активность тромбоцитов при индукции адреналином, %	5 (2; 10)	7,5 (2; 15)	$U = 671; p = 0,51$
Гемоглобин	145 (129; 160)	149 (137; 165)	$U = 618; p = 0,23$
R	15 (12,0; 16,2)	9,7 (7,0; 12,8)	$U = 91; p = 0,00$
K	6,6 (4,9; 10,7)	3,7 (3,2; 5,8)	$U = 78; p = 0,00$
Уголь-альфа	38,6 (29,5; 43,1)	46,5 (37,6; 51,3)	$U = 104,5; p = 0,00$
МА	37 (32; 42)	47,7 (41,3; 50,0)	$U = 33,5; p = 0,00$
СI	-9,3 (-11,4; -5,8)	-4,2 (-5,8; -3,2)	$U = 69,5; p = 0,00$
Ly30	0 (0; 0)	0 (0; 0,2)	$U = 192; p = 0,34$

группе регистрировали вторичный реактивный тромбоцитоз, который обусловили кровопотеря, оперативное вмешательство и системный воспалительный ответ на него. Агрегационная активность тромбоцитов также имела тенденцию к нормализации, однако оставалась ниже возрастных норм, что трактовалось как легкая остаточная гипоагрегация (при индукции АДФ $W = 88; p = 0,00$ в основной и $W = 123; p = 0,00$ в контрольной группах, а при индукции адреналином $W = 55,5; p = 0,00$ и $W = 131,5; p = 0,00$ соответственно). Коагуляционный потенциал характеризовался тенденцией к нормализации показателей, отражающих начальные этапы свертывания в основной группе ($W = 166; p = 0,04$ по АПТВ и $W = 149; p = 0,00$ по международному нормализованному отношению), однако сохранялась умеренная гипокоагуляция. При этом тромбиновое время укорачивалось как в основной ($W = 353,5; p = 0,00$), так и контрольной ($W = 960,5; p = 0,01$) группах, не выходя за нормативные интервалы. Уровень фибриногена значимо возрастал в контрольной ($W = 404; p = 0,01$) и основной группах ($W = 1042,5; p = 0,03$), межгрупповых различий не найдено. Уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов повышался параллельно нарастанию уровня фибриногена в обеих группах ($W = 232; p = 0,00$ в основной и $W = 503,5; p = 0,04$ в конт-

рольной группах), как и уровень ПДФ ($W = 28,5; p = 0,04$ и $W = 3; p = 0,01$ соответственно). При интерпретации данных, отражающих антикоагулянтный потенциал крови обследуемых детей, следует отметить, что активность антитромбина III снижалась в основной группе ($W = 168; p = 0,02$), при этом уровень содержания в крови протеина С значимо не менялся ($W = 612,5; p = 0,48$ в основной и $W = 1032; p = 0,50$ в контрольной группах). Характеризуя фибринолитическую систему на данном этапе обследования, следует отметить сохраняющийся низкий уровень плазминогена ($W = 538,5; p = 0,17$ в основной и $W = 1060; p = 0,28$ в контрольной группах), а также значимо неизменный уровень Д-димера ($W = 471; p = 0,98$ в основной и $W = 556; p = 0,32$ в контрольной группах). По данным ТЭГ отмечали прирост факторов свертывания в основной и контрольной группах ($W = 2; p = 0,00$ и $W = 62,5; p = 0,00$ соответственно), фибриногена ($W = 23; p = 0,02$ и $W = 87,5; p = 0,01$), активности тромбоцитов ($W = 9; p = 0,00$ и $W = 38; p = 0,00$). Показатели коагуляционного и тромбоцитарного звена гемостаза больше были снижены в основной группе. Гиперфибринолиз по данным ТЭГ не выявили. Различий между группами по показателю Ly30 нет. Однако обнаружили значимое увеличение показателя Ly30 через 24 ч после операции по сравнению с

Таблица 5 Тесты гемостаза на третьем этапе исследования (24 ч после операции)

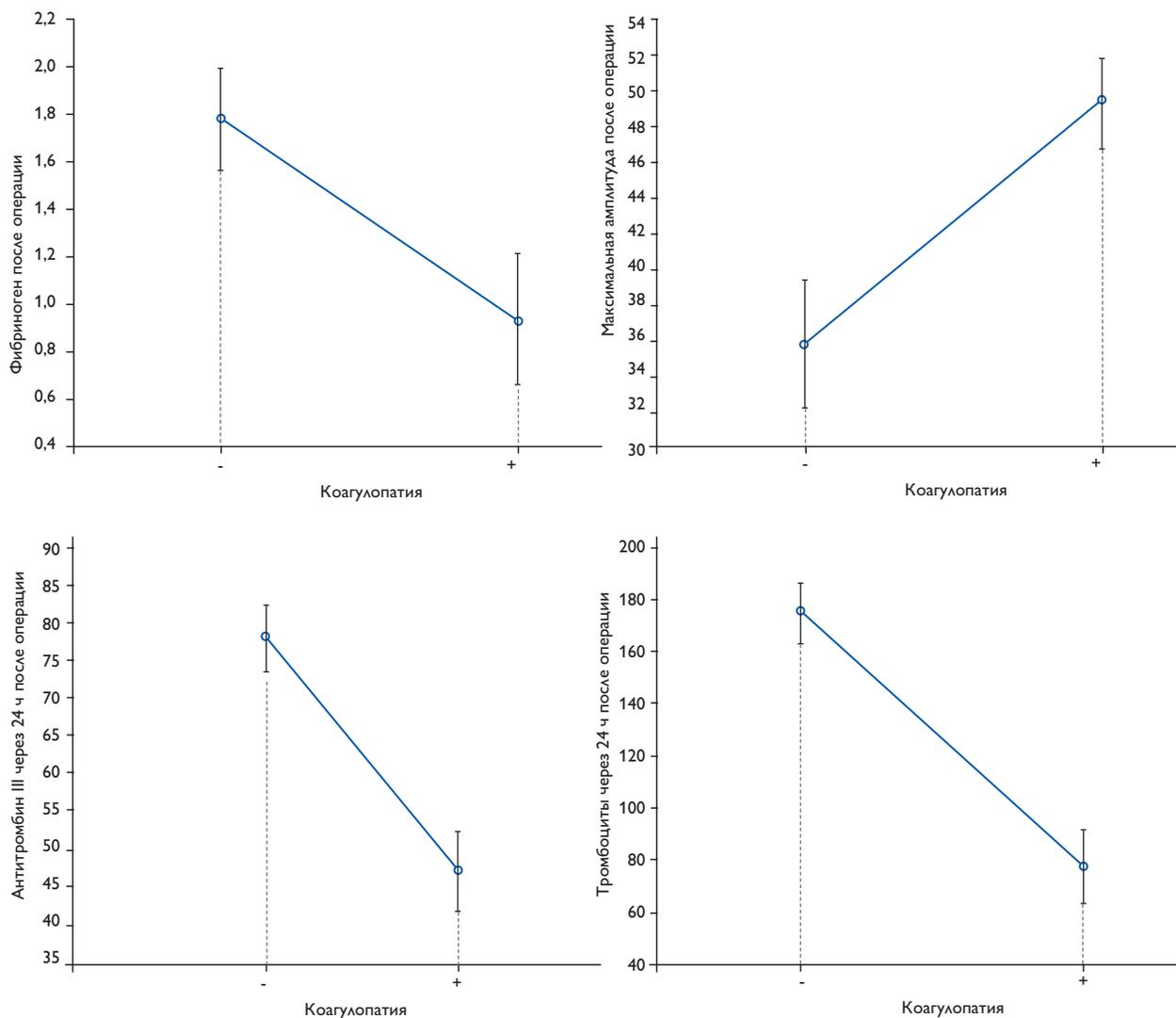
Показатель	Основная группа, n = 35	Контрольная группа, n = 46	Статистический анализ
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	50,2 (45,0; 56,8)	42,8 (37,6; 49,0)	$Y = 404,5; \pi = 0,00$
Международное нормализованное отношение	1,2 (1,1; 1,4)	1,3 (1,2; 1,4)	$Y = 634,5; \pi = 0,53$
Тромбиновое время, с	18,9 (16,2; 21,0)	17,25 (16,0; 18,5)	$U = 510; p = 0,11$
Фибриноген, г/л	2,6 (1,8; 3,3)	2,7 (2,1; 3,2)	$U = 581,5; p = 0,41$
Плазминоген, %	48,4 (40,8; 66,3)	56,1 (44,5; 67,3)	$U = 509,5; p = 0,20$
Д-димер, мкг/мл	0,5 (0,4; 1,7)	0,7 (0,4; 0,9)	$Y = 655,5; \pi = 1,00$
Растворимый фибрин-мономерный комплекс, мг/100 мл	11,5 (6,5; 13,0)	10 (6; 15)	$U = 654,5; p = 1,00$
Продукты деградации фибрина, мкг/мл	<5 (<5; 5–20)	<5 (<5; <5)	$U = 691; p = 0,62$
Протеин С, %	50 (44,4; 61,0)	59 (51,5; 73,1)	$U = 461,5; p = 0,07$
Антитромбин III, %	49,5 (44,8; 68,0)	73 (63,3; 86,0)	$U = 499; p = 0,01$
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	114 (68; 165)	162 (125; 204)	$U = 478; p = 0,01$
Агрегационная активность тромбоцитов при индукции аденозиндифосфатом, %	40,5 (33,5; 60,5)	49,5 (40,0; 58,0)	$U = 687; p = 0,49$
Агрегационная активность тромбоцитов при индукции адреналином, %	20 (10,0; 40,3)	20 (13,3; 33,8)	$U = 723,5; p = 0,74$
Гемоглобин	136 (127; 147)	143 (132; 151)	$U = 650; p = 0,29$
R	9,6 (7,6; 12,0)	7 (5,6; 8,9)	$U = 116; p = 0,01$
K	3,2 (3; 4)	2,7 (2,3; 3,6)	$U = 123,5; p = 0,01$
Угол-альфа	47,2 (35,0; 52,8)	54,5 (47,7; 58,1)	$U = 144,5; p = 0,04$
МА	47,9 (46,0; 52,2)	55 (50,9; 58,4)	$U = 101; p = 0,00$
CI	-5,3 (-7,6; -4,0)	-3,1 (-4,9; -1,9)	$U = 147,5; p = 0,04$
Ly30	0,1 (0; 0,8)	0,5 (0,1; 1,5)	$U = 158; p = 0,08$

операционным уровнем ($W = 26,5; p = 0,00$) в контрольной группе, в основной увеличение Ly30 было незначимо ($W = 13; p = 0,26$).

Использовали ранговую корреляцию Спирмена для отбора клинических предикторов коагулопатии, приводящей к тяжелой полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде (PELOD не менее 20 баллов). Установили, что имеется значимая корреляционная связь с временем ИК ($rS = 0,4$), уровнем общей кровопотери ($rS = 0,47$), кровопотерей более 10 мл/кг в первые 4 ч в послеоперационном периоде ($rS = 0,75$), объемом используемых после основного этапа операции эритроцитарной массы ($rS = 0,46$) и СЗП ($rS = 0,4$), объемом тромбоконцентрата ($rS = 0,41$) и криопреципитата ($rS = 0,48$), а также частотой реанимационных мероприятий ($rS = 0,54$). После этого применили пошаговый множественный регрессионный анализ отобранных факторов. Среди новорожденных значимыми предикторами послеоперационной коагулопатии с тяжелым СПОН являются кровопотеря более 10 мл/кг в первые 4 ч в послеоперационном периоде ($R^2 = 0,4; p = 0,00$) и реанимационные мероприятия ($R^2 = 0,4; p = 0,04$).

Анализ лабораторных предикторов коагулопатии с тяжелым СПОН показал, что на предоперационном этапе из всех выполненных тестов корреляцион-

ная связь имеется лишь с уровнем тромбоцитов ($rS = -0,67$). Из тестов, выполненных сразу после операции, прогностическими могут быть АПТВ ($rS = 0,23$), международное нормализованное отношение ($rS = 0,35$), уровень фибриногена ($rS = -0,68$), плазминогена ($rS = -0,46$), антитромбина III ($rS = -0,5$), количество тромбоцитов ($rS = -0,66$). Из показателей ТЭГ корреляционную связь с коагулопатией имели интервал R ($rS = 0,5$), интервал K ($rS = 0,55$), угол-альфа ($rS = -0,46$), МА ($rS = -0,71$), а также общий коагуляционный индекс ($rS = -0,6$). Через 24 ч после операции прогностическими оказались АПТВ ($rS = 0,58$), фибриноген ($rS = -0,37$), плазминоген ($rS = -0,23$), антитромбин III ($rS = -0,8$), количество тромбоцитов ($rS = -0,8$). Значимыми показателями ТЭГ на третьем этапе исследования являлись интервал R ($rS = 0,41$), интервал K ($rS = 0,39$), угол-альфа ($rS = -0,31$), максимальная прочность сгустка – МА ($rS = -0,47$) и общий коагуляционный индекс ($rS = -0,3$). Выбрали эти лабораторные тесты для пошагового множественного регрессионного анализа. При использовании стандартных гемостатических тестов значимыми предикторами коагулопатии с тяжелым СПОН являются уровень фибриногена ($R^2 = 0,42; p = 0,01$) сразу после операции, уровень тромбоцитов ($R^2 = 0,76; p = 0,01$) и антитромбина III ($R^2 = 0,63; p = 0,00$) через 24 ч после



Значимые предикторы

операции. При использовании ТЭГ наиболее значимым предиктором коагулопатии с тяжелым СПОН является МА ($R^2 = 0,82$; $p = 0,01$), измеренная сразу после операции. Уровни значимых предикторов представлены на рисунке.

Обсуждение

Новорожденные с ВПС без сопутствующей патологии на предоперационном этапе не имеют демографических и лабораторных предикторов значимой кровопотери после операции. В основной группе на 50% больше частота диагностики коагулопатии, на

30% больше частота реанимационных мероприятий в течение 24 ч после операции, искусственная вентиляция легких дольше в 2,5–3 раза, пребывание в ОРИТ больше в 2 раза и 30-дневная смертность выше на 15% по сравнению с контрольной группой. Также в основной группе мы отмечаем большие объемы и частоту использования гемоконентов и других средств гемостатической терапии. Это объясняется тем, что значимая кровопотеря усугубляет послеоперационное состояние пациента и требует большого объема лечебных мероприятий, которые тоже не безопасны для пациента. Так, многие авторы сообщают о увеличении летальности и частоты легочной и почечной недоста-

точности после массивной гемостатической и крововосполняющей терапии [24].

Система гемостаза до операции характеризуется разнонаправленными изменениями, что могут обусловить функциональная незрелость, порок сердца, сопутствующая терапия вазопростаном. Это подтверждается гипофункцией тромбоцитов (физиологический критический порог снижения тромбоцитов у детей раннего возраста индивидуален и высок), имеющимся дефицитом контактных факторов активации, то есть внутреннего механизма коагуляционного гемостаза, дефицитом естественных антикоагулянтов, а также фибринолитического потенциала крови [4, 8, 13, 14]. В целом показатели тестов гемостаза укладываются в общепринятые нормы для новорожденных [22, 23]. Анализ послеоперационного состояния системы гемостаза показал, что несмотря на дефицит антитромбина III, при использовании СЗП, как компонента прайма, резистентность к гепарину не возникает и искусственная гемофилия эффективна. Результаты исследования показали, что нейтрализация гепарина протамин сульфатом адекватна, АСТ после введения протамин находилось на верхней границе нормы или немного превышало ее, тромбиновое время было незначительно удлинено, то есть свободный гепарин присутствовал в клинически незначимой 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. В группе с повышенной кровопотерей эти механизмы были выражены значительнее. Таким образом, результат таких изменений – повышенная послеоперационная кровопотеря. Данную ситуацию принято трактовать как коагулопатию потребления после ИК [13, 14, 25, 26]. Эти данные частично подтверждают недавние работы Waldén K. и Moganasundram S., в которых показана взаимосвязь уровня фибриногена в плазме и чрезмерной кровоточивости [27, 28], а также исследование Orlov D., в котором доказано, что дисфункция тромбоцитов после основного этапа операции является предиктором тяжести кровопотери [29]. Гиперфибринолиз не выявил, что означает эффективность используемых доз ЕАКК. В дальнейшем (через 24 ч) отмечено уменьшение выраженности данных проявлений. Сохраняется легкая гипокоагуляция во внутреннем и внешнем механизме свертывания, тромбоцитопения и гипофункция тромбоцитов. Степень активности фибринолиза возрастает, но остается в пределах допустимых

норм. Данные ТЭГ на этом этапе 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.

Статистический анализ показал, что предикторами коагулопатии с тяжелым СПОН в раннем послеоперационном периоде являются как лабораторные, так и клинические факторы. Значимыми лабораторными факторами будут уровень фибриногена менее 1 г/л и МА менее 35 мм, определенные сразу после операции, а также количество тромбоцитов менее 80×10^9 и уровень антитромбина менее 47% через 24 ч после операции. Клинические предикторы – кровопотеря более 10 мл/кг в первые 4 ч в послеоперационном периоде и необходимость реанимационных мероприятий в раннем послеоперационном периоде.

Выводы

1. Новорожденные с ВПС без сопутствующей патологии на предоперационном этапе не имеют демографические и лабораторные предикторы значимой послеоперационной кровопотери. Основными патогенетическими механизмами повышенной кровоточивости в первые часы после операции является обусловленная ИК коагулопатия, которая проявляется тромбоцитопенией, сниженной агрегационной функцией тромбоцитов, умеренным дефицитом основных коагуляционных факторов, антикоагулянтов, компонентов фибринолиза, гипофибриногенемией.
2. У новорожденных значительное послеоперационное кровотечение и, как следствие, объемная гемостатическая и крововосполняющая терапия увеличивали частоту коагулопатии на 50%, реанимационных мероприятий после операции на 30%, тяжесть СПОН в 2 раза, искусственной вентиляции легких в 2,5–3 раза, пребывание в ОРИТ в 2 раза и 30-дневную смертность на 15%.
3. Несмотря на применение больших объемов гемостатических и крововосполняющих препаратов на основании стандартного гемостатического протокола, основанного на рутинных лабораторных тестах, у новорожденных со значительной кровопотерей через сутки после операции сохраняются проявления коагулопатии. Использование тромбоэластографии является перспективной глобальной методикой онлайн-контроля гемостаза и может быть эффективнее рутинных лабораторных тестов, с уменьшением объема гемостатической терапии и кровопотери у новорожденных с ВПС.

4. Лабораторными предикторами коагулопатии, приводящей к тяжелому СПОН в послеоперационном периоде, у новорожденных являются уровень фибриногена менее 1 г/л и максимальная амплитуда менее 35 мм, определенные сразу после операции, а также уровень тромбоцитов менее 80×10^9 и уровень антитромбина менее 47% через 24 ч после операции.

5. Клиническими предикторами послеоперационной коагулопатии, приводящей к тяжелой полиорганной недостаточности, среди новорожденных являются кровопотеря более 10 мл/кг в первые 4 ч в послеоперационном периоде и необходимость реанимационных мероприятий в раннем послеоперационном периоде.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Andrew M., Paes B., Milner R., Johnston M., Mitchell L., Tollefsen D.M., Powers P. Development of the human coagulation system in the full-term infant // *Blood*. 1987. Vol. 70. № 1. P. 165–72.
- Andrew M., Paes B., Milner R., Johnston M., Mitchell L., Tollefsen D.M., Castle V., Powers P. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant // *Blood*. 1988. Vol. 72. № 5. P. 1651–7.
- Kuhle S., Male C., Mitchell L. Developmental hemostasis: pro- and anticoagulant systems during childhood // *Semin. Thromb. Hemost.* 2003. Vol. 29. № 4. P. 329–38.
- Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного // *Педиатрия*. 2000. № 3. С. 84–91.
- Monagle P., Ignjatovic V., Savoia H. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas // *Blood Rev.* 2010. Vol. 24. № 2. P. 63–8.
- Hezard N., Potron G., Schlegel N., Amory C., Leroux B., Nguyen P. Unexpected persistence of platelet hyporeactivity beyond the neonatal period: a flow cytometric study in neonates, infants and older children // *Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 90. № 1. P. 116–23.
- Andrew M., Paes B., Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant // *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1990. Vol. 12. № 1. P. 95–104.
- Чупрова А. В. Система неонатального гемостаза в норме и при патологии (научный обзор) // *Бюллетень СО РАМН*. 2005. № 4. С. 13–9.
- Дорофеева Е.И., Демихов В.Г., Демихова Е.В., Скобин В.Б., Жаров И.А., Морщакова Е.Ф. Особенности гемостаза у новорожденных детей // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013. Т. 53. № 1. С. 44.
- Kontras S.B., Sirak H.D., Newton W.A Jr. Hematologic abnormalities in children with congenital heart disease // *JAMA*. 1966. Vol. 195. № 8. P. 611–5.
- Henriksson P., Varendh G., Lundstrom NR. Haemostatic defects in cyanotic congenital heart disease // *Br. Heart J.* 1979. Vol. 41. № 1. P. 23–7.
- Colon-Otero G., Gilchrist G.S., Holcomb G.R., Ilstrup D.M., Bowie E.J. Preoperative evaluation of hemostasis in patients with congenital heart disease // *Mayo Clin. Proc.* 1987. Vol. 62. № 5. P. 379–85.
- Чарная М.А. Патогенез нарушений системы гемостаза при кардиохирургических операциях: Автореф. дис. д-ра биол. наук. М, 2007. 42 с.
- Исаева А.М. Причины и характер нарушений тромбоцитарного звена гемостаза у больных оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения. Автореф. канд. биол. наук, М, 2006. 31 с.
- Чарная М.А., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г., Крапивкин И.А. Влияние технических характеристик экстракорпоральных контуров на тромбоцитарное звено гемостаза, систему фибринолиза и развитие гемолиза // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2005. № 3. С. 34–7.
- Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome // *Crit. Care Med.* 2010. Vol. 38. № 2. P. 35–42.
- Petaja J., Peltola K. Venous thrombosis in pediatric cardiac surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1997. Vol. 11. № 7. P. 889–94.
- Guay J., de Moerloose P., Lasne D. Minimizing perioperative blood loss and transfusions in children // *Can. J. Anesth.* 2006. Vol. 53. № 6. P. 59–67.
- Фуражков Д.А., Свалов А.И., Захаров Е.В., Булдакова Т.Л., Левит А.Л., Казанцев К.Б. Методы ультрафильтрации как способ регуляции гидробаланса при коррекции транспозиции магистральных артерий у новорожденных детей // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014. № 3. С. 24–6.
- Gando S., Iba T., Eguchi Y., Ohtomo Y., Okamoto K., Koseki K., Mayumi T., Murata A., Ikeda T., Ishikura H., Ueyama M., Ogura H., Kushimoto S., Saitoh D., Endo S., Shimazaki S. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria // *Crit. Care Med.* 2006. Vol. 34. № 3. P. 625–31.
- Leteurtre S., Martinot A., Duhamel A., Gauvin F., Grandbastien B., Nam T.V., Proulx F., Lacroix J., Leclerc F. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies // *Med. Decis. Making.* 1999. Vol. 19. № 4. P. 399–410.
- Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушенного гемостаза. М.-Тверь: Триада, 2005. 227 с.
- Edwards R.M., Naik-Mathuria B.J., Gay A.N., Olutoye O.O., Teruya J. Parameters of Thromboelastography in Healthy Newborns // *Am. J. Clin. Pathol.* 2008. Vol. 130. P. 99–102.
- Ranucci M., Carlucci C., Isgrò G., Boncilli A., De Benedetti D., De la Torre T., Brozzi S., Frigiola A. Duration of red blood cell storage and outcomes in pediatric cardiac surgery: an association found for pump prime blood // *Crit. Care.* 2009. Vol. 13. № 6. P. R207.
- Соловьев Г.М., Супрунов М.В., Попов Л.В. Кровопотеря и гемостаз в кардиохирургии // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2000. № 1–2. С. 50–52.
- Miller B.E., Guzzetta N.A., Tosone S.R., Levy J.H. Rapid evaluation of coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children using modified thromboelastography // *Anesth. Analg.* 2000. Vol. 90. P. 1324–30.
- Waldén K., Jeppsson A., Nasic S., Backlund E., Karlsson M. Low preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with excessive bleeding after cardiac operations // *Ann. Thorac. Surg.* 2014. Vol. 97. № 4. P. 1199–1206.
- Moganasundram S., Hunt B.J., Sykes K., Holton F., Parmar K., Durward A., Murdoch I.A., Austin C., Anderson D., Tibby S.M. The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children // *Anesth. Analg.* 2010. Vol. 110. № 4. P. 995–1002.
- Orlov D., McCluskey S.A., Selby R., Yip P., Pendergrast J., Karkouti K. Platelet dysfunction as measured by a point-of-care monitor is an independent predictor of high blood loss in cardiac surgery // *Anesth. Analg.* 2014. Vol. 118. № 2. P. 257–63.

Characteristics of hemostasis system and hemorrhagic syndrome in infants with congenital heart disease in operations with cardiopulmonary bypass

Leonov N.P.*, Karas'kov A.M., Strunin O.V., Gorbatykh Yu.N., Karmadonova N.A.

Academician Ye. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Ministry of Health Care of Russian Federation, 15 Rechkunovskaya St., 630055 Novosibirsk, Russian Federation

* Corresponding author. Email: nikoleonov@ya.ru

97 neonates were included in this prospective observational study. While using the exclusion criteria, two groups without demographic differences were formed: the first group included 35 patients with blood loss greater than 10 ml/kg in the first 4 hours postoperatively, the second one consisted of 46 patients who did not have such blood loss. Hemostatic standard tests and thromboelastography were performed before surgery, immediately after surgery and 24 hours after it. As a result, a detailed description of the changes of hemostasis in the perioperative period in newborns with CHD was developed. It was found out that significant postoperative bleeding increases the incidence of coagulopathy, resuscitation after surgery, duration of mechanical ventilation, length of stay at ICU and 30-day mortality. It is confirmed that the main pathogenetic mechanisms of increased bleeding in the first hours after the operation are due to cardiopulmonary bypass coagulopathy, the dynamics and implications of which are documented in our study. Also established are prognostic clinical and laboratory predictors of coagulopathy associated with severe multiple organ failure.

Keywords: newborn; congenital heart disease; hemorrhage; hemostasis; coagulopathy; thromboelastography; multiple organ failure

Received 28 October 2015. Accepted 15 November 2015.