

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МОРОЗОВА

Наталья Яковлевна

КОРРЕКЦИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ И ТРОМБОТИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ
У НОВОРОЖДЕННЫХ (ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И
ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ)

14.01.08 – педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., проф. Дегтярев Д.Н.

Научный консультант:

к.м.н. Виноградова М.А.

Москва 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ (обзор литературы).....	11
1.1.Референсные значения показателей системы гемостаза и факторов свертывания у новорожденных с учетом гестационного возраста....	11
1.2.Особенности системы гемостаза у новорожденных в послеоперационном периоде.....	15
1.3.Эпидемиология нарушений системы гемостаза у новорожденных.....	16
1.4.Факторы риска развития геморрагических и тромботических осложнений у новорожденных.....	17
1.5.Клинические проявления и диагностика геморрагических и тромботических осложнений.....	18
1.6.Особенности профилактики и терапии нарушений системы гемостаза.....	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	24
2.1. Материалы исследования.....	25
2.1.1. Дизайн исследования.....	26
2.2. Методы исследования.....	33
2.3. Статистические методы исследования.....	34
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	35
3.1.Определить частоту развития геморрагических и тромботических осложнений у новорожденных, перенесших хирургическое вмешательство по поводу врожденных пороков развития, в условиях ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России за период с 2010 по 2017гг.....	35

3.2. Оценить состояние системы гемостаза у новорожденных в периперационном периоде.....	46
3.3. Выявить факторы, предрасполагающие к нарушению системы гемостаза у детей с врожденными пороками развития, требующих проведения раннего хирургического вмешательства.....	64
3.4. Обосновать комплекс медицинских мероприятий, направленных на совершенствование профилактики, ранней диагностики и интенсивной терапии геморрагических и тромботических осложнений при хирургических вмешательствах у детей с врожденными пороками развития в неонатальном периоде	78
3.5. Определить эффективность и безопасность отдельных методов коррекции нарушений гемостаза у новорожденных в периперационном периоде.....	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	98
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
ПЕРЕЧЕНЬ ОСНОВНЫХ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ (ТАБЛИЦЫ).....	128
СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ (РИСУНКИ).....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Критические состояния у детей в периоде новорожденности очень часто сопровождаются нарушениями динамического равновесия между коагуляционными и антикоагулянтными факторами системы гемостаза, что создает предпосылки для развития геморрагических и тромботических осложнений [9,27,22,35,86]. Нарушения гемостаза, возникающие в неонатальном периоде, ухудшают общее состояние пациента, нередко являясь причиной летального исхода или тяжелых осложнений [22,28,86,105,120].

При проведении оперативных вмешательств в периоде новорожденности лечебно-профилактические мероприятия направлены в первую очередь на предупреждение повышенной кровоточивости у новорожденных в периоперационном периоде. Вместе с тем известно, что до 25% опасных для жизни осложнений, возникающих в хирургической практике, составляют тромбозы [41,54,63,70,105,107].

При лабораторной оценке состояния гемостаза у новорожденных, требующих проведения раннего оперативного лечения, необходимо учитывать исходное состояние свертывающей системы крови, принимая во внимание гестационный и постнатальный возраст, объем хирургического вмешательства, характер анестезиологического пособия и индивидуальные особенности пациента [3,10,19-21,29,30,35,41,55,56,63,102,152].

Особые трудности представляют раннее прогнозирование и целенаправленное лечение тромботических осложнений у новорожденных, подвергнутых хирургическому вмешательству. Принципы выбора лекарственных препаратов и способы их введения у детей с тромбозами базируются на результатах исследований, выполненных у взрослых пациентов, и не в полной

мере учитывают возрастные особенности образования тромбина и более низкое содержание плазминогена в крови новорожденных. На сегодняшний день не существует общепринятого протокола ведения новорожденных детей с тромботическими и тромбоэмболическими осложнениями [2, 8,32-42,69,74,97, 99, 106-109,119-134,142-149].

Таким образом, высокая частота геморрагических и тромботических осложнений, отсутствие единого подхода к профилактике и лечению при хирургических вмешательствах у новорожденных детей свидетельствуют о необходимости оптимизации тактики ведения указанной категории пациентов.

Цель исследования

Оптимизировать методы профилактики, диагностики и интенсивной терапии геморрагических и тромботических осложнений, возникающих при хирургических вмешательствах у детей в периоде новорожденности

Задачи исследования

1. Определить частоту геморрагических и тромботических осложнений у новорожденных, перенесших хирургическое вмешательство по поводу врожденных пороков развития, в условиях ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России за период с 2010 по 2017гг.
2. Оценить состояние гемостаза у новорожденных в периоперационном периоде
3. Выявить факторы, предрасполагающие к нарушению гемостаза у детей с врожденными пороками развития, требующих проведения раннего хирургического вмешательства
4. Обосновать комплекс медицинских мероприятий, направленных на совершенствование профилактики, ранней диагностики и интенсивной

терапии геморрагических и тромботических осложнений при хирургических вмешательствах у детей с врожденными пороками развития в неонатальном периоде

5. Определить эффективность и безопасность отдельных методов коррекции нарушений гемостаза у новорожденных в периоперационном периоде

Научная новизна

На большой выборке (более 1000 наблюдений) новорожденных детей, перенесших хирургическое вмешательство с целью коррекции врожденного порока развития, изучена структура и частота геморрагических и тромботических осложнений.

Выполнена лабораторная оценка состояния гемостаза у детей с врожденными пороками развития без геморрагических и тромботических осложнений в периоперационном периоде.

Определены антенатальные, интранатальные и периоперационные факторы, предрасполагающие к развитию геморрагических и тромботических осложнений у детей с врожденными пороками развития после хирургической коррекции в неонатальном периоде.

Научно обоснованы подходы к оптимизации методов профилактики, диагностики и интенсивной терапии геморрагических и тромботических осложнений, возникающих при хирургических вмешательствах у детей в неонатальном периоде.

Практическая значимость

На основании анализа факторов, предрасполагающих к нарушению гемостаза, разработана балльная оценка степени риска развития геморрагических и тромботических осложнений у новорожденных детей в периоперационном периоде.

Разработаны и внедрены в клиническую практику следующие протоколы:

- мониторинг состояния системы гемостаза у новорожденных детей, требующих раннего хирургического вмешательства;
- ультразвуковой скрининг новорожденных высокого риска на наличие катетер-ассоциированных тромботических осложнений в постоперационном периоде;
- комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение геморрагических и тромботических осложнений у новорожденных детей в периоперационном периоде.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей с врожденными пороками развития, после проведения хирургической коррекции, с высокой частотой отмечается развитие геморрагических (1,4:10) и тромботических (3,5:100) осложнений. Предпосылками для развития тромбозов являются выраженные нарушения внешнего механизма свертывания крови, снижение естественных антикоагулянтов, увеличение количества тромбоцитов, приводящие к гиперкоагуляции в раннем постоперационном периоде.
2. На основании выявленного сочетания факторов риска (чувствительность 92,1%, специфичность 90%, диагностическая точность 91,2%, AUC=0,958.

95% ДИ: 0,911-1,000) разработана балльная оценка нарушений гемостаза, позволившая прогнозировать низкий (менее 3-х баллов), умеренный (3-6 баллов) и высокий (более 6 баллов) риск геморрагических и тромботических осложнений в периоперационном периоде ($p < 0,00001$)

3. Внедрение комплекса лечебно-профилактических мероприятий, включающих прогнозирование, раннюю диагностику, профилактику и интенсивную терапию нарушений гемостаза при хирургических вмешательствах в неонатальном периоде у детей с ВПР, позволяет уменьшить число геморрагических и тромботических осложнений в постоперационном периоде на 6,9% и снизить летальность на 9,8%

Личный вклад автора

Автором проведен подбор литературных данных по теме диссертации, выбрана цель и задачи исследования, выполнен подбор пациентов с учетом выделенных критериев включения и исключения. Автор лично участвовал в заборе материала на исследование, проведении и интерпретации лабораторных показателей, проведении ультразвукового исследования сердца и сосудов, самостоятельно – в статистической обработке полученных данных. Автором лично осуществлялось оказание помощи детям с врожденными пороками развития, сопровождавшихся нарушениями гемостаза во время предоперационной подготовки, операционной и послеоперационного ведения пациентов, а также написание и публикация результатов.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на IX Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2016), Всероссийском междисциплинарном научно-

практическом конгрессе «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия» (V Михельсоновские чтения, Санкт-Петербург, 2017), X Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2017), XXIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Традиции и новации клинической лабораторной диагностики» (Москва, 2018), 3 Международном форуме антикоагулянтной + антиагрегантной терапии 2018 (ФАКТ plus 2018, Москва), XIII Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2018), прекурсе «Актуальные вопросы неонатальной гематологии и трансфузиологии в интенсивной терапии» и XI Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2018), Первом национальном конгрессе с международным участием «ЛАБРИН 2019» (Москва, 2019), на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе отделения хирургии новорожденных ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Публикации

Результаты исследования изложены в 11 печатных работах, из которых 5 напечатаны в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ: 6 тезисов, 1 обзорная и 4 оригинальных статьи, опубликованных в журналах «Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии», «Акушерство и гинекология», «Неонатология», «Cells».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 134 страницах машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, характеристику материала и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, иллюстрирована рисунками и таблицами. Библиографический указатель включает 152 работы: 37 - на русском языке и 115 - на английском языке.

Глава 1. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ (обзор литературы)

1.1. Референсные значения показателей системы гемостаза и факторов свертывания у новорожденных с учетом гестационного возраста

Образование факторов свертывания крови у плода начинается с первого триместра беременности, с увеличением гестационного возраста интенсивность его возрастает. Важно отметить, что белки свертывающей системы крови не преодолевают маточно-плацентарный барьер [1,2,6,13,114,127]. При количественной оценке факторов свертывания крови, взятой на исследование у плода или новорожденного, необходимо учитывать срок внутриутробного и постнатального развития [1,2,6,13,86,105,114,127].

У новорожденного количество витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) и XI, XII составляет примерно 50% концентрации у взрослых на фоне более низкого содержания ингибиторов свертывания крови: АТIII, протеина С и протеина S [1,2,52-58,81,86,105,127,131]. К моменту рождения концентрация АТIII составляет 55-60% от уровня взрослого и достигает стандартных показателей лишь к 3-6 месяцам [13,86-89,117]. При снижении активности АТIII в плазме ниже 50% возрастает риск патологических тромбозов [25,61,75,87]. К 6-месячному возрасту у доношенных и рожденных преждевременно новорожденных содержание многих компонентов системы свертывания крови соответствует показателям взрослого [1,2,6,13,56,111-114].

Количество тромбоцитов у детей такое же, как у взрослых, но их функциональная активность у новорожденных ниже. При этом важно отметить, что длительность кровотечения у новорожденных короче, чем у взрослых, что связано с высокой концентрацией фактора фон Виллебранда, особенно его высокомолекулярных форм, приводящего к повышенной адгезии тромбоцитов к коллагену [1,2,9,13,25-27,70,114].

Для диагностики и коррекции нарушений гемостаза необходимо знать физиологические особенности показателей системы свертывания крови [4,12,43, 63-66,76,93,109,135,144,151]. Ряд авторов [27,56] отмечают, что низкое соотношение активности АТIII, протеинов С и S к факторам V и VIII, является основной причиной повышенного риска тромбозмболических осложнений у детей первых месяцев жизни.

По данным литературы [1,2,9,13-15,35,103,127] известны значения факторов свертывания у плода и новорожденных с учетом срока гестации (таблице 1).

Таблица 1

Показатели основных факторов свертывания у плода и новорожденного в разные сроки гестационного возраста

Возрастная группа/ факторы свертывания	Плод (20 недель)	Недоношенные новорожденные (25-32 недель)	Недоношенные новорожденные (33-36 недель)	Доношенные новорожденные (37-41 неделя)	Показатели и возраст, когда значения приближены к взрослым
I (мг/дл)	96 (40)	250 (100)	300 (120)	240 (150)	340 (21 день)
II (мг/дл)	0,16 (0,1)	0,32 (0,18)	0,45 (0,26)	0,52 (0,25)	0,97 (45-60 день)
V (мг/дл)	0,7 (0,4)	0,8 (0,43)	0,82 (0,48)	1 (0,54)	1 (1 день)
VII (мг/дл)	0,21 (0,12)	0,37 (0,24)	0,59 (0,34)	0,57 (0,35)	0,9 (21 день)
VIII (мг/дл)	0,5 (0,23)	0,75 (0,4)	0,93 (0,54)	1,5 (0,55)	0,93 (1-2 день)

vWF:Ag (мг/дл)	0,65 (0,4)	1,5 (0,9)	1,66 (1,35)	1,6 (0,84)	1,13 (1 неделя)
IX (мг/дл)	0,1 (0,05)	0,22 (0,17)	0,41 (0,2)	0,35 (0,15)	0,7 (6 месяцев)
X (мг/дл)	0,19 (0,15)	0,38 (0,2)	0,44 (0,21)	0,45 (0,3)	0,55 (6 недель)
XI (мг/дл)	-	0,2 (0,12)	-	0,42 (0,2)	0,52 (6 недель)
XII (мг/дл)	-	0,26 (0,14)	0,33 (0,23)	0,35 (0,16)	0,86 (6 месяцев)
XIII (мг/дл)	≈0,3	0,11-0,4	-	0,61 (0,36)	1 (1 месяц)
АТ III (мг/дл)	0,23 (0,12)	0,35 (0,2)	0,4 (0,25)	0,56 (0,32)	0,82 (3-6 месяцев)
Протеин С (мг/дл)	0,1 (0,06)	0,29 (0,21)	0,38 (0,23)	0,5 (0,3)	0,82 (24 месяца)
Протеин S (мг/дл)	-	-	-	0,24 (0,1)	-

Референсные значения коагуляционных тестов и основных ингибиторов свертывания (таблица 2) в крови детей в зависимости от постнатального возраста широко описаны в литературе [1,2,9,13-15,35,103,127].

Таблица 2

Референсные величины коагуляционных тестов и основных ингибиторов свертывания у здоровых доношенных детей первых 6 месяцев жизни

Тесты	Дни жизни				
	1	5	30	90	180
Фибриноген, г/л	2,83	3,12	2,70	2,43	2,51

	(1,67-3,99)	(1,62-4,62)	(1,62-3,78)	(1,50-3,87)	(1,50-3,79)
Протромбиновое время, с	13,0 (10,1-15,9)	12,4 (10,0-15,3)	11,8 (10,0-14,3)	11,9 (10,0-14,2)	12,3 (10,7-13,9)
АЧТВ, с	42,9 (31,3-54,5)	42,6 (25,4-59,8)	40,4 (32,0-55,2)	37,1 (29,0-50,1)	35,5 (28,1-42,9)
Тромбиновое время, с	23,5 (19,0-28,3)	23,1 (18-29,2)	24,3 (19,4-29,2)	25,1 (20,5-29,7)	25,5 (19,8-31,2)
АТШ, МЕ/мл	0,63 (0,39-0,87)	0,67 (0,41-0,93)	0,78 (0,48-1,08)	0,97 (0,73-1,21)	1,04 (0,84-1,24)
Протеин С, МЕ/мл	0,35 (0,17-0,53)	0,42 (0,20-0,64)	0,43 (0,21-0,65)	0,54 (0,28-0,80)	0,59 (0,37-0,81)
Протеин S, МЕ/мл	0,36 (0,12-0,60)	0,50 (0,22-0,78)	0,63 (0,33-0,93)	0,86 (0,54-1,18)	0,8 (0,55-1,19)
МНО	1,00 (0,53-1,62)	0,89 (0,53-1,48)	0,79 (0,53-1,26)	0,81 (0,53-1,26)	0,88 (0,61-1,17)

Для оценки нарушений гемостаза у детей необходимо учитывать гестационный и постнатальный возраст пациента.

1.2. Особенности системы гемостаза у новорожденных в послеоперационном периоде

Для оценки состояния системы гемостаза новорожденного в периоперационном периоде необходимо учитывать не только физиологические особенности факторов свертывания и естественных антикоагулянтов с учетом гестационного и постнатального возраста пациента, а также принимать во внимание влияние на гемостаз хирургического вмешательства, анестезии и других периоперационных факторов риска [3,10,19,20,30,35,41,63,67,70,71,102,152].

Ограниченное число исследований посвящено изучению системы гемостаза у детей, оперированных в неонатальном периоде [3,10,19,20,30,35,41,63-67, 102,152]. Известно, что в послеоперационном периоде у новорожденных отмечается высокий уровень VIII фактора, тромбоцитопения потребления, дефицит фибронектина, АТIII и повышенное содержание продуктов деградации фибрина [3,10,19,20,30-35,67,102-107,152].

Известно, что в первые часы после проведения хирургического вмешательства в крови приблизительно в два раза возрастает количество тканевого активатора плазминогена, затем в течение 24 часов его уровень возвращается к норме. Со второго часа операции в крови начинает быстро повышаться уровень ИАП-1, затем постепенно снижается в течение дня, а на 7 день отмечается его новый пик. Высокий уровень ИАП-1 угнетает фибринолитическую систему и называется «выключение фибринолиза» [3,10, 19,20,30,35,63,67,102,152]. В периоперационном периоде происходит потребление АТIII, обусловленное включением его в комплекс тромбин-антитромбин III, а так

же уровень АТШ резко снижается при оперативных вмешательствах с большой раневой поверхностью [3,10,19,20,30,35,56,63-67,102,152].

Операции всегда сопровождаются стазом и вазодилатацией, которые обусловлены действием различных анестетиков [3,10,19-21,30,35,102,152]. Общие анестетики вызывают более выраженный системный венозный стаз по сравнению с местными, используемыми для эпидуральной анестезии. Так же при использовании общей анестезией происходит повышение уровня ИАП-1 в первые 24 часа после оперативного вмешательства, что увеличивает риск тромботических осложнений в послеоперационном периоде [3,10,19,20,30,35,67,102,152].

Большинство авторов [3,10,19,20,30,35,63,102,152] отмечают необходимость выделения пациентов с высоким риском нарушений гемостаза, так как традиционные тесты (ПТВ, АЧТВ и количество тромбоцитов), выполненные до операции, не отражают происходящих изменений во время оперативного вмешательства.

Нарушения гемостаза, возникающие в периоперационном периоде, зависят от многих факторов: от характера патологии, объема и травматичности оперативного вмешательства, от органоспецифических параметров, от индивидуальных особенностей пациента, анестезиологического пособия и т.д. [3, 10,19-21,30,35,41,63,102,152].

1.3. Эпидемиология нарушений системы гемостаза у новорожденных

Частота неонатального тромбоза, по результатам зарубежных публикаций [25,110,113,125], составляет от 0,7 до 5,1 на 100 000 рождений, а на каждые 10 000 поступлений в отделение интенсивной терапии новорожденных приходится 24 случая тромботического осложнения. Общая летальность при развитии тромбозов в неонатальном периоде составляет 9-18% [25,110,113,125].

Средняя частота встречаемости тромботических осложнений у детей после 6 месяцев колеблется от 0,7 до 1,9 на 100 000 в год [9]. В неонатальном периоде диагностируются около половины всех случаев церебральных тромбозов (от 41 до 61,2%) [33]. Смертность при развитии тромбоза венозного синуса составляет около 10%, а у 25-50% реконвалесцентов сохраняется неврологическая симптоматика [2]. По данным зарубежной литературы [45,120,127], частота неонатальных тромбозов и тромбоэмболических осложнений продолжает расти.

Геморрагические расстройства у новорожденных широко описаны в литературе [2,6,9,13,14,22,35, 92,127] и представлены геморрагической болезнью (27,7%), ДВС-синдромом (27,1%), тромбоцитопенией (9%), желудочно-кишечными кровотечениями (13,5%) [14,92]. Нарушения свертывания крови у новорожденных могут быть промежуточным звеном патогенеза многих тяжелых заболеваний, утяжеляя их течение и исходы, а так же делая неэффективной основную патогенетическую терапию.

Ранняя диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза определяет эффективность проводимого лечения и выхаживания новорожденных.

1.4. Факторы риска развития геморрагических и тромботических осложнений у новорожденных

Факторами риска со стороны матери во время беременности являются предлежание и отслойка плаценты, преэклампсия и эклампсия, плацентарная хориоангиома и др. [1,12,43-47,72,87,88,100,116-118,123,126,150,151]. По результатам других наблюдений [5,16, 31,39, 49-51,61-68,77,80-85,91,96-98, 108,126,129,133,137,138,141] были выделены материнские факторы риска: сахарный диабет, синдром антифосфолипидных антител, инфекционные заболевания, отслойка плаценты, плацентарная недостаточность, тромбофилии, артериальная гипертензия, преэклампсия, эклампсия, дислипидемия, кесарево

сечение, преждевременное излитие околоплодных вод, хронический хориоамнионит, фетальная тромботическая васкулопатия.

Среди врожденных и перинатальных факторов риска нарушений гемостаза можно выделить: гестационный возраст, полицитемия, диабетическая фетопатия, ИВЛ, сепсис, злокачественные опухоли, операции, ВПС, тромбофилии (дефицит АТIII, протеина С, протеина S, мутация фактора V и фактора II, повышение гомоцистеина и липопротеина), наличие ЦВК, недоношенность, сложные операции, аритмии, обезвоживание, опухоли, инфекции (менингит, абсцесс, пневмония, остеомиелит, гематогенная грибковая инфекция, пиелонефрит) и НЭК [5,16,31,37,39,49-51,67,77,80,85,138,139,146,148].

Отмечено преобладание тромботических осложнений у мальчиков по сравнению с девочками. Оценка по Апгар достоверных различий не получила, как фактор риска нарушений гемостаза [126]. Описаны и другие факторы риска тромботических осложнений у новорожденных: гипоксия и ацидоз, гемолитическая болезнь новорожденных [136].

С большой вероятностью тромботические осложнения у новорожденных могут развиваться при сочетании нескольких факторов риска нарушений в системе гемостаза.

1.5. Клинические проявления и диагностика геморрагических и тромботических осложнений

Клиническими проявлениями тромботических осложнений является припухлость, ощущение тяжести и болезненности, умеренное повышение температуры тела, цианоз и похолодание конечности ниже места тромбоза, а для артериального тромбоза наиболее характерно такое осложнение, как некроз [2]. Тромбоз венозного синуса может проявляться головной болью, тошнотой, апатией у детей старшего возраста, а у новорожденных часто появляются

судороги, напряжение родничка, расширение кожных вен головы и отечность век [2,130,140].

Достоверным методом диагностики венозных (83%) и артериальных тромбозов (86%) является ультразвуковая доплерометрия, для интракардиальных тромбозов (100%) – ЭхоКГ, а так же применяется КТ для артериальных (22%) и МРТ - для венозных тромбозов (10%) [2,7,11,26,34,57-60,141]. По мнению авторов [2,7,11, 26,34], ультразвуковой мониторинг следует регулярно проводить у всех новорожденных с наличием ЦВК даже при отсутствии симптомов тромбоэмболии, особенно при присоединении дополнительных факторов риска. Цветное доплеровское картирование служит в качестве неинвазивной диагностики и контроля эффективности лечения у новорожденных.

Предоперационное исследование системы гемостаза у взрослых [24] основывается на обследовании, включающем определение факторов риска кровотечения или тромбоза, выбор атравматического метода анестезии, продолжительности операции, использования атравматичной хирургической техники, выполнение операции самым опытным хирургом и послеоперационный мониторинг кровотечения или клинических проявлений тромбоза. Пациенты с неотягощенным гемостазиологическим анамнезом и без сопутствующей патологии не требуют подробной лабораторной диагностики системы гемостаза.

Уровень D-димера, который указывает на степень активации фибринолиза, значительно увеличивается у новорожденных, отражающий активацию системы свертывания крови во время родов [40,73,78]. В когорте здоровых доношенных новорожденных было выявлено [40,73,78], что в первые трое суток жизни D-димер почти в восемь раз превышает показатели взрослых, что свидетельствует о том, что D-димер не может выступать в качестве маркера гиперкоагуляции у новорожденных.

Тест тромбодинамики – новый глобальный тест для диагностики нарушений системы плазменного гемостаза, выявления рисков кровотечений и

тромбообразования [23,36]. В исследованиях [17,23,94,128] было показано, что он обладает большей чувствительностью к гиперкоагуляции по сравнению с традиционными показателями коагулограммы и тромбоэластографии у взрослых после оперативного вмешательства. Тромбодинамика – метод качественной и количественной оценки коагуляционного состояния плазмы путем регистрации и анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в гетерогенной *in vitro* системе без перемешивания. В основе этого метода лежит представление о том, что свертывание крови в живом организме активируется локально на месте повреждения кровеносного сосуда в присутствии тканевого фактора [17,23,36,94,128]. Образцы плазмы крови помещаются в каналы измерительной кюветы, в которую вводится вставка-активатор с покрытием, содержащим липиды и белок тканевой фактор. При соприкосновении плазмы крови с тканевым фактором запускается процесс свертывания, и от торца вставки-активатора начинается рост фибринового сгустка, который фиксируется прибором в режиме последовательной фотосъемки в течение 30 минут. Так же тест тромбодинамики регистрирует появление спонтанных сгустков в плазме крови, что объясняется наличием в плазме активных факторов свертывания, микровезикул, следов тканевого фактора (рисунок 1).

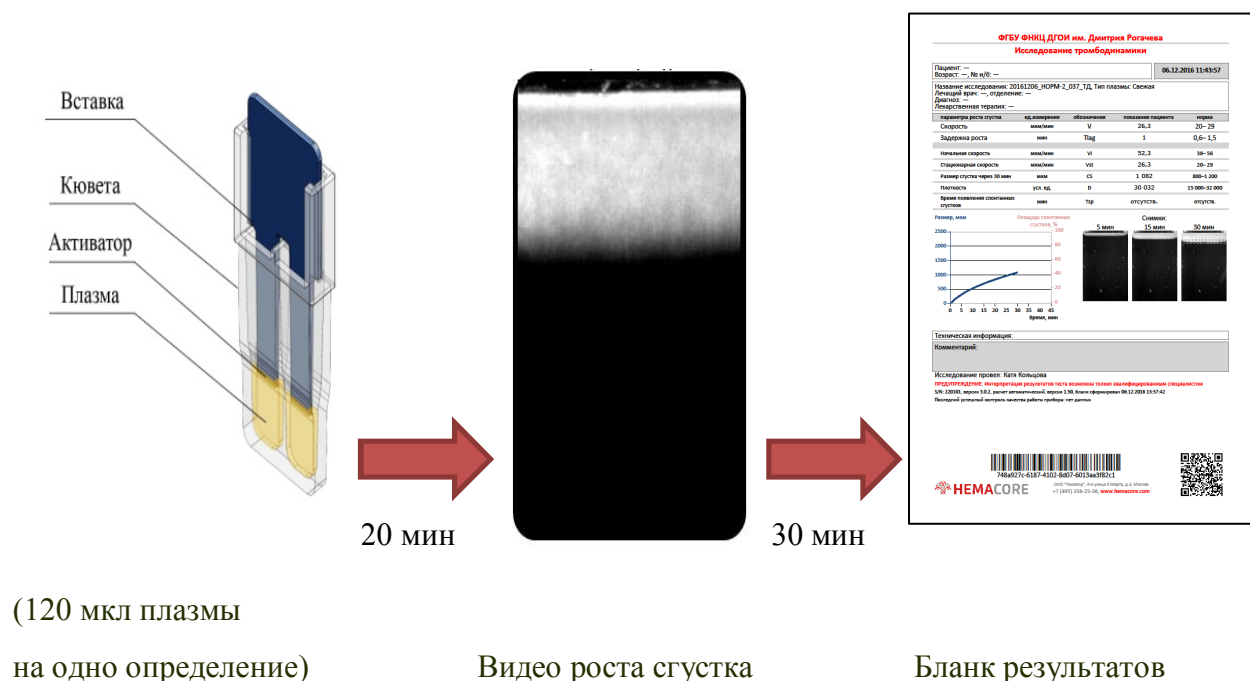


Рисунок 1. Методика теста тромбодинамики

На основании полученных результатов программное обеспечение регистратора тромбодинамики вычисляет зависимость размера сгустка от времени [36].

Основные параметры тромбодинамики:

1. Tlag (мин.) Лаг-тайм – время задержки начала образования сгустка после контакта со вставкой-активатором;
2. V (мкм/мин) - скорость роста сгустка – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15-25 минут после начала роста;
3. Tsp (мин.) - время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующем со вставкой-активатором.

Дополнительные параметры тромбодинамики:

1. Vi (мкм/мин.) - начальная скорость роста сгустка – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 2-6 минут после начала роста сгустка;
2. Vst (мкм/мин) - стационарная скорость роста сгустка – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15-25 минут после начала роста сгустка;
3. CS (мкм) - размер фибринового сгустка через 30 минут после контакта со вставкой-активатором;
4. D (y.e.) - плотность сгустка.

1.6. Особенности терапии и профилактики нарушений системы гемостаза

Основным препаратом антитромботической терапии и профилактики на сегодняшний день остается гепарин. НФГ показаны, когда необходимо быстро

вызвать гипокоагуляцию крови и купировать образование тромба, устранить опасную для жизни эмболию сосудов. Важно отметить, что НМГ обладают большей антиХа-активностью по сравнению с обычными гепаринами, что свидетельствует о большем антитромботическом эффекте и менее выраженном антикоагулянтном и геморрагическом действии [2,4,8,42,52,69,74, 90,97,106,115, 117,124,132,143,147].

Выбор антикоагулянтных препаратов, а так же схемы их введения у детей разработаны по результатам исследований, выполненных у взрослых пациентов. Следует помнить, что эффекты НФГ у новорожденных менее выражены, в связи с незрелостью у них системы гемостаза и более низким содержанием АТ III.

Авторы Rosa Diaz, Brady S. Moffett, Pharm D. et al. [64], по результатам проведенного исследования, выявили, что уровень АТ III 61% является оптимальным для достижения антикоагулянтного эффекта НФГ в дозе 26 Ед/кг/ч. Другие авторы [2,25,101,145] указывают на минимальную оптимальную дозу НФГ в возрасте до 1 года – 28 Ед/кг/ч. Копылова К.А. и др. [18] приводят пример благоприятного исхода тромбоза правого предсердия на фоне терапии НФГ (Гепарин) в дозе 10-50 Ед/кг/сут. Таким образом, на сегодняшний день отсутствует единая точка зрения по лечению новорожденных с тромботическими осложнениями. Исследования, в которых сравнивали бы эффективность различных антикоагулянтных препаратов у новорожденных, отсутствуют.

Одинаковая доза антикоагулянтного препарата у разных детей или при изменении соматического состояния может вызывать избыточный, ожидаемый или недостаточный эффект [25]. На фоне проводимой антикоагулянтной терапии необходимо проводить мониторинг эффективности для подбора терапевтической дозы препарата, а так же для предупреждения геморрагических осложнений, которые могут стать причиной летального исхода. Частота массивных кровотечений при лечении неонатальных тромбозов составляет 2% для гепариновых антикоагулянтов и 15% для тромболитических агентов [25,104,121]. Доза НФГ считается оптимальной при увеличении АЧТВ в 2-2,5 раза по

сравнению с верхней границей нормы этого показателя или достижение антиХа-активности 0,4 — 0,8 антиХа МЕ/мл [2,25,64,145]. Эффективность НМГ рекомендовано контролировать через 3-4 часа после третьей-четвертой инъекции НМГ по уровню анти-Ха активности с целевыми значениями гипокоагуляции 0,5 — 1,0 антиХа МЕ/мл [2,25,64,145]. Важно отметить, что по результатам проведенных исследований у взрослых [17,23,36,94,128], тест тромбодинамики обладает высокой чувствительностью как к гипо-, так и к гиперкоагуляционным состояниям и является эффективным для контроля проводимой антикоагулянтной терапии, так как анализирует не концентрацию, а эффективность антикоагулянтного действия.

С целью профилактики тромботических осложнений после хирургического лечения необходимо проводить антикоагулянтную терапию в оптимальные сроки: первые 6 часов после операции [2,41,63].

Рекомендованная длительность лечения венозных тромбозов у детей составляет от 6 недель до 6 месяцев [28, 94,101,105,106].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научное исследование было выполнено на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва отдела неонатологии и педиатрии. Новорожденные с врожденными пороками развития, включенные в исследование, находились в отделении хирургии новорожденных. Решение о необходимости и сроках проведения хирургической коррекции врожденного порока развития принималось индивидуально после получения результатов обследования. Большинству пациентов врожденный порок развития был установлен внутриутробно и по решению пренатального консилиума родоразрешение проводилось на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации с последующим обследованием и лечением в отделении хирургии новорожденных, а также с совместным участием детских хирургов и врачей-анестезиологов-реаниматологов. Некоторые пациенты поступали в отделение после постановки диагноза врожденного порока развития на базе консультативной поликлиники, сразу после рождения или в раннем неонатальном периоде, а также при развитии острой хирургической патологии в других отделениях ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, требующие проведения экстренного хирургического лечения.

Спектр хирургической патологии отделения хирургии новорожденных включает новообразования (тератома, лимфангиома, гемангиома, киста яичника, киста селезенки, киста надпочечника, киста печени, опухоль забрюшинного пространства - нейробластома, нефробластома, доброкачественная опухоль кожи и легкого); врожденные пороки и заболевания мочеполовой системы (мегауретер, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидронефроз, клапан задней уретры, кистозная дисплазия почек, удвоение почки, гипоплазия почки, агенезия почки,

экстрофия мочевого пузыря, экстрофия клоаки, стеноз мочеточника и уретры, гидрокольпос, фимоз, перекут и некроз яичка); врожденные пороки и заболевания органов желудочно-кишечного тракта (гастрошизис, эмбриональная грыжа, ущемленная паховая и пупочная грыжа, некроз кишечника и перфорация полого органа, а также рубцовая стриктура кишечника, как следствие НЭК, врожденная диафрагмальная грыжа, атрезия и стеноз пищевода, параэзофагальная грыжа, релаксация купола диафрагмы, врожденный пилоростеноз, атрезия пилорического отдела желудка, атрезия 12-перстной кишки, атрезия тонкой и толстой кишки, атрезия прямой кишки и ануса, синдром Ледда, болезнь Гиршпрунга, полный свищ пупка, агенезия желчного пузыря, незаращенный желточный проток, удвоение желудочно-кишечного тракта, киста брюшины, холедоха и печени, спаечная кишечная непроходимость, хилоперитонеум, муковисцидоз, мекониальный илеус, внутриутробный перитонит); пороки развития легких (киста легкого, секвестр и аденоматоз легкого, бронхогенная киста средостения); ВПС (коарктация аорты, перерыв дуги аорты, ТМА, клипирование ОАП). Новорожденным с ВПС, требующим проведения экстренной кардиохирургической коррекции и являющимися нетранспортабельными на момент осмотра, операция была выполнена на базе отделения хирургии новорожденных.

2.1. Материалы исследования

В нашем исследовании были проанализированы ретроспективно истории болезни с 2010 по 2015гг. и исследованы проспективно пациенты с 2016 по 2017гг. с врожденными пороками развития в возрасте до 28 суток жизни, поступившие в отделение хирургии новорожденных и потребовавшие проведения хирургического лечения. Ретроспективно был проанализирован соматический и акушерско-гинекологический анамнез матери, течение беременности и родов, особенности раннего неонатального периода, наследственный анамнез,

особенности хирургического лечения, а также факторы, оказывающие влияние на эффективность проводимого лечения геморрагических и тромботических осложнений. Выделены врожденные пороки развития, наиболее часто сопровождавшиеся нарушениями гемостаза.

2.1.1. Дизайн исследования

Для решения задачи 1

Нами был выполнен анализ 1705 историй болезни пациентов за 2010-2017 гг. на базе отделения хирургии новорожденных ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, поступивших с подозрением на наличие врожденных пороков развития. В исследование включены 1039 пациентов, потребовавших проведения оперативного вмешательства.

Критерии включения: дети, потребовавшие проведения хирургической коррекции в первые 28 дней жизни

Критерии исключения: новорожденные дети, потребовавшие проведения хирургической коррекции после 28 дней жизни

Конечная точка исследования: определить процент развития геморрагических и тромботических осложнений у новорожденных после хирургического вмешательства.

Для решения задачи 2

Для оценки состояния системы гемостаза у новорожденных в периоперационном периоде на базе отделения хирургии новорожденных была набрана проспективно группа пациентов с ВПР ($n_1=32$) и контрольная группа ($n_2=35$).

Критерии включения для контрольной группы ($n_2=35$): дети с ВПР, не потребовавшими проведения хирургического вмешательства и не сопровождавшихся нарушениями гемостаза (мегауретер, мультикистоз почки, гидронефроз, удвоение почки, пиелозктазия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс), и с ВПР, не подтвержденными постнатально, поступившие в отделение хирургии новорожденных с сентября по декабрь 2015г.

Критерии исключения для контрольной группы ($n_2=35$): новорожденные дети со сроком гестации < 36 недель.

Общая характеристика контрольной группы пациентов ($n_2=35$): Ме (сутки жизни) = 4 (3,0 – 5,0), Ме (вес при рождении) = 3430 (2800-4162), Ме (по шкале Апгар на 1 минуте) = 8 (4-8), Ме (по шкале Апгар на 5 минуте) = 9 (6-9), Ме (гестационный возраст при рождении) = 39 (37-40), тяжесть состояния (ASA II). Пациенты из контрольной группы не нуждались в проведении респираторной поддержки, не требовали проведения реанимационных мероприятий в родильном зале.

Контрольной проспективной группе пациентов ($n_2=35$) проводился забор крови в первые 10 суток жизни, исключая первые сутки жизни, с последующей оценкой показателей системы гемостаза (фибриноген, АТIII, протеин С, АЧТВ, МНО, D-димер, протромбин по Квику, протромбиновое время, ТЭГ: (r+k), (Ma), (ИТП); теста тромбодинамики: скорость роста сгустка (V), задержка роста сгустка (Tlag), начальная скорость роста сгустка (Vi), стационарная скорость роста сгустка (Vs), размер сгустка через 30 минут, плотность), количества тромбоцитов.

Критерии включения для проспективной группы ($n_1=32$): дети с врожденными пороками развития, потребовавшие проведения хирургической коррекции с сентября по декабрь 2015г.

Критерии исключения для контрольной группы ($n_1=32$): новорожденные дети со сроком гестации < 36 недель и пациенты, потребовавшие проведения оперативного лечения в первые 24 часа после рождения.

Таким образом, проспективную группу составили пациенты ($n_1=32$) без клинико-диагностических нарушений гемостаза со спектром ВПР: ВДГ – 14/32 (43,7%), секвестр/аденоматоз легкого – 9/32 (28,1%), тератома крестцово-копчиковой области – 2/32 (6,3%), атрезия пищевода – 3/32 (9,4%), лимфангиома – 1/32 (3,1%), ВПР ЖКТ (атрезия 12-перстной кишки, синдром Ледда) – 3/32 (9,4%) (рисунок 2).

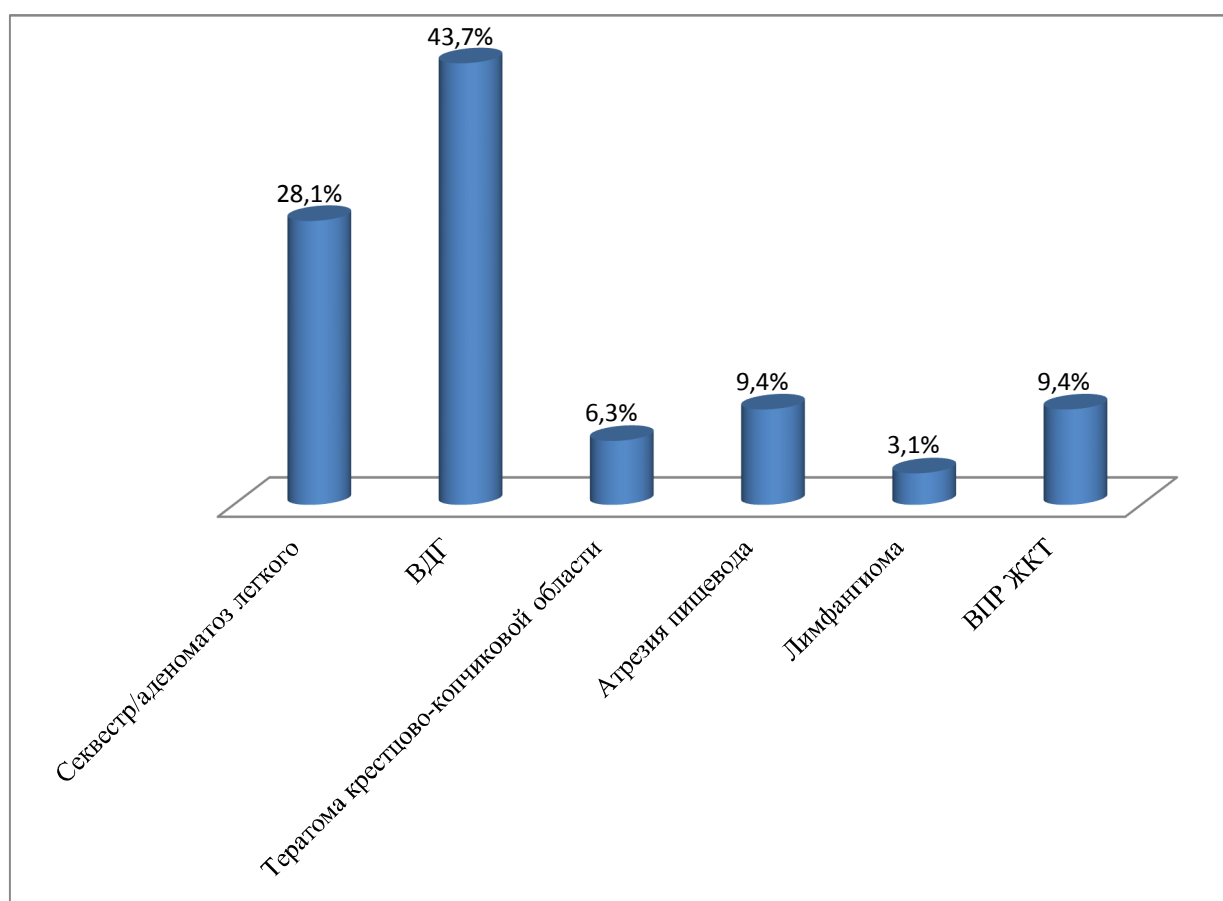


Рисунок 2. Процентное распределение пациентов с врожденными пороками развития без нарушений гемостаза у проспективной группы пациентов ($n_1=32$)

Общая характеристика проспективной группы пациентов ($n_1=32$): Ме (сутки жизни на момент первого забора крови) = 7,0 (3,0 – 10,0), Ме (вес при рождении) = 3437 (1750 - 4300), Ме (по Апгар на 1 минуте) = 7 (4-8), Ме (по Апгар на 5 минуте) = 8 (6-9), Ме (гестационный возраст при рождении) = 39 (37-41), тяжесть состояния (ASA III-IV). Общая характеристика операций, выполненных проспективной группе пациентов ($n_1=32$): 30/32 (93,8%) оперативных вмешательств были выполнены эндоскопическим методом; 10/32 (31,3%) операций были продолжительностью более 2-х часов (9/30 выполнены лапароскопическим доступом и 1/2 выполнена лапаротомическим доступом). Проведения реанимационных мероприятий в родильном зале потребовали 17/32 (53,1%). В набранной проспективной группе ($n_1=32$) летальных исходов не было зарегистрировано.

Забор крови у проспективной группы новорожденных ($n_1=32$) с последующей оценкой показателей системы гемостаза (фибриноген, АТIII, протеин С, АЧТВ, МНО, D-димер, протромбин по Квику, протромбиновое время, ТЭГ: (r+k), (Ma), (ИТП); теста тромбодинамики: скорость роста сгустка (V), задержка роста сгустка (Tlag), начальная скорость роста сгустка (Vi), стационарная скорость роста сгустка (Vs), размер сгустка через 30 минут, плотность), количества тромбоцитов проводился в четырех точках: до операции на фоне отмены профилактической дозы НФГ (1 точка); после операции через 2-4 часов до назначения профилактической дозы НФГ (2 точка); на 2-4 послеоперационные сутки на фоне профилактического введения НФГ в дозе 50 Ед/кг/сут (3 точка); на 5-7 послеоперационные сутки на фоне профилактического введения НФГ в дозе 100 Ед/кг/сут. (4 точка).

Конечная точка исследования: оценка состояния системы гемостаза в периоперационном периоде

Для решения задачи 3

На базе отделения хирургии новорожденных ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России за 2010-2017гг. у новорожденных с ВПР были выделены факторы риска, предрасполагающие к нарушению системы гемостаза, которые были разделены на дооперационные, включающие факторы риска со стороны матери; врожденные и перинатальные; интраоперационные и послеоперационные.

Для определения наиболее значимых дооперационных факторов риска, предрасполагающих к нарушению гемостаза у новорожденных с ВПР, были взяты две группы пациентов: с нарушениями системы гемостаза ($n_1=38$) и контрольная группа пациентов без нарушений гемостаза ($n_2=40$).

Общая характеристика пациентов с нарушениями системы гемостаза ($n_1=38$): Ме (вес при рождении) = 3023 (1100 - 4230), Ме (по Апгар на 1 минуте) = 6 (2 - 8), Ме (по Апгар на 5 минуте) = 7 (4 - 9), Ме (гестационный возраст при рождении) = 38 (31 - 40), тяжесть состояния (ASA IV-V), 27/38 (71,1%) новорожденных потребовали проведения реанимационных мероприятий в родильном зале, 24/38 (63,2%) новорожденным в родильном зале потребовалось проведение респираторной терапии.

Общая характеристика контрольной группы новорожденных ($n_2=40$): ретроспективно (2015г) были выбраны новорожденные с аналогичными ВПР, однородные по Ме (вес при рождении) = 3233 (1900 - 3955), Ме (по Апгар на 1 минуте) = 7 (3 - 8), Ме (по Апгар на 5 минуте) = 8 (6 - 9), Ме (гестационный возраст при рождении) = 38 (34 - 39), тяжесть состояния (ASA III-IV), 14/40 (35%) новорожденных потребовали проведения реанимационных мероприятий в родильном зале, 21/40 (52,5%) новорожденным в родильном зале потребовалось проведение респираторной терапии. Контрольная группа отличалась отсутствием как тромботических, так и геморрагических нарушений системы гемостаза.

Интраоперационные факторы риска были выделены у 36 новорожденных с ВПР, у которых были зарегистрированы нарушения системы гемостаза в интраоперационном и послеоперационном периоде, за исключением пациентов, не потребовавших проведения оперативного вмешательства ($n_1=36$) и контрольная группа пациентов ($n_2=40$), описанная выше.

Общая характеристика пациентов с нарушениями в системе гемостаза ($n_1=36$): Ме (вес при рождении) = 3035 (1100 - 3900), Ме (по Апгар на 1 минуте) = 6 (2 - 8), Ме (по Апгар на 5 минуте) = 7 (5 - 9), Ме (гестационный возраст при рождении) = 38 (31 - 38), тяжесть состояния (ASA IV-V), 25/36 (69,4%) новорожденных потребовали проведения реанимационных мероприятий в родильном зале, 22/36 (61,1%) новорожденным в родильном зале потребовалось проведение респираторной терапии.

Послеоперационные факторы риска были выделены у 36 новорожденных с ВПР, у которых были зарегистрированы нарушения системы гемостаза в интраоперационном и послеоперационном периоде, за исключением пациентов, не потребовавших проведения оперативного вмешательства и контрольной группы пациентов, характеристика которой была описана выше.

Общая характеристика пациентов с нарушениями системы гемостаза, не включая пациентов без оперативного вмешательства ($n_1=36$): Ме (вес при рождении) = 3078 (1100 - 3870), Ме (по Апгар на 1 минуте) = 6 (2 - 8), Ме (по Апгар на 5 минуте) = 7 (5 - 9), Ме (гестационный возраст при рождении) = 38 (31 - 38), тяжесть состояния (ASA IV-V), 25/36 (69,4%) новорожденных потребовали проведения реанимационных мероприятий в родильном зале, 22/36 (61,1%) новорожденным в родильном зале потребовалось проведение респираторной терапии.

Для получения общих факторов риска, предрасполагающих к нарушению в системе гемостаза у детей с ВПР, требующих проведения раннего хирургического вмешательства, была выполнена статистическая обработка выделенных

дооперационных факторов риска, включающих факторы риска со стороны матери, врожденные, перинатальные, интраоперационные и послеоперационные факторы риска.

Конечная точка исследования: выделение факторов риска нарушений системы гемостаза у детей в периоперационном периоде.

Для решения задачи 4

На проспективной выборке пациентов (n=275) разработана и внедрена новая тактика ведения детей в периоперационном периоде

Критерии включения: пациентов, прооперированных за период с января 2016г. по декабрь 2017г., потребовавшие проведения хирургической коррекции в первые 28 дней жизни

Критерии исключения:

- новорожденные дети, потребовавшие проведения хирургической коррекции после 28 дней жизни;
- новорожденные дети со сроком гестации < 36 недель.

Конечная точка исследования: создать комплекс лечебно-профилактических мероприятий с целью коррекции геморрагических и тромботических осложнений у детей с ВПР в периоперационном периоде.

Для решения задачи 5

Для оценки клинической эффективности общепринятых способов профилактики и интенсивной терапии геморрагических и тромботических осложнений у новорожденных с ВПР в послеоперационном периоде на базе отделения хирургии новорожденных было набрано две группы пациентов: ретроспективная (n₁=264), включающая пациентов, прооперированных за период с января 2014г. по декабрь 2015г., и проспективная (n₂=275), включающая пациентов, прооперированных за период с января 2016г. по декабрь 2017г.

Конечная точка исследования: оценить клинической эффективности общепринятых способов профилактики и интенсивной терапии геморрагических и тромботических осложнений у новорожденных с ВПР в послеоперационном периоде.

2.2. Методы исследования

У законных представителей проспективной группы новорожденных были взяты информированные согласия на участие в исследовании. Новорожденным с ВПР, потребовавшим проведения хирургического лечения, было выполнено исследование: оценка системы гемостаза (концентрация фибриногена, АЧТВ, протромбин по Квику (%), протромбиновое время, уровень D-димера, активности Антитромбин III и Протеин C), проведенное на автоматическом коагулометре Sysmex CA-1500 (Sysmex Corporation, Япония) с использованием реагентов Pathromtin®SL, Thromborel®S и INNOVANCE®D-Dimer, Berichrom®Antithrombin, Berichrom®Protein C (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия); тромбоэластометрии на приборе ROTEM (модуль – NATEM); тромбодинамики на диагностической лабораторной системе «Регистратор Тромбодинамики Т-2» (ООО Гемакор, Россия); количества тромбоцитов и биохимический анализ крови, оценка газового состава крови и КОС. Обследование на наличие наследственных тромбофилических мутаций новорожденных с тромботическими осложнениями. Всем новорожденным проводились инструментальные методы исследования (оценка показателей гемодинамики, респираторной терапии до операции, интраоперационно и в послеоперационном периоде). В раннем послеоперационном периоде проводился ультразвуковой скрининг с целью исключения тромботических осложнений на аппарате экспертного класса SIEMENS ACUSON S2000 в В-режиме и режиме ЦДК, линейными датчиками с частотой 7-14 МГц и 16-20 МГц. С целью подтверждения тромбоза синусов головного мозга проводилось МРТ.

2.3. Статистические методы исследования

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2010, IBM SPSS Statistics 22. С помощью вариационной статистики были посчитаны: среднее значение, среднее квадратичное отклонение, медиана, интерквартильный размах, средняя квадратическая ошибка. Степени достоверности отличия между двумя непрерывными переменными определены с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, непараметрического U-критерий Манна-Уитни, для двух и более сравниваемых групп был использован критерий хи-квадрат Пирсона и определены р-значения. Поиск наиболее достоверных дооперационных, интраоперационных и послеоперационных факторов риска был определен с помощью логистического регрессионного анализа с написанием уравнения логистической регрессии, построения ROC-кривой, площадью под кривой - AUC, подсчета доверительного интервала, чувствительности, специфичности, диагностической точности. С целью графического представления распределения непрерывных данных позателей оценки гемостаза в до- и послеоперационном периоде в сравнении с контрольной группой была использована ящичковая диаграмма Тьюки, где средние 50% наблюдений обозначены прямоугольником, а вертикальные линии выше и ниже представляют остальную часть диапазона данных, медиана изображена в виде горизонтальной линии.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Определить частоту развития геморрагических и тромботических осложнений у новорожденных, перенесших хирургическое вмешательство по поводу врожденных пороков развития, в условиях ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России за период с 2010 по 2017гг.

Из 1705 пациентов, поступивших с подозрением на наличие врожденных пороков развития, 1039 (60,9%) потребовалось проведения раннего оперативного лечения; 166/1039 (16%) прооперированных пациентов были рождены раньше запланированного срока гестации. Всего нарушение гемостаза было отмечено у 180/1039 (17,3%) детей, потребовавших проведения оперативного лечения, из них 133/180 (73,9%) доношенных и 47/180 (26,1%) недоношенных новорожденных. Геморрагические осложнения – 144/1039 (13,9%); тромботические осложнения – 12/1039 (1,2%), тромботические осложнения в сочетании с геморрагическими - 24/1039 (2,3%) (рисунок 3).

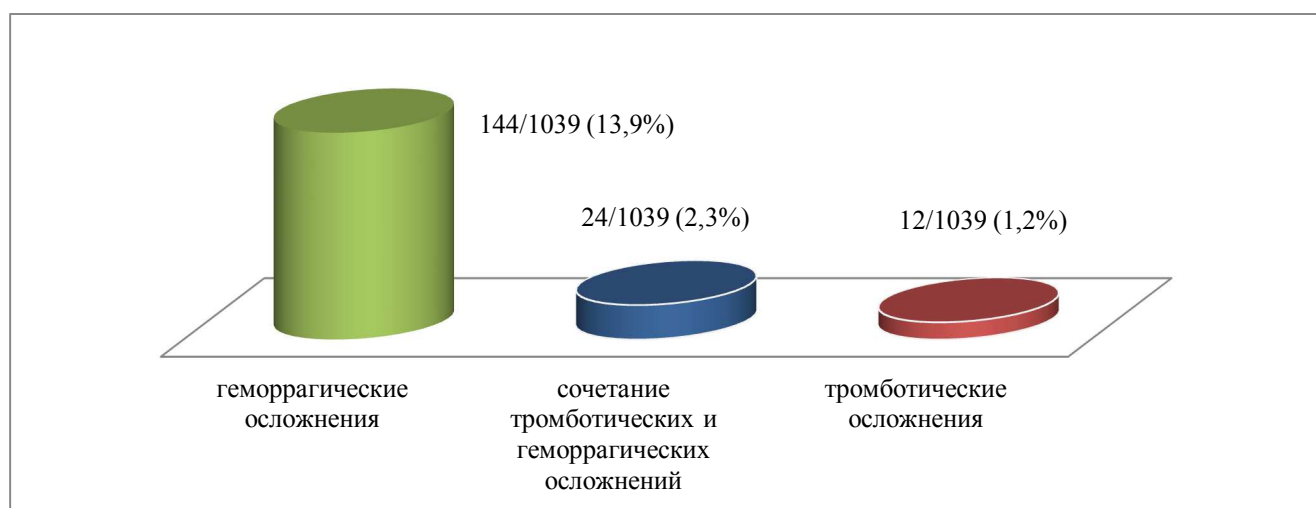


Рисунок 3. Частота нарушений системы гемостаза у новорожденных в послеоперационном периоде за 2010-2017гг.

Важно отметить, что большая часть нарушений системы гемостаза наблюдалась в послеоперационном периоде: 122/180 (67,8%). 93/180 (51,7%) нарушений системы гемостаза были отмечены в первые 72 часа послеоперационного периода.

Спектр геморрагических осложнений у доношенных и недоношенных новорожденных представлен на рисунке 4 (легочное кровотечение - 97/144 (67,4%), внутричерепные кровоизлияния – 71/144 (49,3%), ДВС – 68/144 (47,2%), интраоперационное кровотечение с кровопотерей 25-30% и более ОЦК – 47/144 (32,6%), кожно-геморрагический синдром – 31/144 (21,5%), желудочное/желудочно-кишечное кровотечение – 26/144 (18,1%).

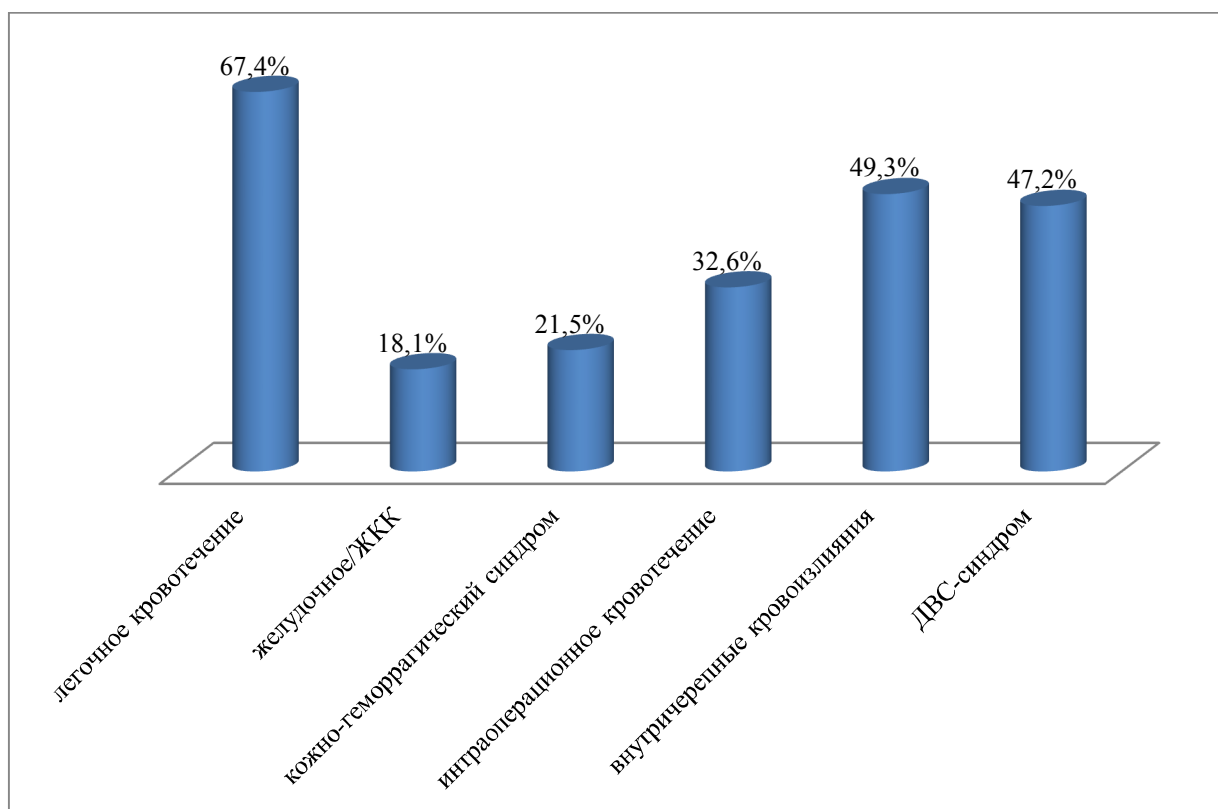


Рисунок 4. Спектр геморрагических осложнений у новорожденных в послеоперационном периоде за 2010-2017гг.

Геморрагические осложнения были отмечены у 47/144 (32,6%) недоношенных новорожденных.

Анализ распределения геморрагических осложнений у доношенных и недоношенных детей статистически значимых различий не выявил. Наиболее частым осложнением как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных, является легочное кровотечение: 72/133 (54,1%) и 25/47 (53,2%) соответственно. Наиболее частыми геморрагическими осложнениями у недоношенных, по сравнению с доношенными новорожденными, являются внутричерепные кровоизлияния (22/47 (46,8%) и 49/133 (36,8%) соответственно) и ДВС-синдром (21/47 (44,7%) и 47/133 (35,3%) соответственно). Статистически незначимо преобладают у недоношенных, по сравнению с доношенными новорожденными, интраоперационные кровотечения (15/47 (31,9%) и 32/133 (24,1%) соответственно) и желудочные/желудочно-кишечные кровотечения (9/47 (19,2%) и 17/133 (12,8%) соответственно). Кожно-геморрагический синдром встречается в примерно одинаковом процентном соотношении, как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных: 22/133 (16,5%) и 9/47 (19,2%) соответственно (рисунок 5).

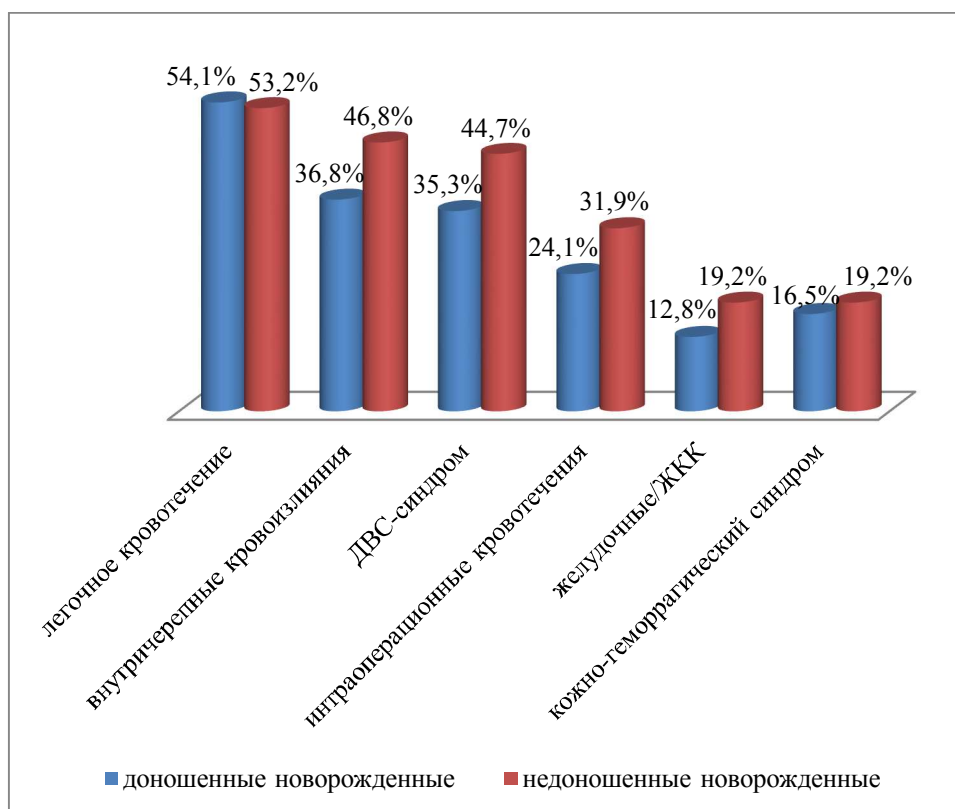


Рисунок 5. Процент геморрагических осложнений в зависимости от локализации источника кровотечения у доношенных и недоношенных новорожденных в послеоперационном периоде за 2010-2017гг.

Тромботические осложнения были зарегистрированы у 38/1705 (2,2%), 2/38 (5,3%) тромбозов развились у новорожденных, не потребовавших проведения операции. У 2/36 (5,6%) новорожденных, потребовавших проведения оперативного лечения, тромботическое осложнение было отмечено до операции, а у 8/36 (22,2%) был диагностирован тромбоз мезентериальных вен на фоне течения некротического энтероколита. Локализация тромботических осложнений представлена на рисунке 6.

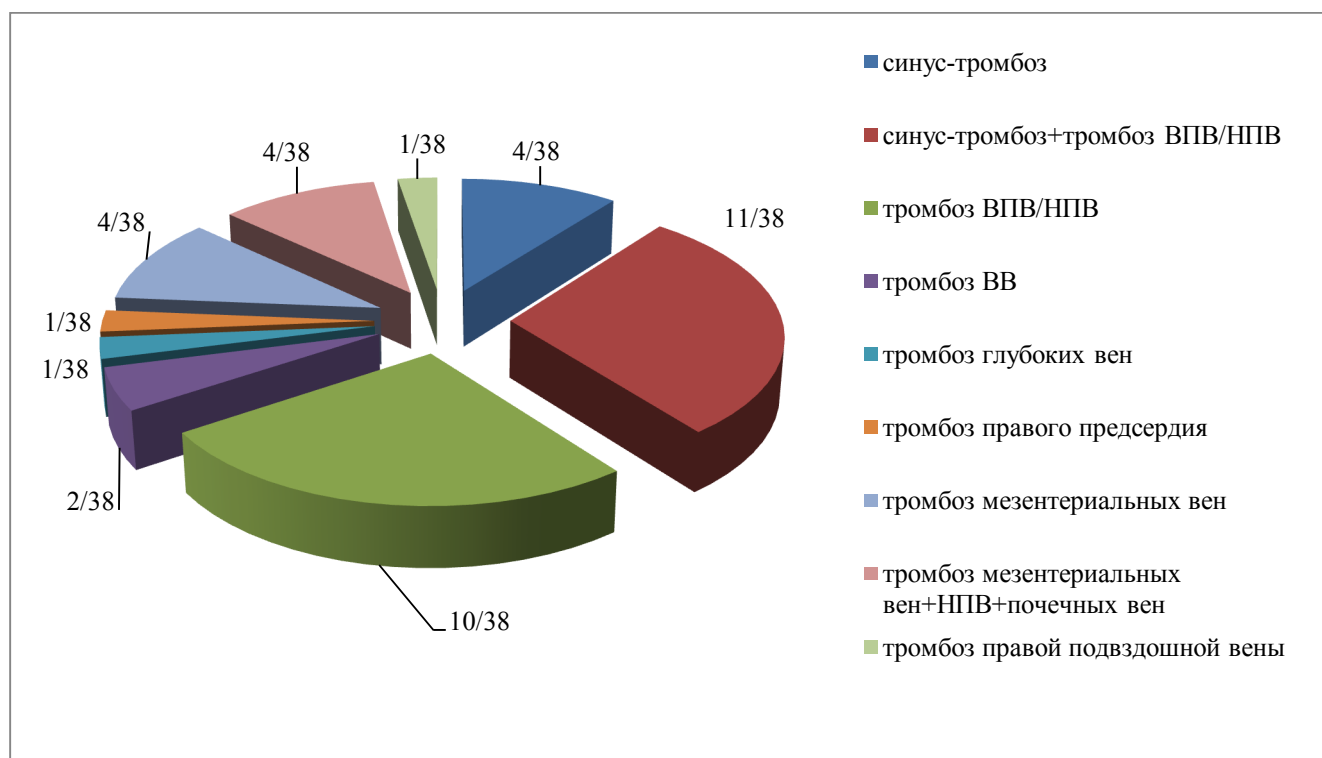


Рисунок 6. Распределение тромботических осложнений у новорожденных по локализации за 2010-2017 гг.

В большинстве случаев тромботические осложнения были катетер-ассоциированными 24/38 (63,2%) среди общего числа поступивших новорожденных. 10/38 (26,3%) тромбозов были диагностированы у недоношенных и 28/38 (73,7%) – у доношенных новорожденных. Тромботические осложнения были зарегистрированы в сочетании с геморрагическими у 24/38 (63,2%) среди общего числа поступивших новорожденных.

Сопоставление наиболее частой локализации тромбозов у недоношенных и доношенных новорожденных выявило преобладание тромбозов ВПВ/НПВ в одинаковом процентном соотношении как у доношенных 9/28 (32,1%), так и недоношенных новорожденных 3/10 (30%). Выявлены статически значимые различия в преобладании у недоношенных синус-тромбозов - 2/10 (20%) и тромбозов мезентериальных вен - 2/10 (20%) по сравнению с доношенными

новорожденными: 2/28 (7,1%) и 2/28 (7,1%) соответственно. Статистически значимых преобладаний не было выявлено по синус-тромбозу+тромбоз ВПВ/НПВ у доношенных - 8/28 (28,6%) по сравнению с недоношенными новорожденными - 2/10 (20%) и по тромбозу воротной вены у недоношенных - 1/10 (10%) по сравнению с доношенными - 1/28 (3,6%). Только у доношенных новорожденных были отмечены: тромбоз мезентериальных вен+НПВ+почечных вен – 3/28 (10,7%), тромбоз правой подвздошной вены – 1/28 (3,6%), тромбоз правого предсердия – 1/28 (3,6%), тромбоз глубоких вен – 1/28 (3,6%). Локализация тромботических осложнений у доношенных и недоношенных новорожденных за 2010-2017 гг. представлена на рисунке 7.

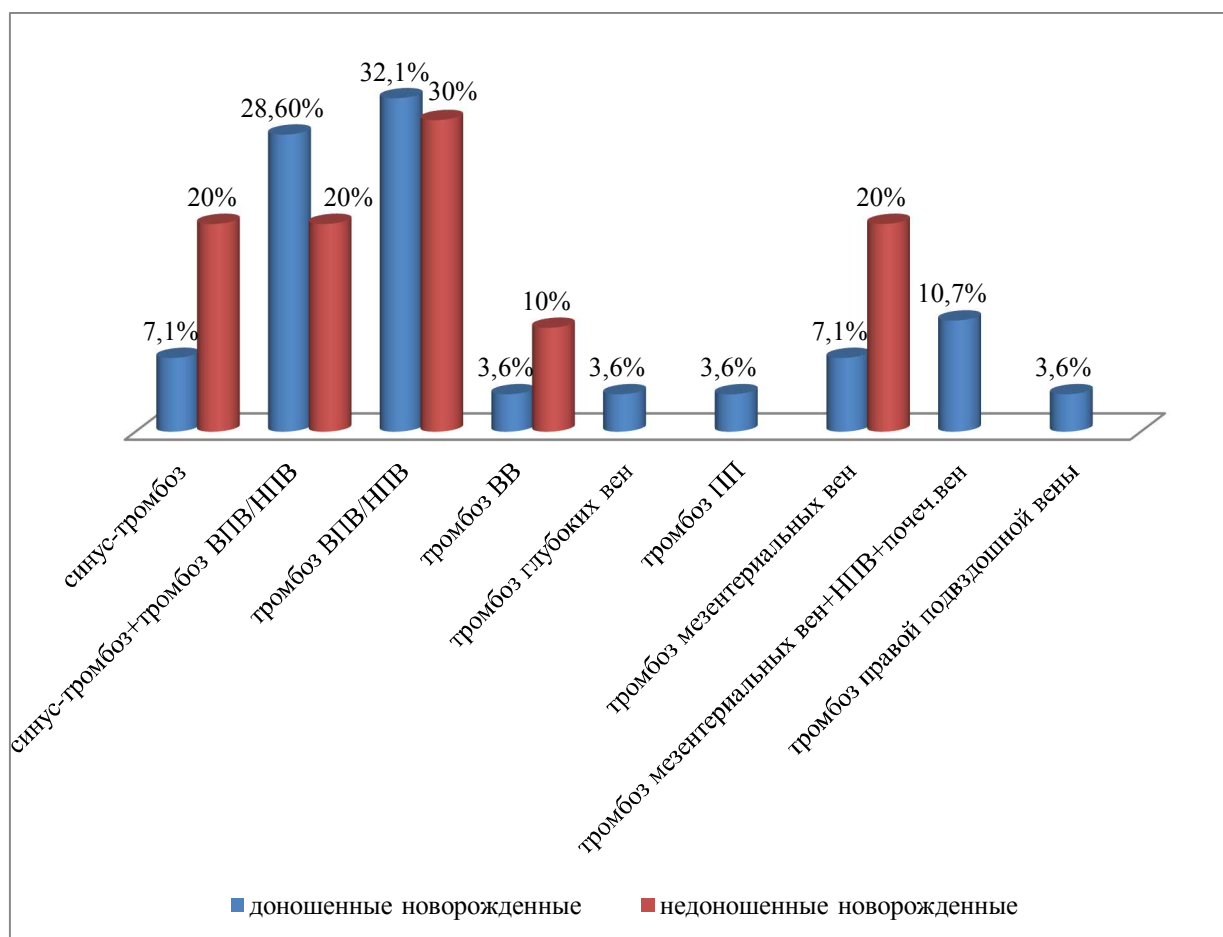


Рисунок 7. Распределение тромботических осложнений у доношенных и недоношенных новорожденных по локализации за 2010-2017 гг.

Важно отметить, что значительное преимущество нарушений системы гемостаза отмечалось у новорожденных с пороком развития: ВДГ - 77/180 (42,8%), из них в 5/77 случаев – ВДГ сочеталась с НЭК и в 4/77 - с ВПС. 36/180 (20%) случаев нарушений системы гемостаза были отмечены на фоне ВПР ЖКТ, включавшие атрезию, стеноз и заворот подвздошной кишки; атрезию и стеноз 12-перстной и тощей кишки; синдром Ледда; удвоение подвздошной кишки; атрезию пищевода, изолированный трахеопищеводный свищ. Нарушения системы гемостаза на фоне ВПР: гастрошизис отмечались в 20/180 (11,1%) случаев, из них 4/20 сопровождалась НЭК. МВПР, протекавшие с нарушениями системы гемостаза, включали синдром Пруне-Белли, пентада Кантрелла, синдром Эдвардса и другие сочетания ВПР, которые были отмечены в 16/180 (8,9%) случаях. ВПР легких, включающие аденоматоз и секвестр легкого, бронхогенная киста легкого, осложнившиеся нарушениями системы гемостаза, встречались в 11/180 (6,1%) случаев. В 8/180 (4,4%) случаев нарушения системы гемостаза были отмечены у новорожденных с тератомой крестцово-копчиковой области и НЭК в одинаковом проценте соответственно. Крайне редко отмечались нарушения системы гемостаза у новорожденных с ТМА – 2/180 (1,1%), нейробластомой – 1/180 (0,6%), лимфангиомой – 1/180 (0,6%). Патологические состояния новорожденных, включавшие ВПР, потребовавшие проведения оперативного лечения и сопровождавшиеся нарушениями системы гемостаза, представлены на рисунке 8.

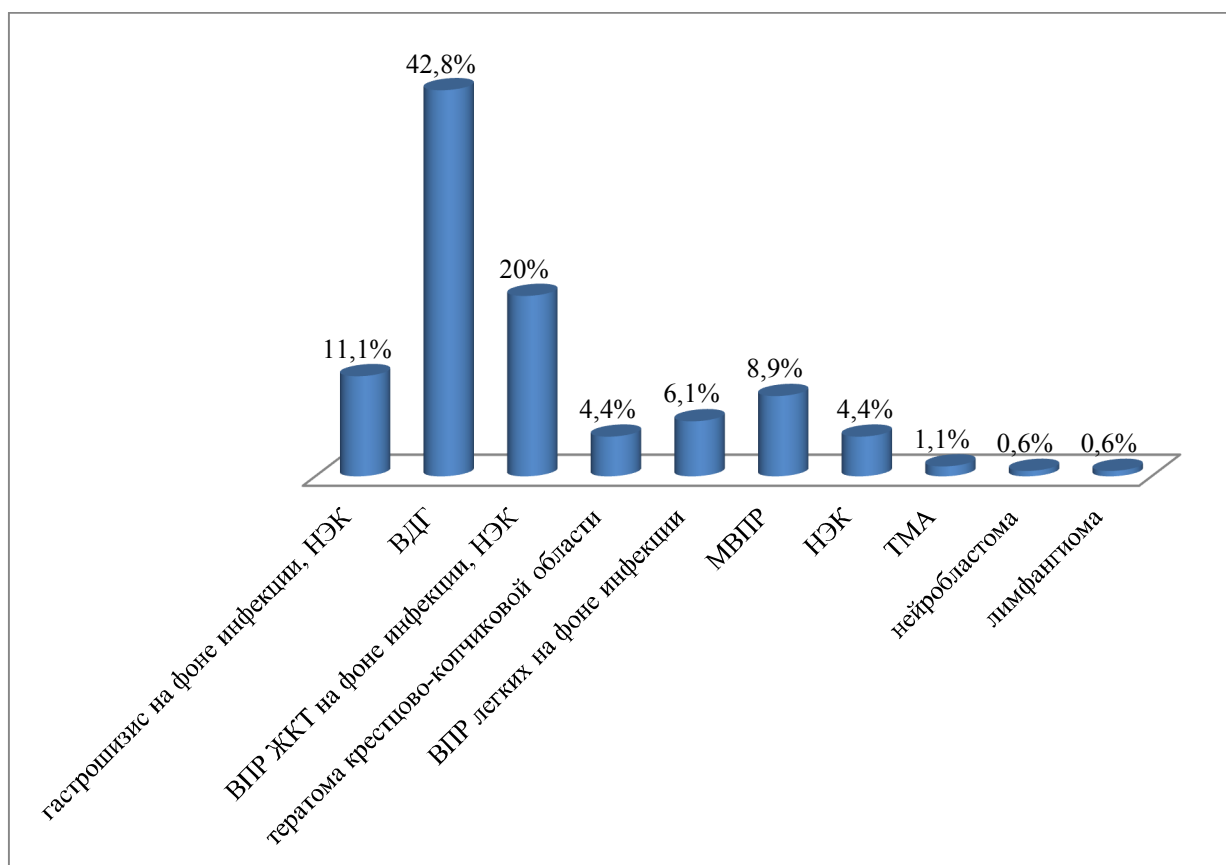


Рисунок 8. Процент патологических состояний у детей, включая врожденные пороки развития, потребовавшие проведения оперативного лечения и сопровождавшиеся нарушениями системы гемостаза за 2010-2017 гг.

Необходимо отметить, что чаще всего тромботические осложнения развивались у новорожденных с ВПР: ВДГ - 17/38 (44,7%), НЭК – 8/38 (21,1%), ВПР ЖКТ, включающие атрезию пищевода, заворот подвздошной кишки, - 5/38 (13,2%). Реже тромбозы были диагностированы у новорожденных с ВПР: гастроэзизис – 1/38 (2,6%), тератома крестцово-копчиковой области – 1/38 (2,6%), аденоматоз легкого – 1/38 (2,6%), нейробластома – 1/38 (2,6%), неиммунная водянка – 1/38 (2,6%), поликистоз почек – 1/38 (2,6%), ТМА – 1/38 (2,6%), пентада Кантрелла – 1/38 (2,6%).

Важно выделить процент нарушения системы гемостаза у новорожденных среди общего числа поступивших с ВПР за 2010-2017гг.: ВДГ – 77/214 (36%),

ТМА – 2/7 (28,6%), НЭК – 8/34 (23,5%), ВПР ЖКТ – 36/161 (22,4%), МВПР – 16/75 (21,3%), тератома крестцово-копчиковой области – 8/52 (15,4%), гастрошизис – 20/134 (14,9%), нейробластома – 1/9 (11,1%), ВПР легких – 11/138 (8%), лимфангиома – 1/26 (3,8%).

Были выделены ВПР, не сопровождавшиеся нарушениями системы гемостаза, от общего числа поступивших пациентов за период 2010-2017гг.: киста яичника, селезенки, надпочечника, печени – 95/1705 (5,6%); мегауретер – 95/1705 (5,6%); пузырно-мочеточниковый рефлюкс – 28/1705 (1,6%); гидронефроз – 193/1705 (11,3%); клапан задней уретры – 6/1705 (0,4%); удвоение почки, гипоплазия почек – 40/1705 (2,3%); кистозная дисплазия почек, мультикистоз почек – 96/1705 (5,6%); агенезия почек – 2/1705 (0,1%); экстрофия мочевого пузыря – 9/1705 (0,5%); стеноз мочеточника и уретры – 4/1705 (0,2%); гидрокольпос – 2/1705 (0,1%); фимоз – 2/1705 (0,1%); перекрут и некроз яичка – 6/1705 (0,4%); паховая, пупочная, эмбриональная грыжи – 92/1705 (5,4%); пилоростеноз – 7/1705 (0,4%); свищ пупка – 2/1705 (0,1%); агенезия желчного пузыря – 4/1705 (0,2%); незаращенный желточный проток – 1/1705 (0,1%); киста брюшины, холедоха и печени – 7/1705 (0,4%); мекониальный илеус – 7/1705 (0,4%); удвоение ЖКТ – 18/1705 (1,1%), омфалоцеле – 19/1705 (1,1%).

Летальность среди нарушений системы гемостаза составила 66/180 (36,7%) случаев у доношенных и недоношенных новорожденных, послеоперационная летальность от нарушений системы гемостаза составила 66/1039 (6,4%).

При изучении нарушений системы гемостаза в процентном соотношении у новорожденных с ВПР в послеоперационном периоде за 2010-2017гг. (рисунок 9) было выявлено статистически значимое доминирование геморрагических осложнений над тромботическими ($p < 0,0001$) (таблица 3).

Таблица 3

Частота нарушений системы гемостаза у детей с врожденными пороками развития в послеоперационном периоде от общего числа операций за период 2010-2017гг.

Год	Геморрагические осложнения	Тромботические осложнения	Сочетание тромботических и геморрагических осложнений
2010	18/98 (18,4%)	2/98 (2%)	1/98 (1%)
2011	23/124 (18,5%)	2/124 (1,6%)	1/124 (0,8%)
2012	22/137 (16%)	2/137 (1,5%)	2/137 (1,5%)
2013	25/141 (17,7%)	2/141 (1,4%)	3/141 (2,1%)
2014	19/124 (15,3%)	1/124 (0,8%)	6/124 (4,8%)
2015	15/140 (10,7%)	-	6/140 (4,3%)
2016	11/123 (8,9%)	1/123 (0,8%)	3/123 (2,4%)
2017	11/152 (7,2%)	2/152 (1,3%)	2/152 (1,3%)

Отмечено статистически значимое снижение геморрагических осложнений от 2010г. к 2017г. ($p < 0,0001$), статистически значимое увеличение сочетания тромботических и геморрагических осложнений от 2010г. к 2014-2015гг. ($p < 0,0001$) с последующим значимым снижением к 2017г. ($p < 0,0001$). Важно отметить, что процентное распределение тромботических осложнений за период 2010-2017гг. не имеет статистически значимых отличий.

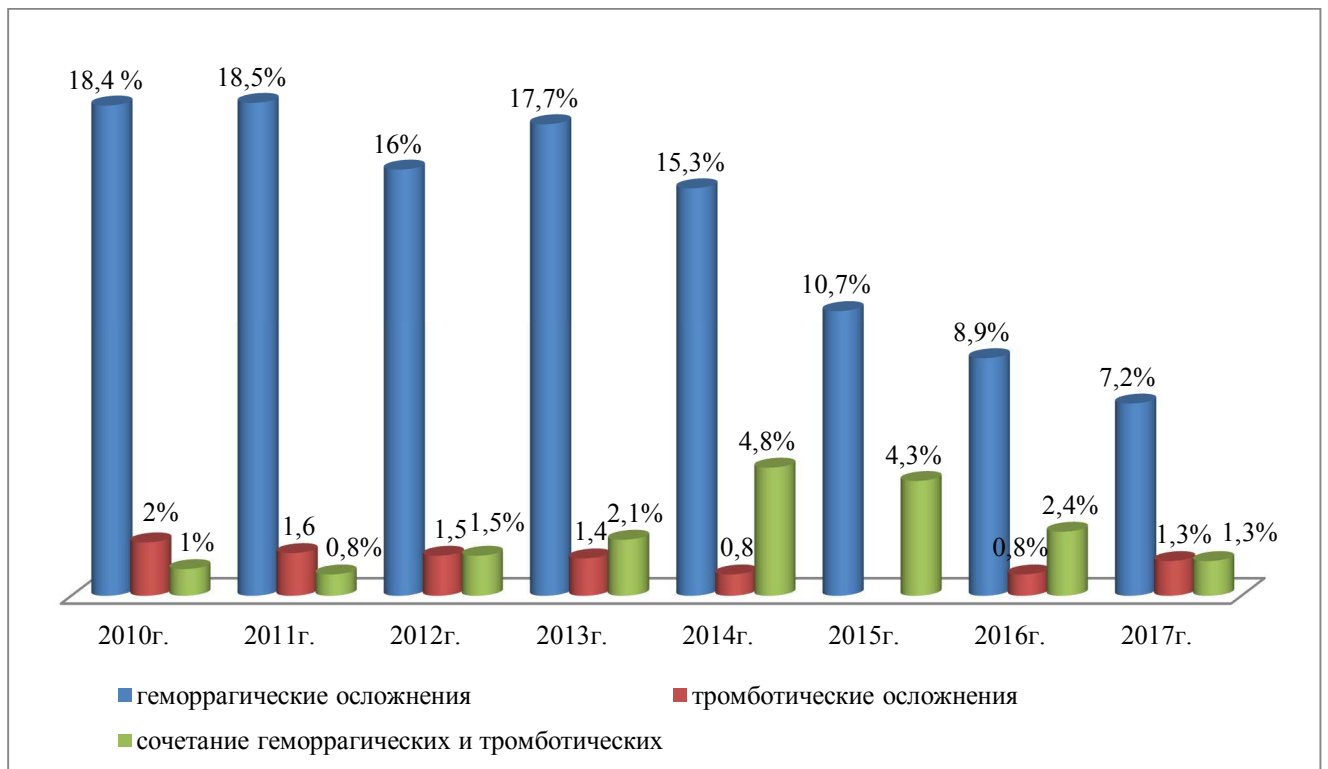


Рисунок 9. Частота тромботических и геморрагических осложнений у детей с врожденными пороками развития после хирургической коррекции за период 2010-2017гг. (% осложнений к числу прооперированных в течение 1 года)

Выводы:

Нарушения системы гемостаза у детей с врожденными пороками развития, потребовавшими проведения ранней оперативной коррекции, за 2010-2017гг. составили 17,3% от общего числа прооперированных новорожденных. 67,8% нарушений системы гемостаза были диагностированы в послеоперационном периоде. Частота геморрагических осложнений за 2010-2017гг. составила 13,9%, тромботических осложнений – 1,2%, сочетание тромботических и геморрагических осложнений – 2,3% от общего числа прооперированных пациентов. 63,2% тромботических осложнений были ассоциированы с геморрагическими среди общего числа поступивших новорожденных. Среди геморрагических осложнений у новорожденных 55,7% составили легочное кровотечение, 40,8% - внутричерепные кровоизлияния, 39,1% - ДВС среди

послеоперационных новорожденных. 63,2% тромботических осложнений от общего числа поступивших новорожденных были катетер-ассоциированными.

3.2. Оценить состояние системы гемостаза у новорожденных в периоперационном периоде

В результате статистической обработки показателей системы гемостаза (фибриноген, АТIII, протеин С, АЧТВ, МНО, D-димер, протромбин по Квику, протромбиновое время; ТЭГ: (r+k), (Ma), (ИТП); теста тромбодинамики: скорость роста сгустка (V), задержка роста сгустка (Tlag), начальная скорость роста сгустка (Vi), стационарная скорость роста сгустка (Vs), размер сгустка через 30 минут, плотность), количества тромбоцитов у пациентов из контрольной группы ($n_2=35$) был получен диапазон значений для новорожденных без сопутствующей патологии (таблица 4).

Таблица 4

Показатели системы гемостаза, ТЭГ, теста тромбодинамики и количества тромбоцитов у новорожденных без сопутствующей патологии ($n_2=35$)

Показатели	(Me;R)	$\bar{X}(\pm S)$
Фибриноген, г/л	4,29(3,61-4,55)	4,14±0,86
Антитромбин III, %	75,1(68,4-78,7)	72,2±12,2
Протеин С, %	35,4(29,7-39,5)	35,6±8,7
АЧТВ, сек	39,0(36,4-41,8)	40,7±7,5
МНО	1,04(0,99-1,1)	1,05±0,09
D-димер, мкг/л	1587(1149-3090)	2491,8±2326,4
Протромбин по Квику, %	92,5(84,9-101,7)	92,9±15,2
Протромбиновое время, сек	12,1(11,4-12,5)	12,1±1,0

ТЭГ:		
(r+k)	23,0(20-26)	22,7±5,9
(Ma)	47(42-50)	47,3±6,7
(ИТП)	11,1(9,8-12,5)	13,2±7,8
Тест тромбодинамики:		
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин	35,2(33,3-40,6)	39,7±10,9
Задержка роста сгустка (Tlag), мин	0,8(0,7-0,8)	0,8±0,1
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин	66,7(63,9-69,8)	67,4±4,2
Стационарная скорость роста сгустка (Vs), мкм/мин	34,9(33,3-36,9)	35,1±2,9
Размер сгустка через 30 мин, мкм	1419(1358,5-1488,5)	1433,9±96,2
Плотность, у.е.	26025(24192-27611)	24791,1±5037,4
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	317(260-377)	325,9±88,5

По результатам статистической обработки показателей системы гемостаза (фибриноген, АТШ, протеин С, АЧТВ, МНО, D-димер, протромбин по Квику, протромбиновое время, ТЭГ: (r+k), (Ma), (ИТП); теста тромбодинамики: скорость роста сгустка (V), задержка роста сгустка (Tlag), начальная скорость роста сгустка (Vi), стационарная скорость роста сгустка (Vs), размер сгустка через 30 минут, плотность), количества тромбоцитов у проспективной группы пациентов ($n_1=32$) в 1 точке (таблица 5), во 2 точке (таблица 6), в 3 точке (таблица 7), в 4 точке (таблица 8) был получен диапазон значений для новорожденных в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза.

Показатели системы гемостаза, ТЭГ, теста тромбодинамики и количества тромбоцитов у новорожденных в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза до операции

Показатели	(Me;R)	$\bar{X}(\pm S)$
Фибриноген, г/л	3,71(3,13-4,99)	4,18±1,54
Антитромбин III, %	63,6(50,6-79,2)	65±16,6
Протеин С, %	37,4(33,1-46,4)	41,9±16,5
АЧТВ, сек	43,2(37,7-47,1)	43,3±7,7
МНО	1,13(1,1-1,19)	1,15±0,11
D-димер, мкг/л	1123,5(789-1703,5)	1310,5±774,7
Протромбин по Квику, %	79,7(73,3-87,1)	79,8±13,2
Протромбиновое время, сек	12,8(12,5-13,5)	13,1±1,3
ТЭГ:		
(r+k)	25,0(19-29)	24,7±8,5
(Ma)	47(42,5-53)	47,2±6,1
(ИТП)	11,4(9,3-15,0)	12,9±6,4
Тест тромбодинамики:		
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин	36(33,4-39,0)	37,1±6,5
Задержка роста сгустка (Tlag), мин	0,8(0,7-0,8)	0,8±0,2
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин	70(65,9-73,1)	69,9±5,7
Стационарная скорость роста сгустка (Vs), мкм/мин	35,9(33,1-38,6)	35,8±4,2
Размер сгустка через 30 мин, мкм	1462(1374-1532)	1464,3±133,4
Плотность, у.е.	23759(22177-27554,5)	24519,6±3941,4
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	310,5(246-381)	315,5±103,3

Показатели системы гемостаза, ТЭГ, теста тромбодинамики и количества тромбоцитов у новорожденных в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза после операции

Показатели	(Me;R)	$\bar{X}(\pm S)$
Фибриноген, г/л	4,15(2,91-5,02)	4,22±1,43
Антитромбин III, %	55,3(43,9-71,5)	57,9±16,3
Протеин С, %	35,4(29,2-51,2)	40,4±14,6
АЧТВ, сек	46,7(40,7-51,3)	45,8±7,5
МНО	1,18(1,12-1,32)	1,22±0,14
D-димер, мкг/л	851(541-1505)	1387,5±1877,7
Протромбин по Квику, %	72,9(60,9-83,6)	72,4±13,2
Протромбиновое время, сек	13,5(12,7-15,0)	13,9±1,6
ТЭГ:		
(r+k)	21,5(18-24,5)	21,1±7,7
(Ma)	46(42,0-55,0)	48,7±8,1
(ИТП)	11,7(9,0-14,1)	13,9±8,8
Тест тромбодинамики:		
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин	35,3(31,8-41,0)	37,6±8,9
Задержка роста сгустка (Tlag), мин	0,8(0,7-0,8)	0,8±0,1
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин	70,6(65,1-75,1)	70,2±5,4
Стационарная скорость роста сгустка (Vs), мкм/мин	34,6(31,8-39,1)	35,6±4,6
Размер сгустка через 30 мин, мкм	1462(1350-1618)	1470,9±154,2
Плотность, у.е.	28351(24134-30697)	26973,9±4498
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	295(223,5-360)	305,3±111,9

Показатели системы гемостаза, ТЭГ и теста тромбодинамики у новорожденных в периперационном периоде без нарушений в системе гемостаза на 2-4 п.о.

Показатели	(Me;R)	$\bar{X}(\pm S)$
Фибриноген, г/л	5,03(4,24-5,67)	5,2±1,51
Антитромбин III, %	55,7(43,5-67,4)	56,1±15
Протеин С, %	36,5(28,6-48,9)	38,2±11,5
АЧТВ, сек	46,1(40,0-53,3)	46,3±8,6
МНО	1,19(1,14-1,24)	1,2±0,12
D-димер, мкг/л	1475(878-2587)	2117,4±1902,6
Протромбин по Квику, %	71,7(68-79,9)	73,4±12,0
Протромбиновое время, сек	13,5(13-14,1)	13,7±1,5
ТЭГ:		
(r+k)	21,5(17,0-26,0)	21,3±7,2
(Ma)	49(45,0-55,0)	49,9±7,2
(ИТП)	14,1(10,2-18,0)	15,9±7,6
Тест тромбодинамики:		
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин	33,6(31,3-38,3)	34,6±7,1
Задержка роста сгустка (Tlag), мин	0,8(0,7-0,8)	0,8±0,2
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин	69,5(64,5-73,6)	68,3±9,8
Стационарная скорость роста сгустка (Vs), мкм/мин	32,8(31,2-38,3)	33,7±6,3
Размер сгустка через 30 мин, мкм	1411(1321-1486)	1407,1±216,6
Плотность, у.е.	28052,5 (25097,5-29270)	27323,8±3152,9

Показатели системы гемостаза, ТЭГ, теста тромбодинамики и количества тромбоцитов у новорожденных в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза на 5-7 п.о.

Показатели	(Me;R)	$\bar{X}(\pm S)$
Фибриноген, г/л	4,63(3,46-5,43)	4,68±1,53
Антитромбин III, %	60,9(44,6-77,7)	62,1±19,0
Протеин С, %	39,8(34,2-50,0)	44,3±14,7
АЧТВ, сек	43,8(39,8-47,5)	49,9±25,8
МНО	1,1(1,03-1,15)	1,1±0,09
D-димер, мкг/л	3489(2173-4888,5)	4029±2730,2
Протромбин по Квику, %	84,3(77,6-94,1)	84,1±13,3
Протромбиновое время, сек	12,6(11,8-13,1)	12,6±1,1
ТЭГ:		
(r+k)	19,0(17,5-27,0)	21,3±12,3
(Ma)	50(44,0-56,0)	50,3±8,2
(ИТП)	14,7(10,2-20,3)	15,4±7,3
Тест тромбодинамики:		
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин	30,3(18,5-35,4)	29,2±14,4
Задержка роста сгустка (Tlag), мин	0,8(0,7-0,9)	0,8±0,1
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин	63,8(50,0-71,1)	56,6±20,4
Стационарная скорость роста сгустка (Vs), мкм/мин	29,2(16,6-35,2)	26,9±11,1
Размер сгустка через 30 мин, мкм	1265,5(907-1483)	1155,5±419,4
Плотность, у.е.	26157,5(23372,5-28551)	25603,8±3855,8
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	475,5(419-535)	508,2±141,4

Нами была выполнена статистическая обработка показателей системы гемостаза, ТЭГ, теста тромбодинамики, количества тромбоцитов у группы пациентов ($n_1=32$) в периоперационном периоде (в четырех точках) в сравнении с новорожденными без сопутствующей патологии ($n_2=35$).

Динамика количества фибриногена выявила не значимое увеличение медианы к 2-4 послеоперационным суткам по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии и до операции, к 5-7 послеоперационным суткам показатель приближается к контрольной группе (рисунок 10).

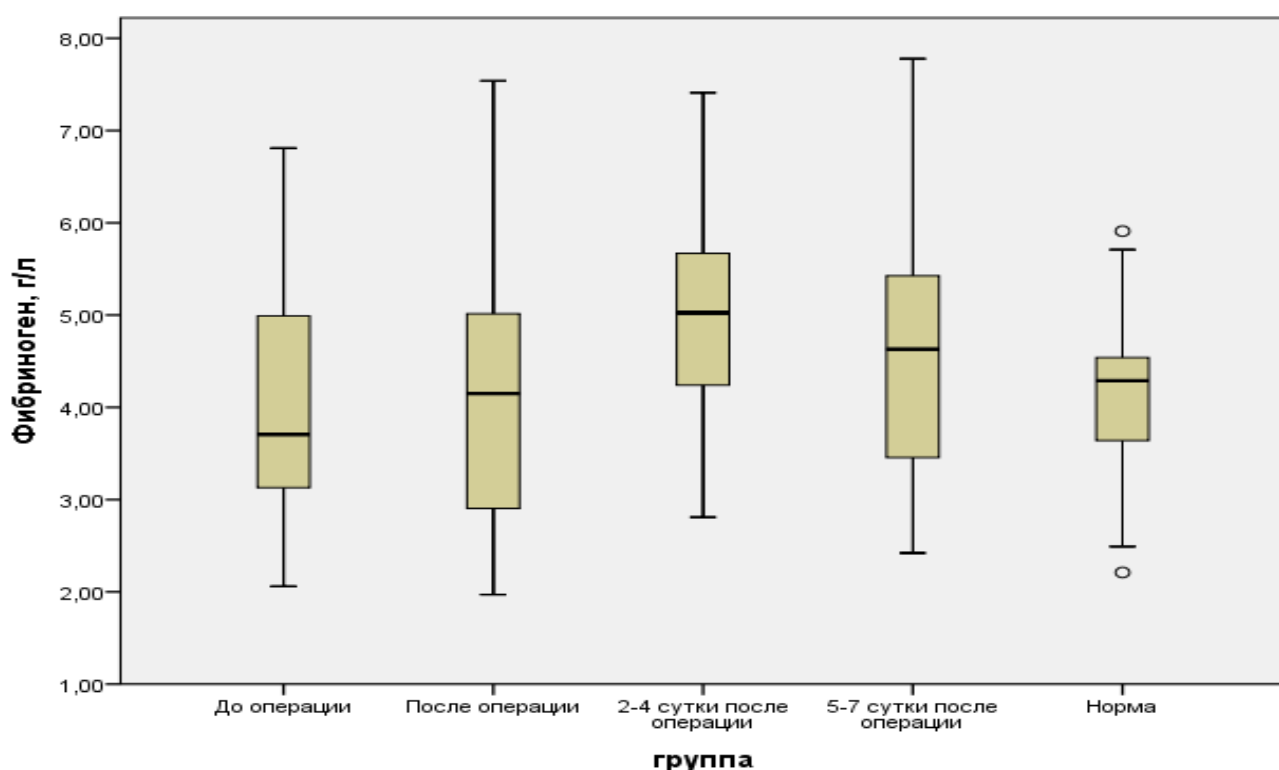


Рисунок 10. Динамика фибриногена у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

Оценка динамики естественных антикоагулянтов выявила значимое ($p<0,0001$) снижением медианы антитромбина III в послеоперационном периоде по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии. Важно отметить, что медиана антитромбина III до операции была снижена по сравнению с

контрольной группой. К 5-7 послеоперационным суткам антитромбин III приближается к значениям до операции, но остается статистически значимое ($p=0,019$) снижен по отношению с контрольной группой (рисунок 11). Оценка динамики протеина С не выявила значимых различий в до- и послеоперационном периоде по сравнению с контрольной группой (рисунок 12).

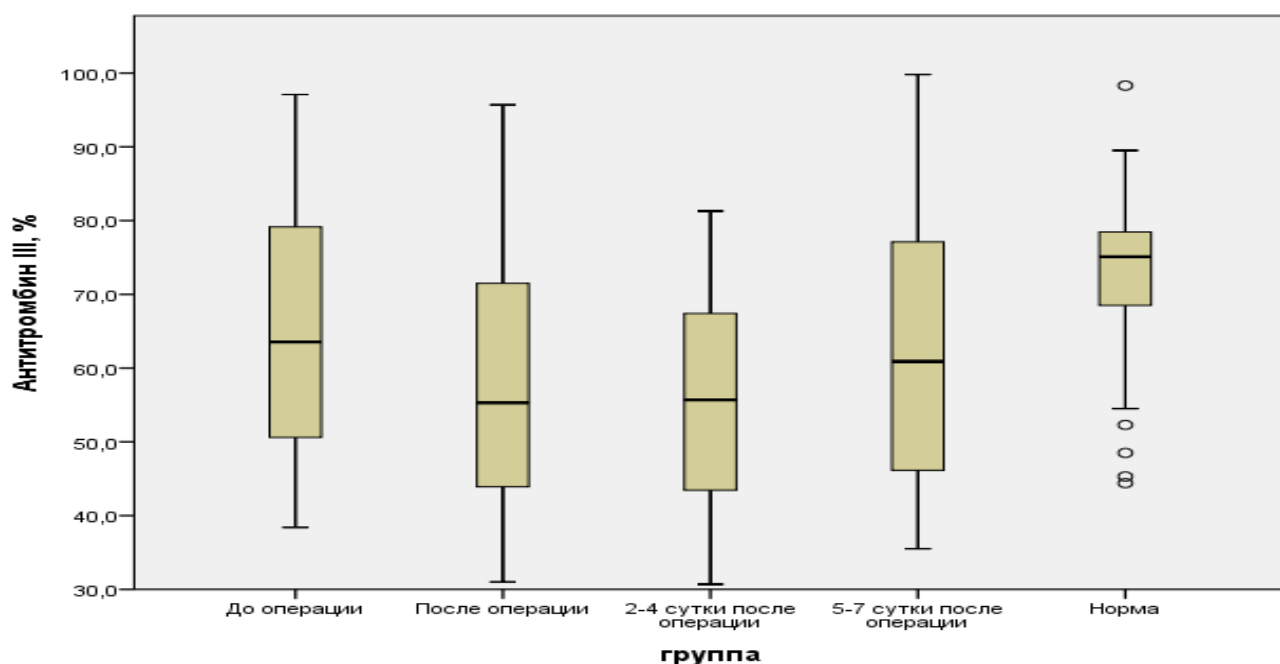


Рисунок 11. Динамика антитромбина III у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

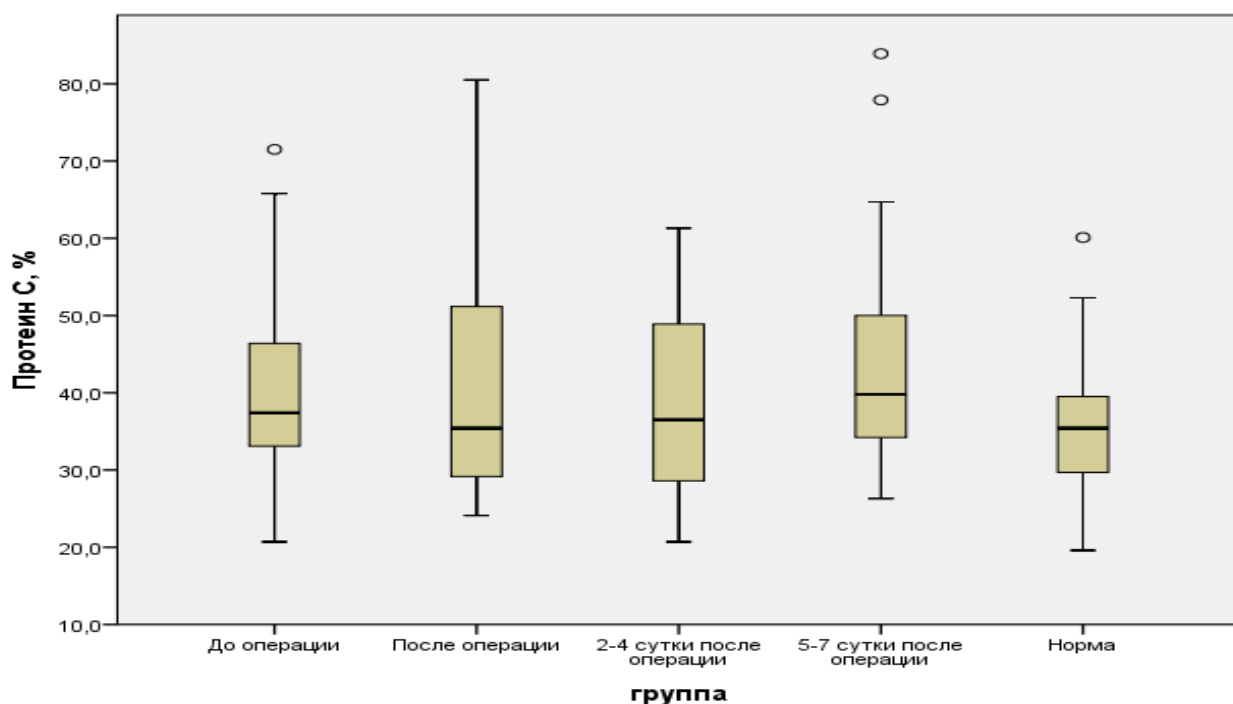


Рисунок 12. Динамика протеина С у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

Оценка динамики показателей внутреннего механизма свертывания не выявила значимых изменений медианы АЧТВ до операции и в послеоперационном периоде по сравнению с контрольной группой (рисунок 13). К 5-7 послеоперационным суткам АЧТВ приближается к значению до операции. Важно отметить, что на 5-7 послеоперационные сутки всем пациентам из проспективной группы проводилась антикоагулянтная терапия НФГ в дозе 100 Ед/кг/сут.

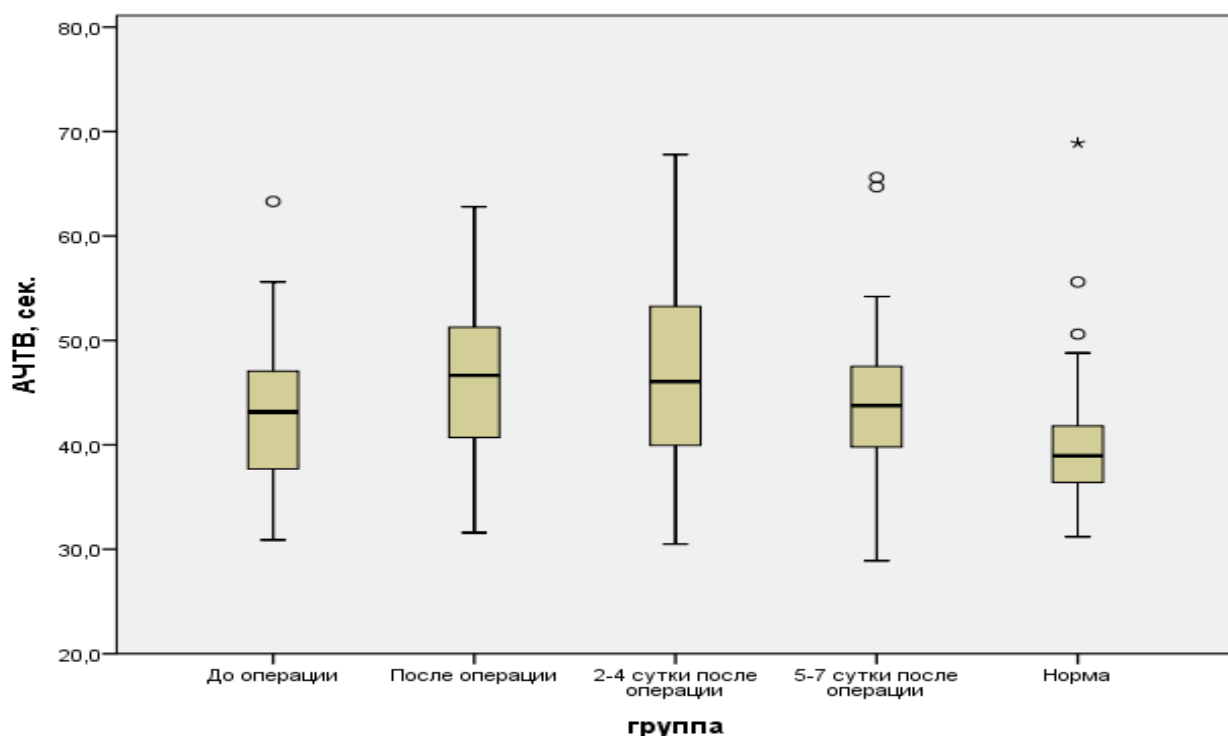


Рисунок 13. Динамика АЧТВ у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

Оценка динамики показателей внешнего механизма свертывания выявила значимое ($p < 0,0001$) снижение протромбина по Квику (рисунок 14) и повышение протромбинового времени ($p < 0,04$) (рисунок 15) после операции и на 2-4 послеоперационные сутки по сравнению с контрольной группой. На 5-7 послеоперационные сутки показатели внешнего механизма свертывания становятся равными значениям до операции, но сохраняется статистически значимое ($p = 0,016$) снижение протромбина по Квику по отношению с контрольной группой.

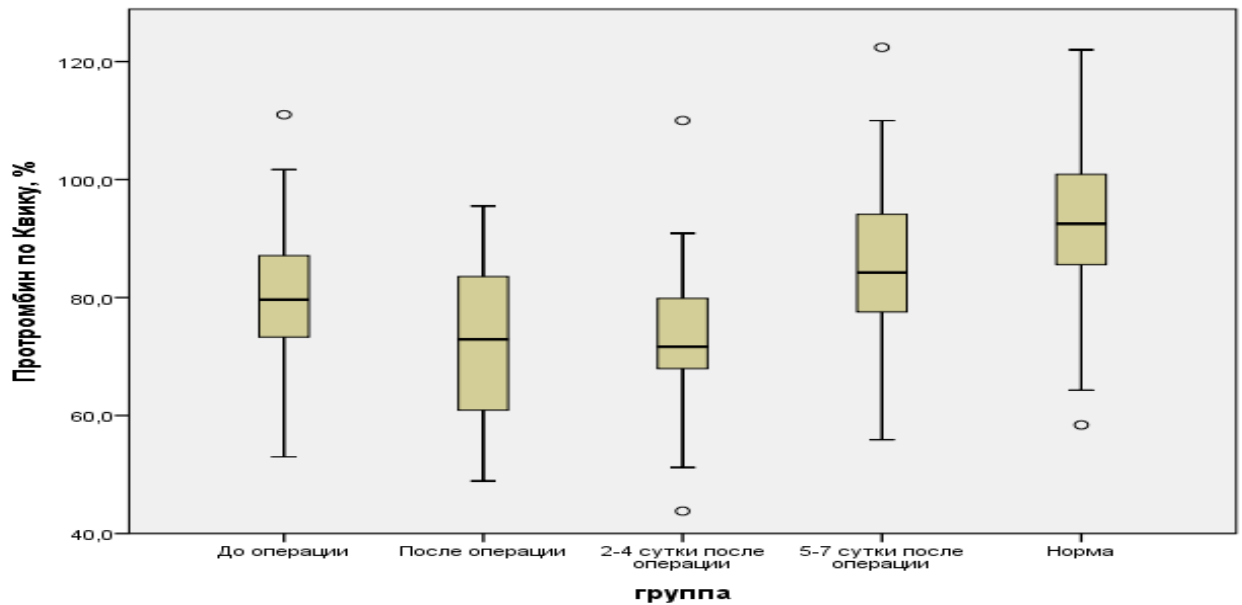


Рисунок 14. Динамика протромбина по Квику у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

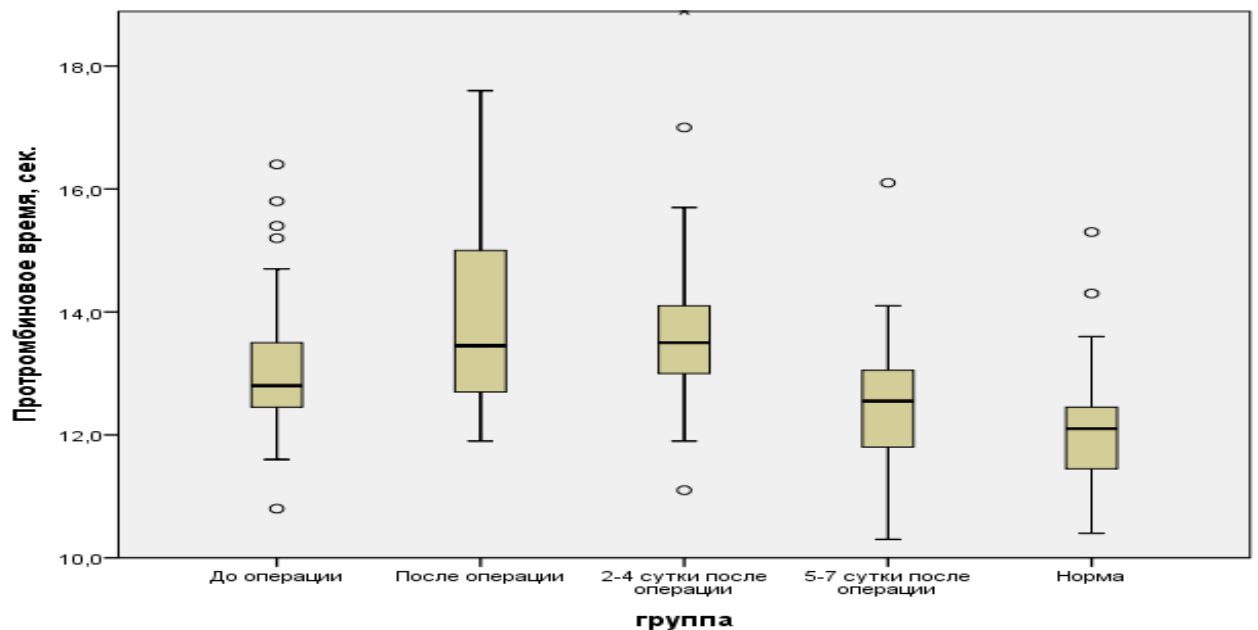


Рисунок 15. Динамика протромбинового времени у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

Оценка динамики МНО не выявила значимого изменения в до- и послеоперационном периоде по сравнению с контрольной группой (рисунок 16).

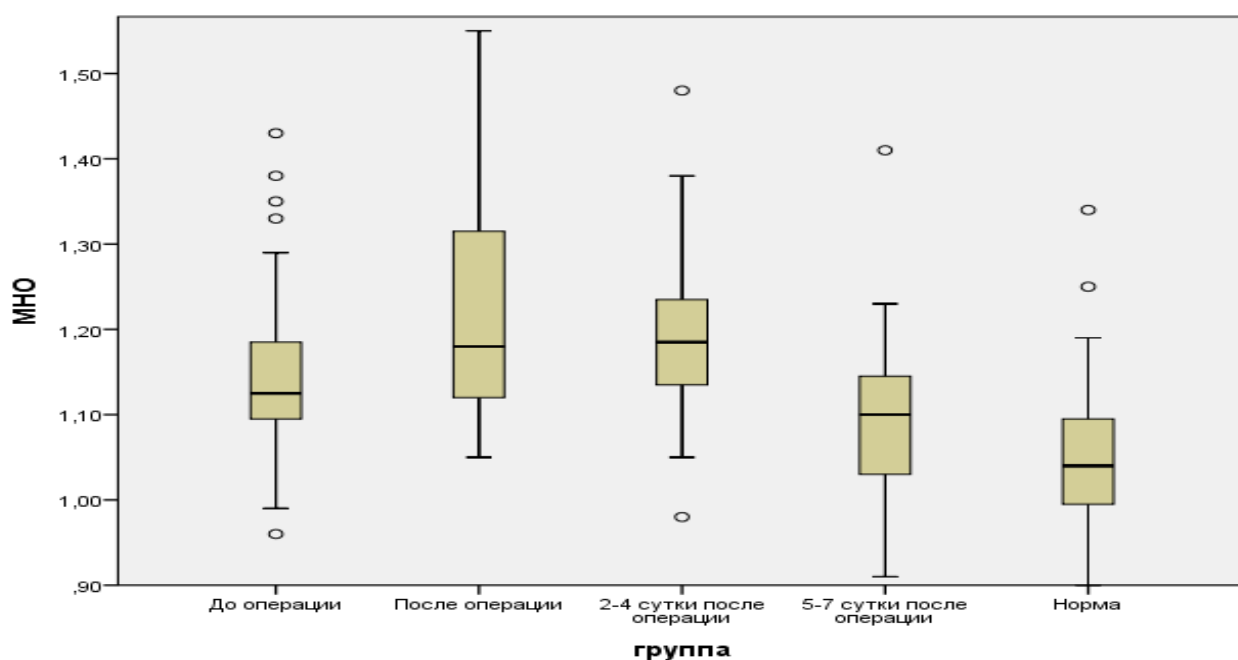


Рисунок 16. Динамика МНО у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

Оценка показателя D-димер выявила планомерный рост показателя после операции и значимое повышение на 5-7 послеоперационные сутки по сравнению с контрольной группой ($p=0,002$) и до операции ($p<0,0001$) (рисунок 17).

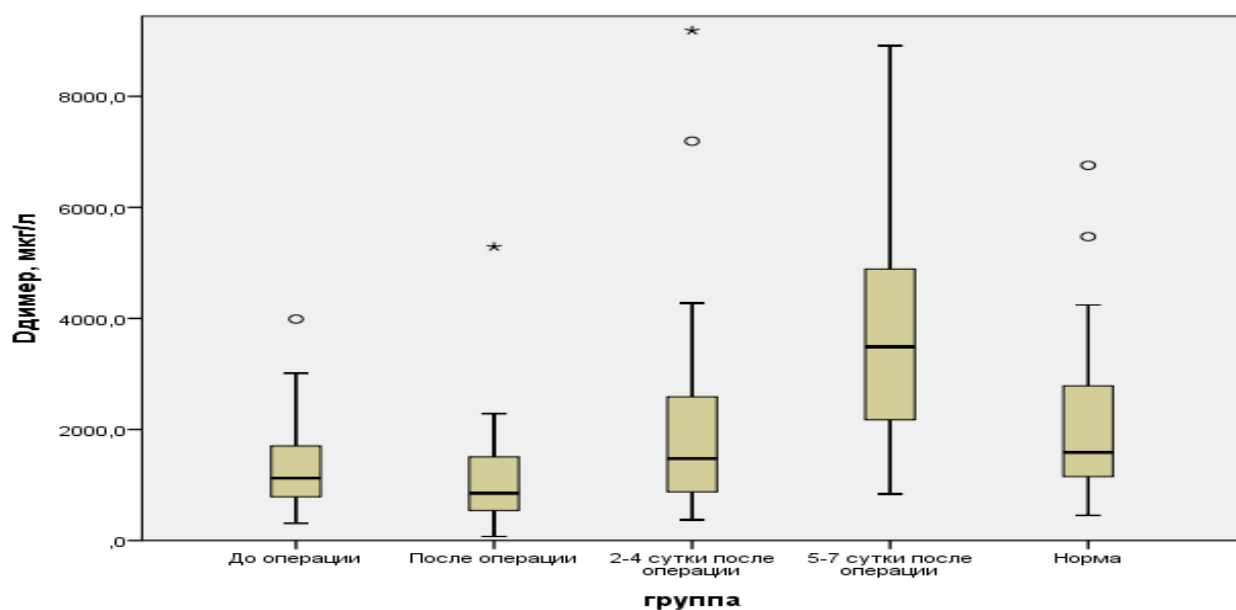


Рисунок 17. Динамика D-димера у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

Оценка показателей ТЭГ в послеоперационном периоде не выявила значимых различий по сравнению с контрольной группой (рисунок 18-20).

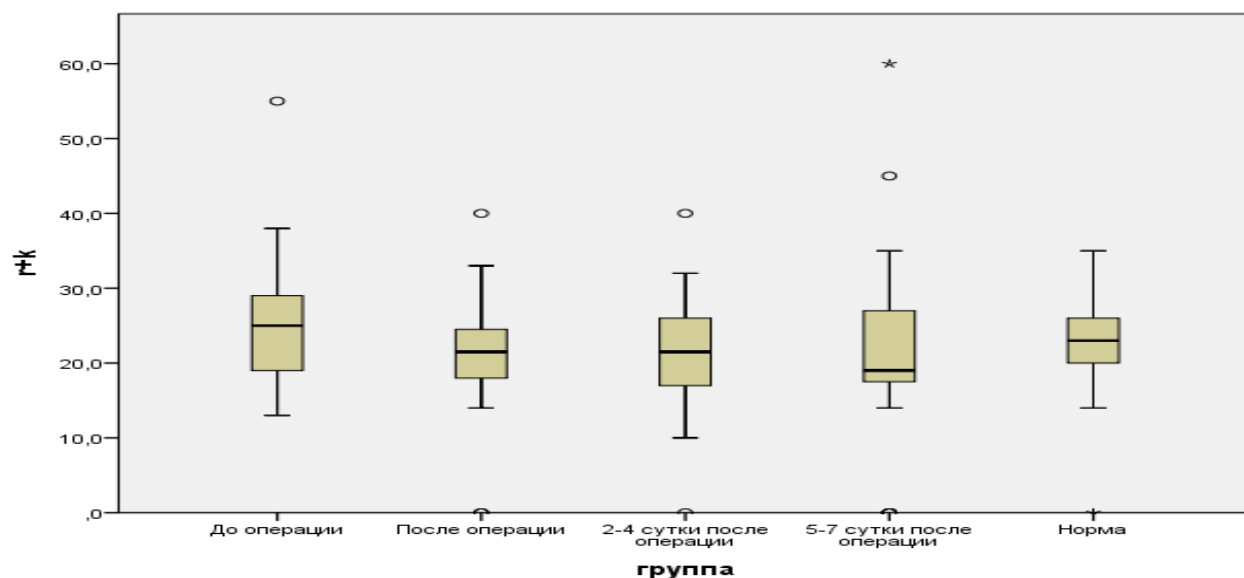


Рисунок 18. Динамика ТЭГ (r+k) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

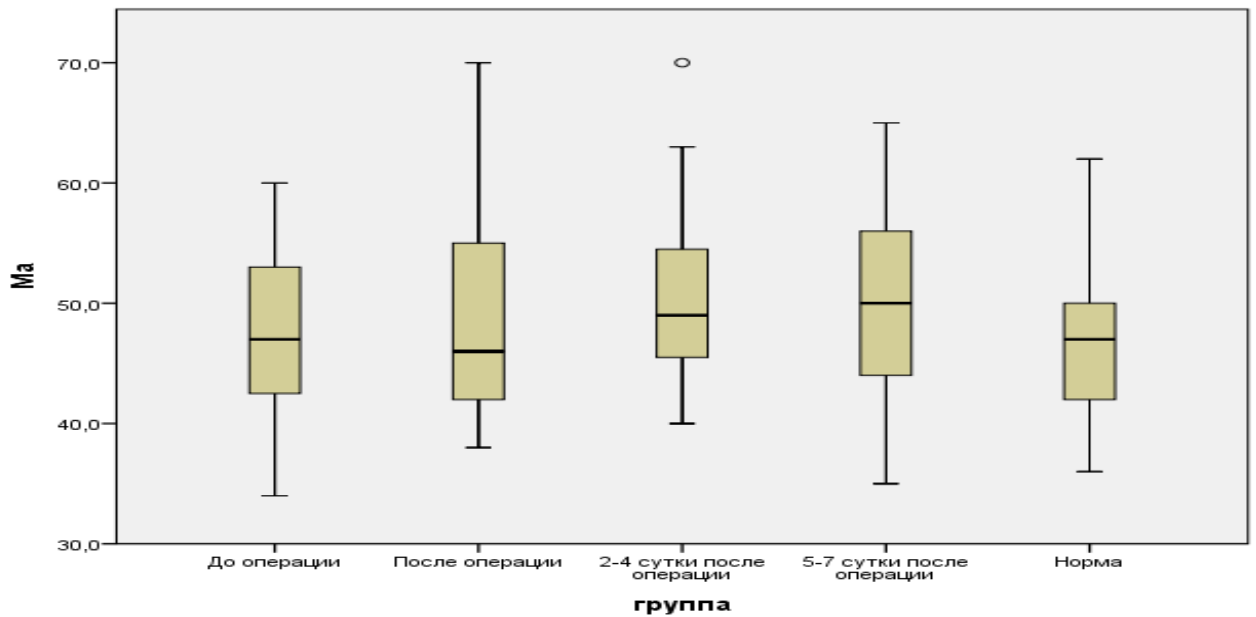


Рисунок 19. Динамика ТЭГ (Ma) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

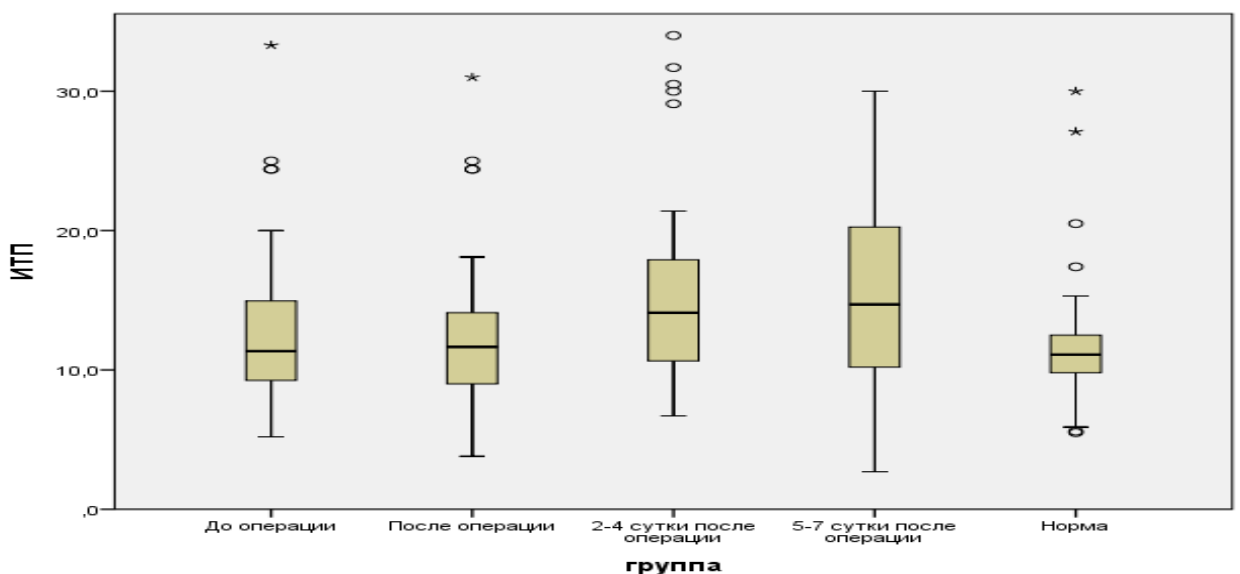


Рисунок 20. Динамика ТЭГ (ИТП) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

Оценка показателей теста тромбодинамики не выявила значимых различий по сравнению с контрольной группой (рисунок 21-26).

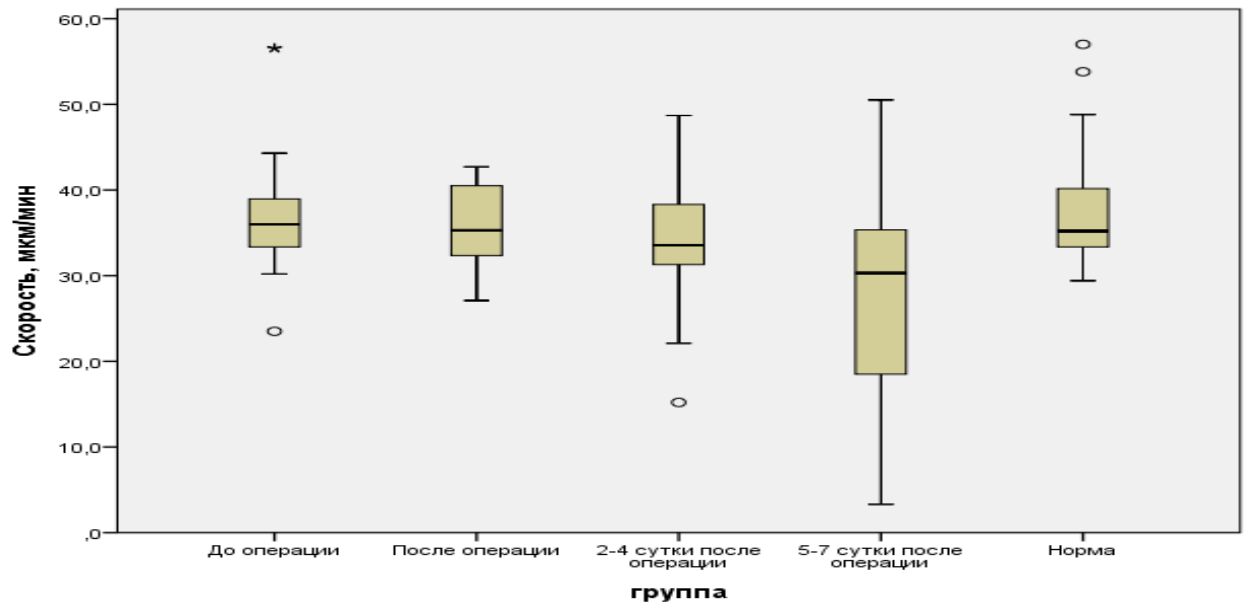


Рисунок 21. Изменение теста тромбодинамики (скорость роста сгустка) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

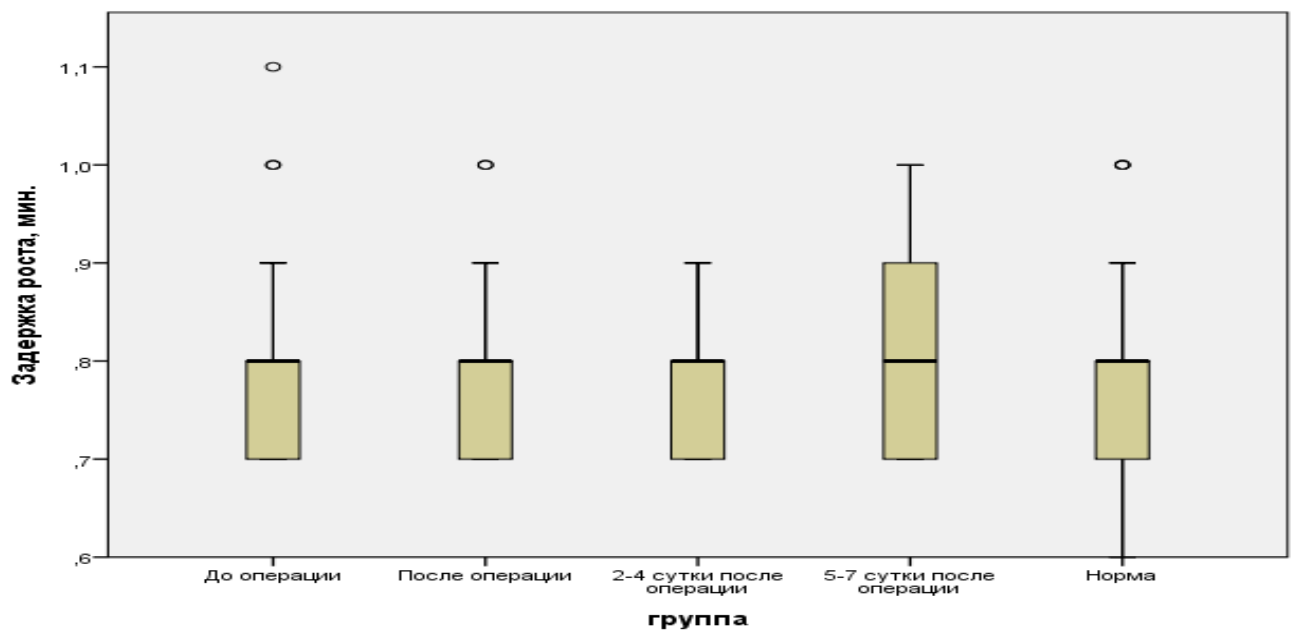


Рисунок 22. Изменение теста тромбодинамики (задержка роста сгустка) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

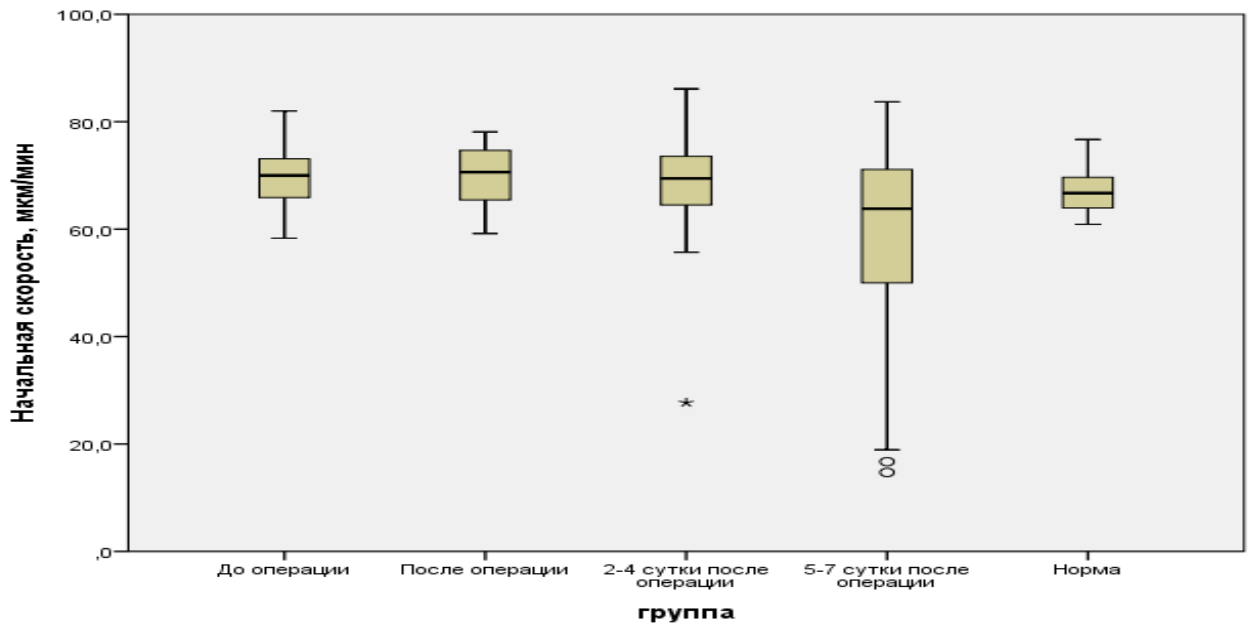


Рисунок 23. Изменение теста тромбодинамики (начальная скорость роста сгустка) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

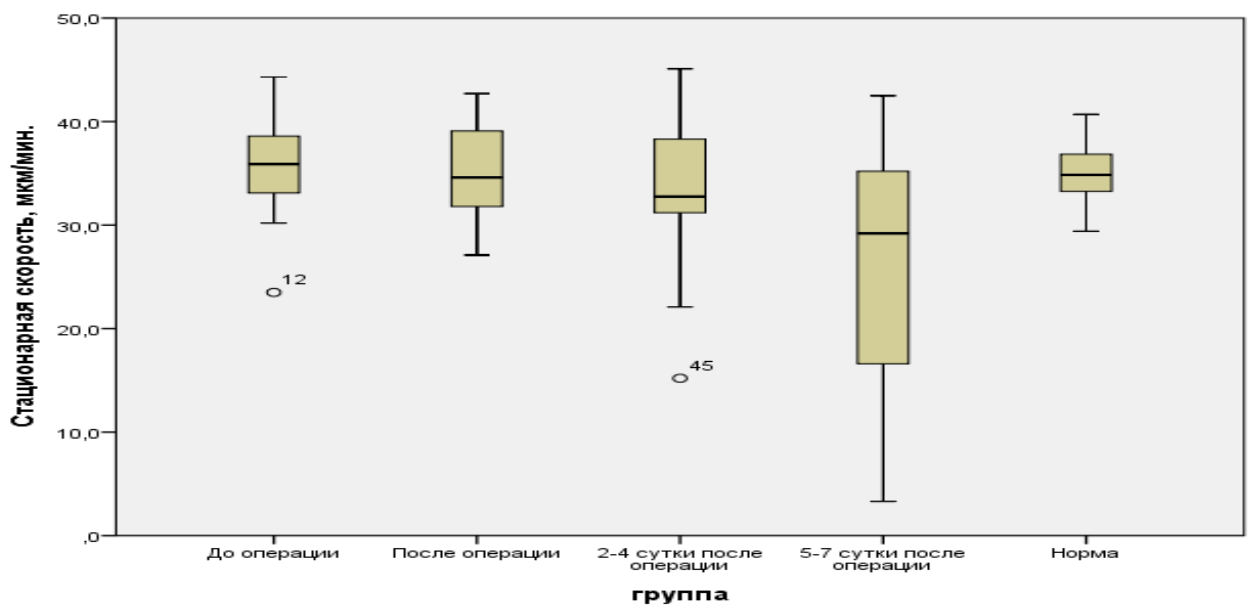


Рисунок 24. Изменение теста тромбодинамики (стационарная скорость роста сгустка) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

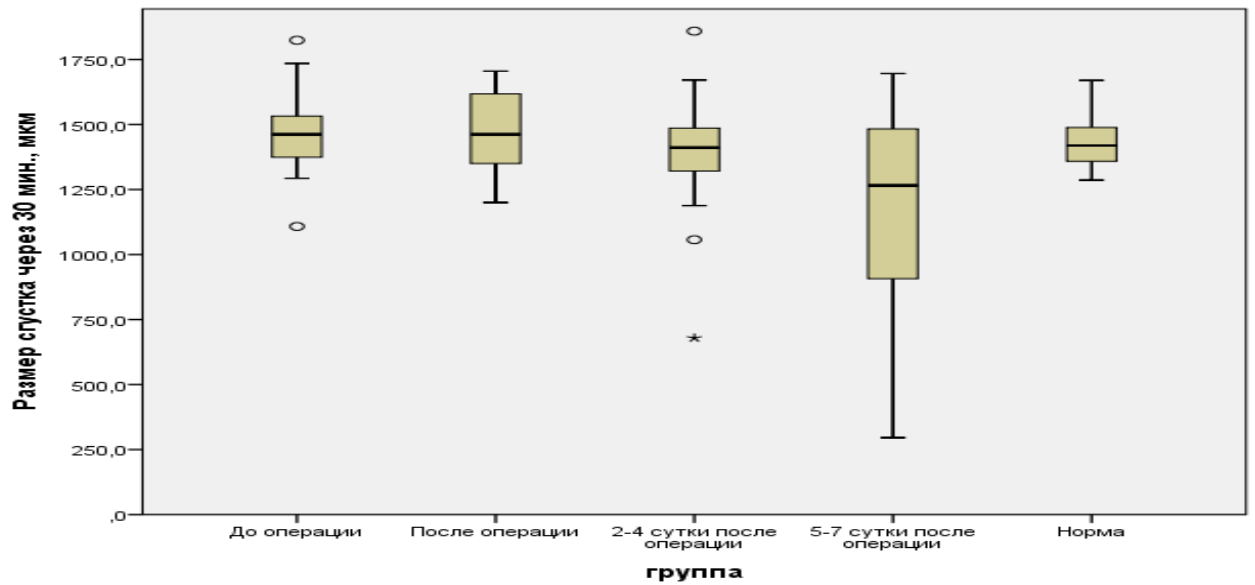


Рисунок 25. Изменение теста тромбодинамики (размер сгустка) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

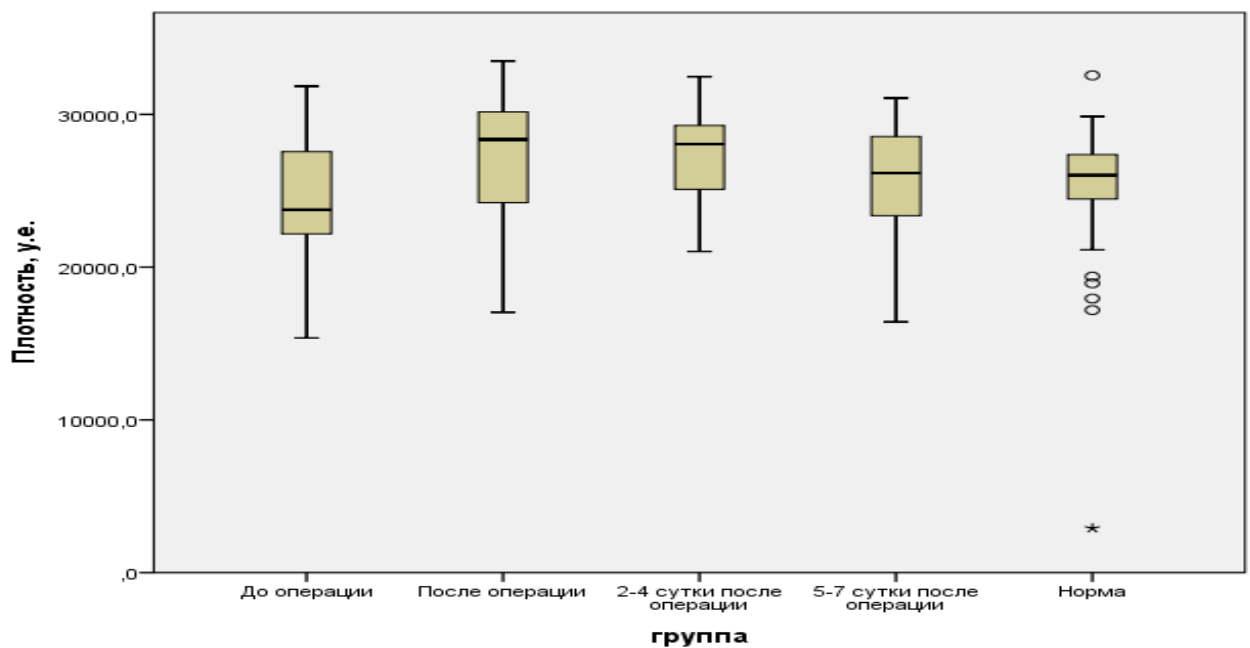


Рисунок 26. Изменение теста тромбодинамики (плотность сгустка) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

Оценка количества тромбоцитов выявила значимое повышение на 5-7 послеоперационные сутки по сравнению с группой контроля ($p < 0,0001$) и до операции ($p < 0,0001$) (рисунок 27).

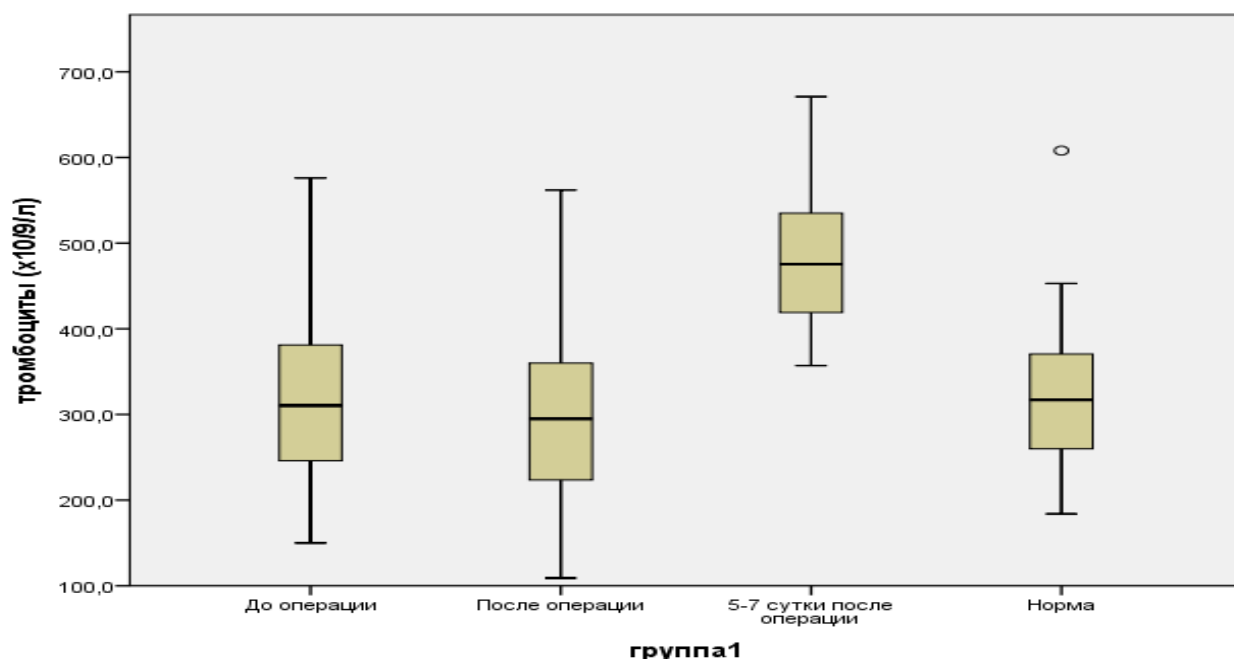


Рисунок 27. Динамика количества тромбоцитов до операции, после операции и на 5-7 п.о. у пациентов без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии

Выводы: У группы новорожденных после оперативных вмешательств, в 93,8% выполненных эндоскопическим методом, в периоперационном периоде без клинических нарушений гемостаза было выявлено снижение естественного антикоагулянта (антитромбина III) на 2-4 послеоперационные сутки на 26,4% и 5-7 послеоперационные на 25,8% по сравнению с контрольной группой пациентов; снижение показателя внешнего механизма свертывания (протромбина по Квику) на 2-4 послеоперационные сутки на 21,2% и 5-7 послеоперационные на 22,5% по сравнению с контрольной группой; повышение D-димера на 5-7 послеоперационные сутки на 54,5% по сравнению с контрольной группой и на 67,8% по сравнению с показателями до операции; увеличение количества

тромбоцитов на 5-7 послеоперационные сутки на 33,3% по сравнению с контрольной группой и на 34,7% по сравнению с показателями до операции.

3.3. Выявить факторы, предрасполагающие к нарушению системы гемостаза у детей с врожденными пороками развития, требующих проведения раннего хирургического вмешательства

С целью выделения наиболее значимых дооперационных, включающих факторы риска со стороны матери; врожденных и перинатальных; интраоперационных и послеоперационных факторов риска нарушений системы гемостаза, нами была выполнена статистическая обработка двух групп пациентов: с нарушениями системы гемостаза ($n_1=38$) и контрольная группа пациентов без нарушений системы гемостаза ($n_2=40$).

Среди них были выделены факторы риска со стороны матери: ЭКО ($n_1=4/38$ (10,5%), $n_2 = 0$, $\chi^2 = 0,075$, $p = 0,784$), многоплодная беременность ($n_1=5/38$ (13,2%), $n_2 = 1/40$ (2,5%), $\chi^2 = 3,418$, $p = 0,064$), самопроизвольные выкидыши ($n_1=8/38$ (21,1%), $n_2 = 3/40$ (7,5%), $\chi^2 = 0,805$, $p = 0,370$), сахарный диабет у матери ($n_1=2/38$ (5,3%), $n_2 = 1/40$ (2,5%), $\chi^2 = 0,044$, $p = 0,834$), тромбофилии у матери и родственников ($n_1=2/38$ (5,3%), $n_2 = 1/40$ (2,5%), $p = 1,000$); угроза прерывания беременности ($n_1=24/38$ (63,2%), $n_2 = 15/40$ (37,5%), $\chi^2 = 0,021$, $p = 0,885$), преэклампсия/эклампсия ($n_1=1/38$ (2,6%), $n_2 = 1/40$ (2,5%), $p = 1,000$), инфекционные заболевания во время беременности ($n_1=8/38$ (21,1%), $n_2 = 5/40$ (12,5%), $\chi^2 = 0,226$, $p = 0,635$); проведение антикоагулянтной терапии во время беременности ($n_1=3/38$ (7,9%), $n_2 = 4/40$ (10%), $\chi^2 = 6,160$, $p = 0,014$); кесарево сечение ($n_1=21/38$ (55,3%), $n_2 = 11/40$ (27,5%), $p = 1,000$); многоводие во время беременности ($n_1=9/38$ (23,7%), $n_2 = 5/40$ (12,5%), $\chi^2 = 0,639$, $p = 0,424$); маловодие во время беременности ($n_1=1/38$ (2,6%), $n_2 = 1/40$ (2,5%), $\chi^2 = 0,305$, $p = 0,580$).

Среди врожденных факторов риска были отмечены: тромбофилические мутации ($n_1=15/38$ (39,5%), $n_2 = 0$, $\chi^2 = 14,526$, $p = 0,01$), наличие врожденного порока сердца ($n_1=4/38$ (10,5%), $n_2= 3/40$ (7,5%), $\chi^2 = 0,110$, $p = 0,741$).

Были выделены перинатальные факторы риска у выбранной группы новорожденных: недоношенность ($n_1=9/38$ (23,7%), $n_2 = 2/40$ (5%), $\chi^2 = 5,691$, $p = 0,128$); пол ребенка (мальчик) $n_1=21/38$ (55,3%), $n_2 = 19/40$ (47,5%), $\chi^2 = 0,091$, $p = 0,762$; ЗВУР ($n_1= 4/38$ (10,5%), $n_2 = 0$, $\chi^2 = 3,244$, $p = 0,072$); необходимость постановки дренажа любой локализации ($n_1=15/38$ (39,5%), $n_2 = 6/40$ (15%), $\chi^2 = 0,163$, $p = 0,686$); асфиксия (на основании оценки по Апгар на 1 минуте): 6 и более баллов – $n_1=24/38$ (63,2%), $n_2 = 34/40$ (85%), 4-5 баллов – $n_1=11/38$ (28,9%), $n_2 = 6/40$ (15%), менее 4 –х баллов – $n_1=3/38$ (7,9%), $n_2 = 0$, $\chi^2 = 0,204$, $p = 0,903$; асфиксия (на основании оценки по Апгар на 5 минуте): 6 и более баллов – $n_1=35/38$ (92,1%), $n_2 = 40/40$ (100%), 4-5 баллов – $n_1=3/38$ (7,9%), $n_2 = 0$, менее 4 –х баллов – $n_1=0$, $n_2 = 0$, $p = 1,000$; острая гипоксия плода в родах ($n_1=15/38$ (39,5%), $n_2 = 6/40$ (15%), $p = 1,000$); оказание первичных реанимационных мероприятий в родильном зале ($n_1=28/38$ (73,7%), $n_2 = 14/40$ (35%), $\chi^2 = 4,974$, $p=0,026$); необходимость проведения ИВЛ в первые 12 часов жизни ($n_1=24/38$ (63,2%), $n_2 = 15/40$ (37,5%), $\chi^2 = 13,420$, $p = 0,04$); максимальный FiO₂ в первые 12 часов, % (не проводилось – $n_1=9/38$ (23,7%), $n_2 = 25/40$ (62,5%), до 60% - $n_1=13/38$ (34,2%), $n_2 = 10/40$ (25%), более 60% - $n_1=16/38$ (42,1%), $n_2 = 5/40$ (12,5%), $\chi^2 = 9,746$, $p = 0,021$); потребность в проведении ВЧОИВЛ ($n_1=17/38$ (44,7%), $n_2 = 1/40$ (2,5%), $\chi^2 = 6,369$, $p = 0,012$); длительность нахождения на ИВЛ (1-3 суток – $n_1=9/38$ (23,7%), $n_2 = 21/40$ (52,5%), 4-6 суток – $n_1=8/38$ (21%), $n_2 = 3/40$ (7,5%), 7 и более – $n_1=21/38$ (55,3%), $n_2 = 16/40$ (40%), $\chi^2 = 5,280$, $p = 0,071$); дефицит оснований (по BE) в первые 12 часов жизни (-5 и более – $n_1=13/38$ (34,2%), $n_2 = 25/40$ (62,5%), ниже (-5) - $n_1=25/38$ (65,8%), $n_2 = 15/40$ (37,5%), $\chi^2 = 0,806$, $p = 0,668$); признаки инфекционного заболевания (пневмония, сепсис) - $n_1=20/38$ (5,3%), $n_2 = 5/40$ (12,5%), $\chi^2 = 0,226$, $p = 0,635$; длительность назначения миорелаксантов (до 3-х суток – $n_1=14/38$ (36,8%), $n_2 = 24/40$ (60%), от 3-х до 7 суток – $n_1=8/38$ (21,1%), $n_2 =$

8/40 (20%), 7 и более суток - $n_1=16/38$ (42,1%), $n_2 = 8/40$ (20%), $\chi^2 = 4,937$, $p = 0,085$; наличие гемолитической болезни новорожденных ($n_1=5/38$ (13,2%), $n_2 = 1/40$ (2,5%), $\chi^2 = 4,608$, $p = 0,032$); общее количество постановок ЦВК (1 катетеризация – $n_1=12/38$ (31,6%), $n_2 = 26/40$ (65%), 2 катетеризации – $n_1=20/38$ (52,6%), $n_2 = 12/40$ (30%), 3 катетеризации и более – $n_1=6/38$ (15,8%), $n_2 = 2/40$ (5%), $\chi^2 = 4,894$, $p = 0,087$; венесекция *v.safena magna* ($n_1=13/38$ (34,2%), $n_2 = 5/40$ (12,5%), $\chi^2 = 6,369$, $p = 0,012$); количество трансфузий СЗП (не проводилось – $n_1=7/38$ (18,4%), $n_2 = 31/40$ (77,5%), одна – $n_1=11/38$ (28,95%), $n_2 = 8/40$ (20%), две – $n_1=11/38$ (28,95%), $n_2 = 1/40$ (2,5%), три и более – $n_1=9/38$ (23,7%), $n_2 = 0$), $\chi^2 = 17,360$, $p = 0,001$; одновременное (в течение 1-х суток) назначение нескольких белковых компонентов (СЗП, отмывые эритроциты, иммуноглобулины, альбумин, криопреципитат, тромбоцитарный концентрат) - $n_1=27/38$ (71,1%), $n_2 = 5/40$ (12,5%), $\chi^2 = 8,649$, $p=0,014$; одновременное назначение (в течение 1-х суток) нескольких препаратов, обладающих гемостатическим эффектом ($n_1=33/38$ (86,8%), $n_2 = 24/40$ (60%), $\chi^2 = 0,320$, $p = 0,956$); одновременное (в течение 1-х суток) назначение СЗП с препаратами, обладающими гемостатическим эффектом ($n_1=31/38$ (81,6%), $n_2 = 9/40$ (22,5%), $\chi^2 = 16,117$, $p = 0,001$); одновременное назначение (в течение 1-х суток) препаратов, обладающих вазопрессорным и кардиотоническим действием ($n_1=25/38$ (65,8%), $n_2 = 14/40$ (35%), $\chi^2 = 12,235$, $p = 0,002$); антитромбин III менее 50% ($n_1=27/38$ (71,1%), $n_2 = 22/40$ (55%), $\chi^2 = 2,553$, $p = 0,466$), протеин С менее 30% ($n_1=23/38$ (60,5%), $n_2 = 17/40$ (42,5%), $\chi^2 = 0,355$, $p = 0,502$), фибриноген менее 2 г/л ($n_1=4/38$ (10,5%), $n_2 = 1/40$ (2,5%), $\chi^2 = 30,519$, $p < 0,00001$), фибриноген более 5 г/л ($n_1=9/38$ (23,7%), $n_2 = 13/40$ (32,5%), $\chi^2 = 2,784$, $p = 0,426$), тромбоциты менее 50×10^9 /л ($n_1=12/38$ (31,6%), $n_2 = 1/40$ (2,5%), $\chi^2 = 10,533$, $p = 0,001$), тромбоциты более 450×10^9 /л ($n_1=11/38$ (28,9%), $n_2 = 23/40$ (57,5%), $\chi^2 = 6,130$, $p = 0,105$), АЧТВ более 52 секунд ($n_1=26/38$ (68,4%), $n_2 = 11/40$ (27,5%), $\chi^2 = 10,158$, $p = 0,001$), протромбин по Квику менее 60% ($n_1=29/38$ (76,3%), $n_2 = 9/40$ (22,5%), $\chi^2 = 16,659$, $p = 0,00001$), СРБ более 5 мг/л ($n_1=32/38$ (84,2%), $n_2 = 28/40$ (70%), $\chi^2 = 6,836$, $p = 0,077$), креатинин более 100 мкмоль/л ($n_1=20/38$ (52,6%), $n_2 = 7/40$ (17,5%), $\chi^2 = 1,157$, $p = 0,763$); мочевины

(максимальное значение): 2,5-4,5 ммоль/л – $n_1=4/38$ (10,55%), $n_2 = 14/40$ (35%), 4,5-10 ммоль/л – $n_1=14/38$ (36,8%), $n_2 = 14/40$ (35%), 10-20 ммоль/л – $n_1=16/38$ (42,1%), $n_2 = 9/40$ (22,5%), более 20 ммоль/л – $n_1=4/38$ (10,55%), $n_2 = 3/40$ (7,5%), $\chi^2 = 0,859$, $p = 0,835$.

После проведения статистической обработки выделенных факторов риска у пациентов с нарушениями системы гемостаза ($n_1=38$) и контрольной группы ($n_2=40$) с помощью логистической регрессии были получены наиболее значимые факторы риска в дооперационном периоде у детей с врожденными пороками развития (рисунок 28). Было получено уравнение логистической регрессии:

$$f(z) = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

$f(z)$ – логистическая функция (вероятность того, что произойдет интересное событие),

e – основание натуральных логарифмов, равное 2,71828,

$z = 1,691$ х (одновременное (в течение 1-х суток) назначение нескольких белковых компонентов (СЗП, отмытые эритроциты, иммуноглобулины, альбумин, криопреципитат, тромбоцитарный концентрат): нет-0, да-1) + $2,247$ х (одновременное (в течение 1-х суток) назначение СЗП с препаратами, обладающими гемостатическим эффектом: нет-0, да-1) + $1,670$ х (оказание первичных реанимационных мероприятий в родильном зале: нет-0, да-1) - $8,344$.

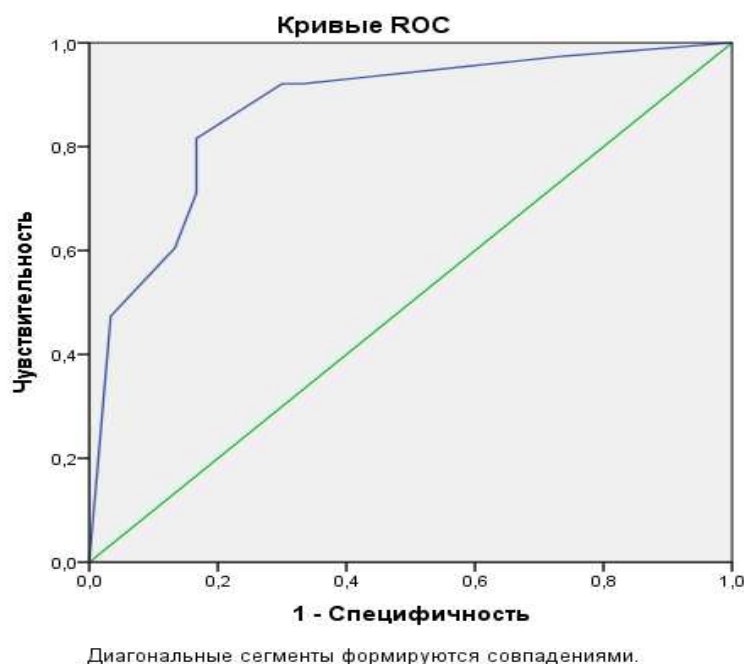


Рисунок 28. Дооперационные факторы риска нарушений гемостаза у детей с врожденными пороками развития, требующих проведения раннего оперативного лечения. ROC - кривая логистической регрессии

Наличие 3-х и более выделенных факторов риска позволяет с чувствительностью 81,6%, специфичностью 83,3%, диагностической точностью 82,4% прогнозировать нарушения гемостаза у детей с врожденными пороками развития до проведения оперативного лечения. AUC=0,872. 95% ДИ: 0,785-0,959.

С целью выявления наиболее значимых интраоперационных факторов риска была проведена статистическая обработка группы пациентов с нарушениями системы гемостаза в интраоперационном и послеоперационном периоде, за исключением пациентов, не потребовавших проведения оперативного вмешательства ($n_1=36$) и контрольной группы пациентов ($n_2=40$).

Нами были получены интраоперационные факторы риска: длительность предоперационной стабилизации пациента (от 1 до 3-х суток- $n_1=21/36$ (58,3%), $n_2= 29/40$ (72,5%), от 3-х до 4-х суток – $n_1=6/36$ (16,7%), $n_2= 4/40$ (10%), более 4-х суток – $n_1=9/36$ (25%), $n_2=7/40$ (17,5%), $\chi^2 = 1,944$, $p = 0,584$; открытое оперативное

вмешательство ($n_1=18/36$ (50%), $n_2= 13/40$ (32,5%), $\chi^2 = 0,333$, $p = 0,564$); длительность оперативного вмешательства более 2-х часов ($n_1=16/36$ (44,4%), $n_2= 11/40$ (27,5%), $\chi^2 = 0,628$, $p = 0,428$); проведение 2-х и более операций ($n_1=5/36$ (13,9%), $n_2=4/40$ (10%), $\chi^2 = 0,532$, $p = 0,282$); объем кровопотери интраоперационно (до 10 мл – $n_1=25/36$ (69,45%), $n_2= 38/40$ (95%), от 10 до 30 мл – $n_1=8/36$ (22,2%), $n_2= 2/40$ (5%), более 30 мл – $n_1=3/36$ (8,35%), $n_2=0$), $\chi^2 = 10,472$, $p = 0,015$); назначение интраоперационно 2-х и более препаратов, обладающих вазопрессорным и кардиотоническим эффектом ($n_1=15/36$ (41,7%), $n_2= 14/40$ (35%), $\chi^2 = 8,743$, $p = 0,033$), интраоперационное кровотечение, потребовавшее проведения СЗП ($n_1=23/36$ (72,2%), $n_2= 8/40$ (20%), $\chi^2 = 1,917$, $p = 0,166$); проведение гемотрансфузии отмытых эритроцитов интраоперационно ($n_1=5/36$ (13,9%), $n_2= 0$, $\chi^2 = 0,166$, $p = 1,000$); одновременное назначение интраоперационно СЗП с препаратами, обладающими гемостатическим эффектом ($n_1=21/36$ (58,3%), $n_2= 8/40$ (20%), $\chi^2 = 3,349$, $p = 0,067$); потребность в проведении ВЧОИВЛ интраоперационно ($n_1=4/36$ (11,1%), $n_2=0$, $\chi^2 = 6,369$, $p = 0,012$); максимальный FiO₂ интраоперационно, % (до 40% - $n_1=7/36$ (19,4%), $n_2= 14/40$ (35%), 40-60% - $n_1=9/36$ (25%), $n_2= 25/40$ (62,5%), более 60% - $n_1=20/36$ (55,6%), $n_2= 1/40$ (2,5%), $\chi^2 = 28,229$, $p < 0,00001$); проведение эпидуральной катетеризации интраоперационно ($n_1=12/36$ (33,3%), $n_2= 11/40$ (27,5%), $\chi^2 = 0,488$, $p = 0,485$).

С помощью логистической регрессии были выделены наиболее значимые интраоперационные факторы риска нарушений гемостаза у детей с врожденными пороками развития (рисунок 29). Было получено уравнение логистической регрессии:

$$f(z) = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

$f(z)$ - логистическая функция (вероятность того, что произойдет интересующее событие),

e – основание натуральных логарифмов, равное 2,71828,

$z = 1,618 \times (\text{одновременное назначение интраоперационно нескольких белковых компонентов (СЗП, отмые эритроциты, иммуноглобулины, альбумин, криопреципитат, тромбоцитарный концентрат): нет-0, да-1}) + 1,580 \times (\text{одновременное назначение интраоперационно СЗП с препаратами, обладающими гемостатическим эффектом: нет-0, да-1}) + 2,528 \times (\text{потребность в проведении ВЧОИВЛ интраоперационно: нет-0, да-1}) - 7,522.$

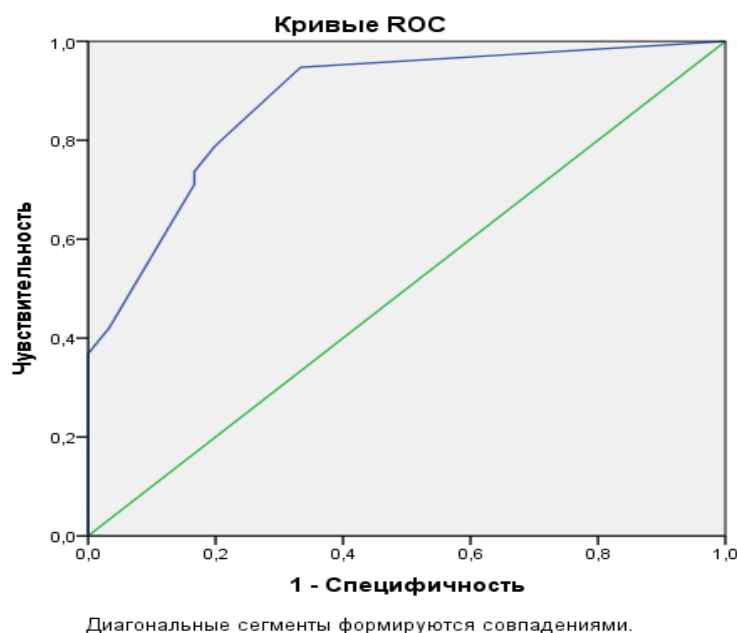


Рисунок 29. Интраоперационные факторы риска нарушений гемостаза у детей с врожденными пороками развития, требующих проведения раннего оперативного лечения. ROC - кривая логистической регрессии

Наличие 3-х и более выделенных факторов риска позволяет с чувствительностью 84,8%, специфичностью 71,4%, диагностической точностью 77,9% прогнозировать нарушения гемостаза у детей с врожденными пороками развития интраоперационно. AUC=0,879. 95% ДИ: 0,797-0,961.

По результатам оценки пациентов с нарушениями системы гемостаза, не включая пациентов без оперативного вмешательства ($n_1=36$) и контрольной группы пациентов, были получены послеоперационные факторы риска: начало

гепаринотерапии после операции (до 12 часов после операции – $n_1=14/36$ (38,9%), $n_2=15/40$ (37,5%), 12-24 часа после операции – $n_1=18/36$ (50%), $n_2=25/40$ (62,5%), более 24 часов – $n_1=4/36$ (11,1%), $n_2=0$), $\chi^2 = 3,724$, $p = 0,293$); на какие послеоперационные сутки доза гепаринотерапии составила 100 Ед/кг/сут (1 п.о. – $n_1=10/36$ (27,8%), $n_2=10/40$ (25%); 2 п.о. – $n_1=9/36$ (25%), $n_2=8/40$ (20%); 3 п.о. и более – $n_1=17/36$ (47,2%), $n_2=22/40$ (55%), $\chi^2 = 21,965$, $p = 0,001$); сочетание антитромбин III <30% и протеина С <20% ($n_1=7/36$ (19,4%), $n_2=1/40$ (2,5%), $\chi^2 = 5,014$, $p = 0,025$).

С помощью статистической обработки нами были выделены наиболее значимые общие факторы риска нарушений гемостаза у детей с врожденными пороками развития, включающие дооперационные, интраоперационные и послеоперационные факторы риска (рисунок 30). Было получено уравнение логистической регрессии:

$$f(z) = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

$f(z)$ – логистическая функция (вероятность того, что произойдет интересное событие),

e – основание натуральных логарифмов, равное 2,71828,

$z = -2,789$ х (одновременное проведение трансфузии СЗП в сочетании с препаратами, обладающими гемостатическим эффектом: нет-0, да-1) + 1,906 х (на какие послеоперационные сутки доза гепаринотерапии составила 100 Ед/кг/сут: 1 п.о. - 0, 2 п.о. и более – 1) - 1,055 х (ИВЛ в первые 12 часов жизни: нет – 0, да – 1) - 2,264 х (потребность в проведении ВЧОИВЛ: нет – 0, да – 1) - 4,181 х (объем кровопотери интраоперационно: до 10 мл – 0, 10-30 мл – 0,5, более 30 мл – 1) + 1,969 х (одновременное назначение интраоперационно СЗП и препаратов, обладающих гемостатическим эффектом: нет-0, да-1) + 2,905.



Рисунок 30. Послеоперационные факторы риска нарушений гемостаза у детей с врожденными пороками развития, требующих проведения раннего оперативного лечения. ROC - кривая логистической регрессии

Наличие шести и более выделенных факторов риска позволяет с чувствительностью 92,1%, специфичностью 90%, диагностической точностью 91,2% прогнозировать нарушения гемостаза у детей с врожденными пороками развития в послеоперационном периоде. $AUC=0,958$. 95% ДИ: 0,911-1,000.

По результатам проведенной статистической обработки методом логистической регрессии дооперационных, интраоперационных и послеоперационных факторов риска выделены наиболее значимые факторы, предрасполагающие к нарушению гемостаза у новорожденных, которые были отнесены к основным (1 балл). К дополнительным (0,5 балла) были отнесены факторы риска, предрасполагающие к нарушению гемостаза, которые были достоверны, но не попали в уравнение логистической регрессии (таблица 9).

Факторы риска нарушений гемостаза у детей с врожденными пороками развития, требующих проведения раннего хирургического вмешательства

Факторы риска	χ^2	p
Основные факторы риска нарушений гемостаза(1 балл)		
ИВЛ в первые 12 часов жизни	13,420	0,04
Потребность в ВЧОИВЛ	6,369	0,012
Одновременное проведение трансфузий СЗП в сочетании с гемостатическими препаратами (Этамзилат, Транексам, Гордокс)	16,117	0,001
Объем кровопотери интраоперационно	10,472	0,015
На какие п.о. доза гепаринотерапии составила 100 Ед/кг/сут	21,965	0,001
Оказание первичных реанимационных мероприятий в родильном зале	4,974	0,026
Одновременное (в течение 1-х суток) назначение нескольких белковых компонентов (СЗП, отмытые эритроциты, иммуноглобулины, альбумин, криопреципитат, тромбоцитарный концентрат)	8,649	0,014
Дополнительные факторы риска нарушений гемостаза(0,5 балла)		
Проведение антикоагулянтной терапии во время беременности	6,160	0,014
Тромбофилические мутации у ребенка	14,526	0,01
Максимальный FiO2 в первые 12 часов, %	9,746	0,021
Гемолитическая болезнь новорожденного	4,608	0,032
Трансфузия СЗП	17,360	0,001
Одновременное назначение 2-х и более препаратов, обладающих вазопрессорным и кардиотоническим эффектом	12,235	0,002
Венесекция v.safena magna	6,369	0,012
Фибриноген менее 2 г/л	30,519	<0,00001
Антитромбин III <30% и Протеин С <20%	5,014	0,025
Тромбоциты <50x10 ⁹ /л	10,533	0,001
АЧТВ >52 сек	10,158	0,001
Протромбин по Квику <60%	16,659	0,00001

Выделенные основные и дополнительные факторы риска составили основу балльной оценки нарушений гемостаза у новорожденных, требующих проведения раннего хирургического вмешательства (таблица 10).

Таблица 10

Балльная оценка факторов риска нарушений гемостаза у детей с врожденными пороками развития, требующих проведения раннего хирургического вмешательства

<i>Факторы риска со стороны матери:</i>	Баллы
Проведение антикоагулянтной терапии во время беременности	нет-0, да +0,5
<i>Врожденные факторы риска:</i>	
Тромбофилические мутации у ребенка	нет-0, да +0,5
<i>Перинатальные факторы риска:</i>	
ИВЛ в первые 12 часов жизни	нет-0, да +1 балл
Максимальный FiO ₂ в первые 12 часов >60%	нет-0, да +0,5
Оказание первичных реанимационных мероприятий в родильном зале	нет-0, да +1 балл
Гемолитическая болезнь новорожденного	нет-0, да +0,5
Потребность в ВЧОИВЛ	нет-0, да +1 балл
Трансфузия СЗП	нет-0, да +0,5
Одновременное проведение трансфузий СЗП в сочетании с гемостатическими препаратами (Этамзилат, Транексам, Гордокс)	нет-0, да +1 балл
Одновременное (в течение 1-х суток) назначение нескольких белковых компонентов (СЗП, отмые эритроциты, иммуноглобулины, альбумин, криопреципитат, тромбоцитарный концентрат)	нет-0, да +1 балл
Одновременное назначение 2-х и более препаратов, обладающих вазопрессорным и кардиотоническим эффектом	нет-0; да +0,5
Венесекция v.safena magna	нет-0, да +0,5
<i>Интраоперационные факторы риска:</i>	
Объем кровопотери интраоперационно	до 10 мл – 0, 10-30 мл – 0,5, более 30 мл – 1
<i>Послеоперационные факторы риска:</i>	
На какие п.о. доза гепаринотерапии составила 100 Ед/кг/сут	1 п.о. – 0; 2 п.о. и более +1 балл

Лабораторные факторы риска:	
Фибриноген менее 2 г/л	нет-0, да +0,5
Антитромбин III <30% и Протеин С <20%	нет-0, да +0,5
Тромбоциты <50x10 ⁹ /л	нет-0, да +0,5
АЧТВ >52 сек	нет-0, да +0,5
Протромбин по Квику <60%	нет-0, да +0,5
Общая сумма баллов:	13 баллов

С целью определения вероятности нарушений гемостаза у детей с В, требующих проведения раннего хирургического вмешательства, были определены баллы для пациентов с нарушениями гемостаза ($n_1=38$) и без нарушений гемостаза ($n_2=40$).

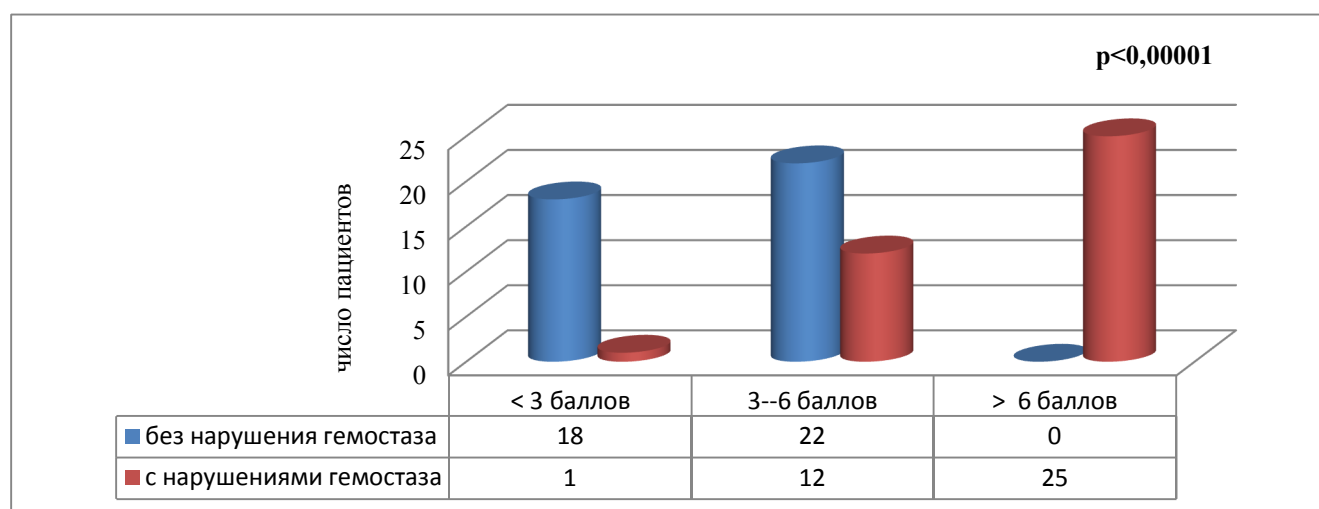


Рисунок 31. Распределение числа пациентов с врожденными пороками развития с нарушениями и без нарушения гемостаза в зависимости от суммы баллов, полученной в результате оценки по таблице факторов риска

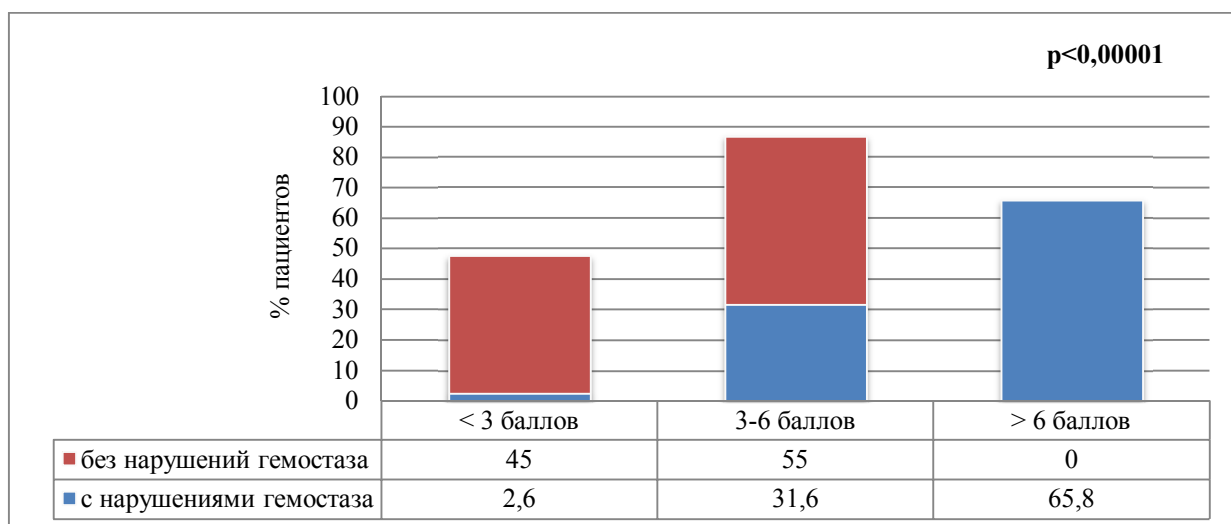


Рисунок 32. Процентное распределение пациентов с врожденными пороками развития с нарушениями и без нарушения гемостаза в зависимости от суммы баллов, полученной в результате оценки по таблице факторов риска

На рисунке 31 и рисунке 32 отражено суммарное распределение в числовом и процентном соотношении пациентов по вероятности развития нарушений гемостаза: низкий (менее 3 баллов), умеренный (3-6 баллов) и высокий риск (более 6 баллов). С помощью статистической обработки результатов распределения пациентов по вероятности нарушения гемостаза на основании суммы баллов получены достоверные значения ($\chi^2=36,750$, $p<00001$).

Выводы: Выделены факторы риска, предрасполагающие к нарушению гемостаза:

- факторы риска со стороны матери: проведение антикоагулянтной терапии во время беременности (3/38 (7,9%), $p = 0,014$);
- врожденные факторы риска: тромбофилические мутации у ребенка (15/38 (39,5%), $p = 0,01$);
- перинатальные факторы риска: ИВЛ в первые 12 часов жизни (24/38 (63,2%), $p = 0,04$), максимальный FiO2 в первые 12 часов >60% (16/38

(42,1%), $p = 0,021$), оказание первичных реанимационных мероприятий в родильном зале (28/38 (73,7%), $p=0,026$), гемолитическая болезнь новорожденного (5/38 (13,2%), $p = 0,032$), потребность в ВЧОИВЛ (17/38 (44,7%), $p = 0,012$), трансфузия СЗП (31/38 (81,6%), $p = 0,001$), одновременное проведение трансфузий СЗП в сочетании с гемостатическими препаратами (31/38 (81,6%), $p = 0,001$), одновременное (в течение 1-х суток) назначение нескольких белковых компонентов (СЗП, отмытые эритроциты, иммуноглобулины, альбумин, криопреципитат, тромбоцитарный концентрат) (27/38 (71,1%), $p=0,014$), одновременное назначение 2-х и более препаратов, обладающих вазопрессорным и кардиотоническим эффектом (25/38 (65,8%), $p = 0,002$), венесекция *v.safena magna* (13/38 (34,2%), $p = 0,012$);

- интраоперационные факторы риска: объем кровопотери интраоперационно (до 10 мл – 25/36 (69,45%), от 10 до 30 мл – 8/36 (22,2%), более 30 мл – 3/36 (8,35%), $p = 0,015$);

- послеоперационные факторы риска: на какие п.о. доза гепаринотерапии составила 100 Ед/кг/сут (1 п.о. – 10/36 (27,8%); 2 п.о. – 9/36 (25%); 3 п.о. и более – 17/36 (47,2%), $p = 0,001$);

- лабораторные факторы риска (фибриноген менее 2 г/л (4/38 (10,5%), $p < 0,00001$), антитромбин III $< 30\%$ и протеин С $< 20\%$ (7/36 (19,4%), $p = 0,025$), тромбоциты $< 50 \times 10^9$ /л (12/38 (31,6%), $p = 0,001$), АЧТВ > 52 сек (26/38 (68,4%), $p = 0,001$), протромбин по Квику $< 60\%$ (29/38 (76,3%), $p = 0,00001$).

Дети с врожденными пороками развития, поступающие в отделение хирургии новорожденных, наиболее подвержены развитию нарушений гемостаза. Учет дооперационных (факторы риска со стороны матери, врожденные и перинатальные), интраоперационных и послеоперационных факторов риска с помощью проведения балльной оценки позволит выделить категорию пациентов,

наиболее подверженную развитию нарушений гемостаза, а, следовательно, предупреждать развитие геморрагических и тромботических осложнений.

3.4. Обосновать комплекс медицинских мероприятий, направленных на совершенствование профилактики, ранней диагностики и интенсивной терапии геморрагических и тромботических осложнений при хирургических вмешательствах у детей с врожденными пороками развития в неонатальном периоде

Тактика ведения новорожденных, требующих проведения раннего хирургического вмешательства, определяется врожденным пороком развития, в связи с чем все пациенты были разделены на 2 группы:

- 1 группа (кистозные образования органов брюшной полости; ВПР моче-половой системы; паховая, пупочная, эмбриональная грыжи; пилоростеноз; свищ пупка; меконияльный илеус; удвоение ЖКТ, омфалоцеле);
- 2 группа (ВДГ, гастрошизис, ВПР ЖКТ, тератома крестцово-копчиковой области, ВПР легких, нейробластома, лимфангиома, МВПР, ВПС).

Нами была разработана тактика ведения до операции детей 1 группы (рисунок 33) и пациентов 2 группы (рисунок 34, таблица 11).

При наличии центрального венозного катетера у 1 и 2 группы пациентов должна проводиться профилактика катетер-ассоциированных тромбозов НФГ (100 Ед/кг/сут) под контролем АЧТВ через 6-12 часов от начала терапии, оценкой лабораторных показателей гемостаза (ФБ, АЧТВ, протромбин по Квику, АТ III, ПРС) до начала гепаринотерапии. При получении АЧТВ >90с. дозу НФГ необходимо снизить на 25% с последующим контролем через 24 часа.

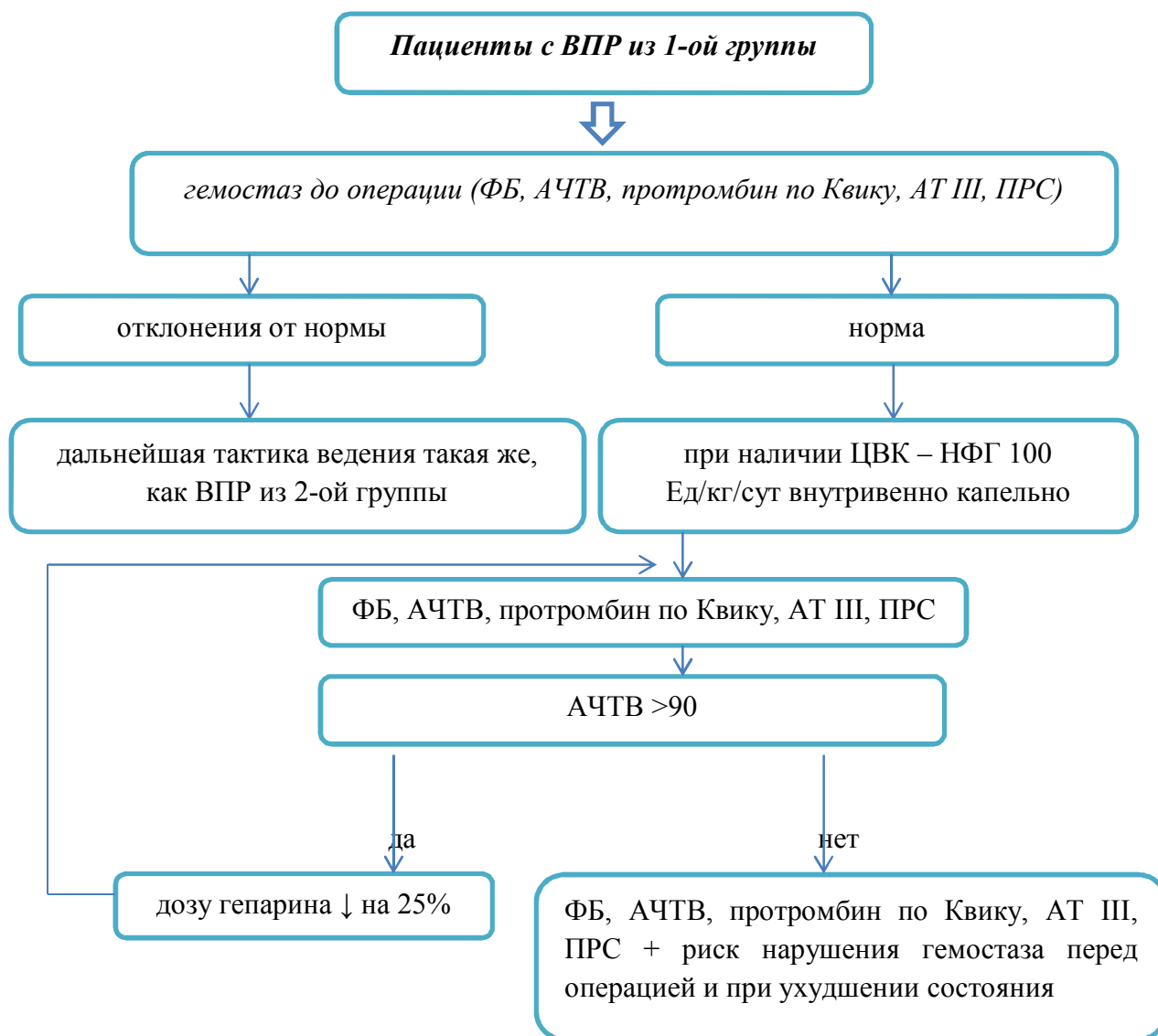


Рисунок 33. Тактика ведения детей перед операцией с врожденными пороками развития из 1 группы

Новорожденным 2 группы дополнительно необходимо оценить общее состояние гемостаза (тест тромбодинамики) и факторы риска нарушений в системе гемостаза на 1 сутки жизни (таблица 10), затем тактика ведения пациентов определяется в соответствии с полученными отклонениями от послеоперационной нормы (таблица 11). Контроль лабораторных показателей гемостаза проводится через 24 часа после выполненной коррекции.

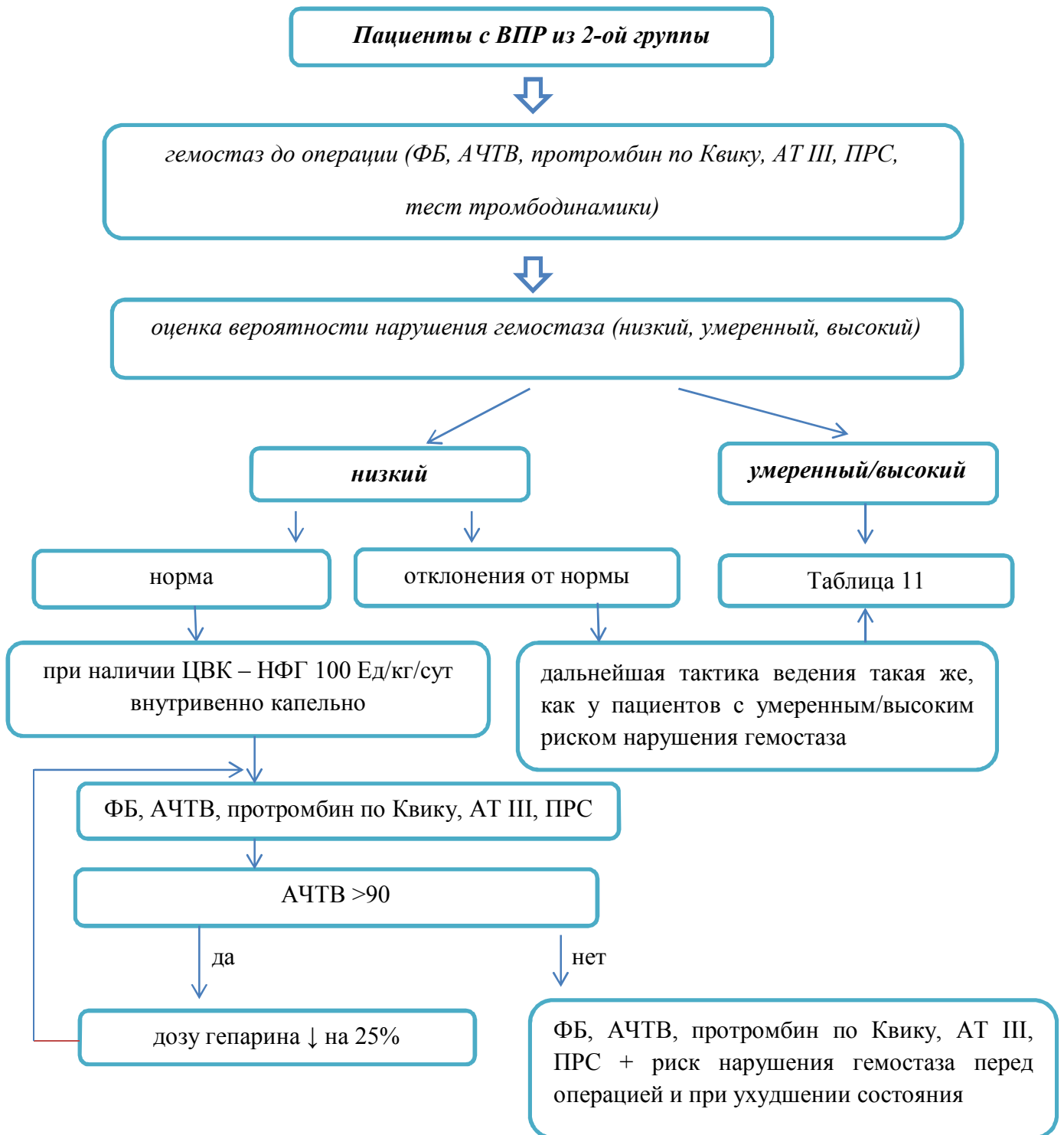


Рисунок 34. Тактика ведения детей перед операцией с врожденными пороками развития из 2 группы

Тактика ведения детей 2 группы с умеренным/высоким риском нарушения в системе гемостаза до операции

показатели гемостаза	отклонения от нормы	тактика ведения	
Фибриноген, г/л	<3	гемостатическая терапия	сочетание 4-х и более показателей → трансфузия СЗП
АЧТВ, секунд	>90	дозу гепарина ↓ на 25%	
Протромбин по Квику, %	<73	не требует коррекции	
Антитромбин III, %	<50	введение препарата АТIII	
Протеин С, %	<33	не требует коррекции	
Тест тромбодинамики			
Скорость роста сгустка - V, мкм/мин	<33	гемостатическая терапия	

При получении нормативных значений оценки системы гемостаза пациент допускается к выполнению оперативного лечения, введение профилактической дозы нефракционированных гепаринов отменяется за 12 часов до запланированной операции.

Пациентам, которым оперативное вмешательство не выполнено на 1 с.ж., необходимо проводить контроль системы гемостаза до операции:

- умеренный риск (3-6 баллов) - с периодичностью 48 часов;
- высокий риск (более 6 баллов) - ежедневный контроль гемостаза.

Новорожденным 1 и 2 группы оценка состояния гемостаза должна проводиться не позднее чем за 2-4 часа до предполагаемого времени начала операции.

Тактика ведения новорожденных интраоперационно зависит от объема кровопотери: при кровопотере до 30 мл – проводится гемостатическая терапия; более 30 мл – трансфузия СЗП.

Пациенты с врожденными пороками развития 1 группы в послеоперационном периоде не требуют проведения контроля системы гемостаза при отсутствии центрального венозного катетера и нарушений в системе гемостаза интраоперационно. Требуется проведения контроля системы гемостаза в послеоперационном периоде только при ухудшении состояния или появлении факторов риска.

Сразу после оперативного лечения пациентам с суммой баллов, согласно результатам дооперационного распределения, менее 3-х 2-ой группы назначается антикоагулянтная терапия НФГ (100 Ед/кг/сут внутривенно капельно) через 6-12 часов после операции при наличии ЦВК и гемостатическая терапия до 3-х послеоперационных суток включительно. Пациентам с суммой баллов 3-и и более, согласно результатам дооперационного распределения, назначается антикоагулянтная терапия НФГ (50 Ед/кг/сут внутривенно капельно) через 6-12 часов после операции при наличии ЦВК и гемостатическая терапия с последующим проведением контроля лабораторных показателей через 24 часа (рисунок 34, таблица 11)

После оперативного лечения новорожденным на 1 п.о. проводится контроль системы гемостаза (АЧТВ, фибриноген, протромбин по Квику, АТШ, ПРС), для пациентов с умеренным/высоким риском нарушения гемостаза дополнительно определяется тест тромбодинамики (скорость образования сгустка) с последующей оценкой факторов риска нарушений гемостаза (рисунок 34).

Пациентам в послеоперационном периоде (до 7-х послеоперационных суток включительно) необходимо проводить контроль системы гемостаза (рисунок 35, таблица 12):

- 3-6 баллов – три раза (через 12-24 часа после операции, на 2-4 п.о. и 5-7 п.о.) при получении лабораторных показателей в пределах допустимой послеоперационной нормы. При обнаружении отклонений от нормы контроль проводится через 24 часа после проведенной коррекции гемостаза;
- более 6 баллов - ежедневный контроль гемостаза.

После 7-х послеоперационных суток пациентам с суммой баллов 3 и более проводится контроль лабораторных показателей гемостаза (ФБ, АЧТВ, протромбин по Квику, АТ III, ПРС, тест тромбодинамики) через 24 часа после проведенной коррекции. После получения клинического и лабораторного отсутствия признаков нарушений гемостаза контроль лабораторных показателей гемостаза проводится до удаления центрального венозного катетера с периодичностью 1 раз в 7 дней. Повторная оценка факторов риска нарушений гемостаза проводится при ухудшении состояния пациента или появлении клинико-лабораторных признаков активного воспалительного процесса.

Пациентам с суммой баллов 3 и более в послеоперационном периоде (до 7-х послеоперационных суток включительно и в последующем - при ухудшении состояния) необходимо проводить ультразвуковой контроль с целью профилактики катетер-ассоциированных тромбозов:

- 3-6 баллов – 1 раз при условии получения лабораторных показателей гемостаза в пределах послеоперационной нормы. При получении отклонений от нормы - контроль проводится как у пациентов с суммой баллов более 6;
- более 6 баллов - ежедневный контроль.

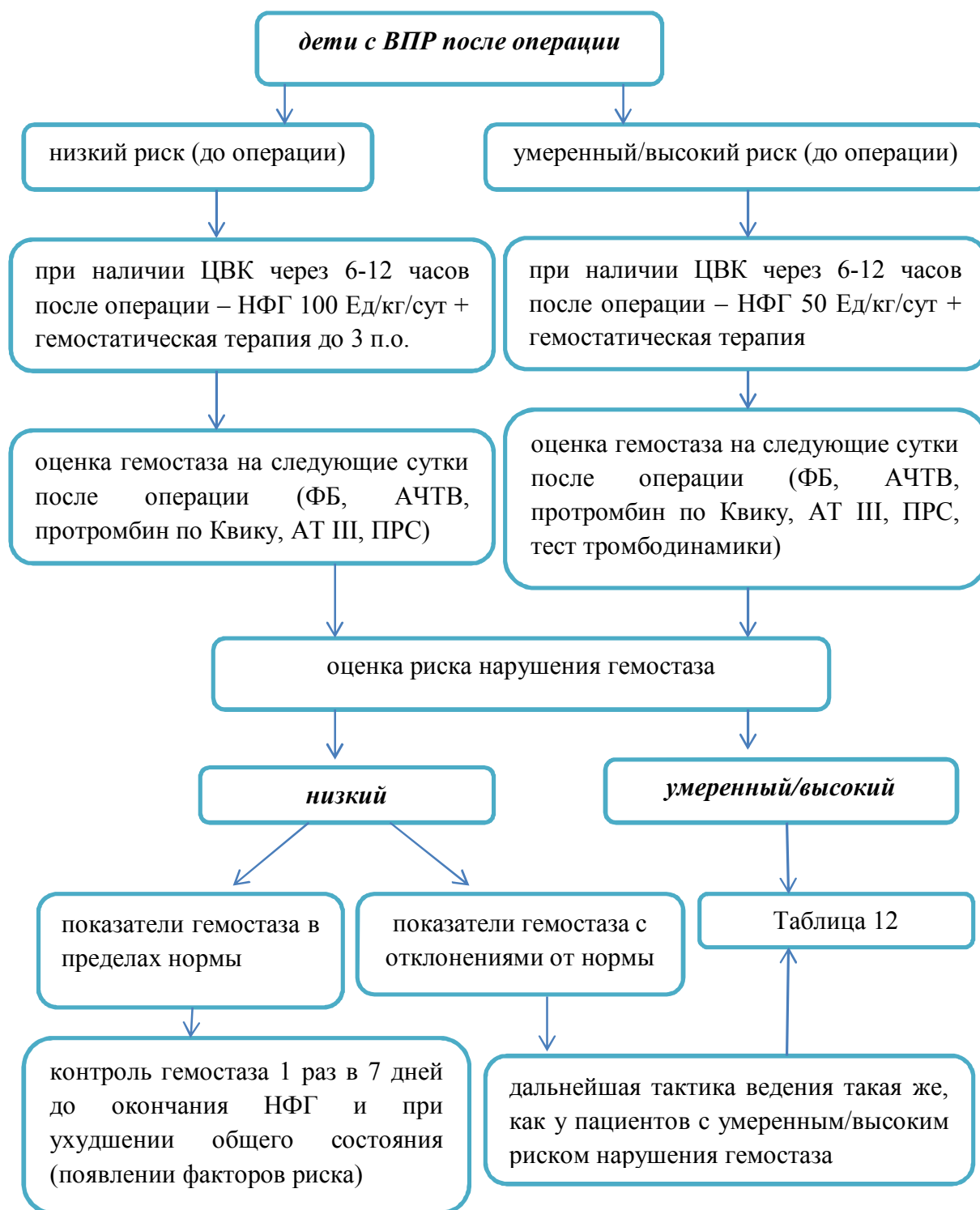


Рисунок 35. Тактика ведения детей после операции в зависимости от вероятности нарушения гемостаза

Таблица 12

Тактика ведения детей с умеренным/высоким риском осложнений после операции, на 2-4 и 5-7 послеоперационные сутки

показатели гемостаза	отклонения от нормы после операции	отклонения от нормы на 2-4 п.о.	отклонения от нормы на 5-7 п.о.	тактика ведения	сочетание 4-х и более показателей с отклонениями от нормы ↓ трансфузия СЗП	
Фибриноген, г/л	<3	<4	<3	гемостатич. терапия		
АЧТВ, секунд	>90	>53	>48	дозу гепарина ↓ на 25%		
АЧТВ, секунд	<40	<40	<40	дозу НФГ ↑ на 25%;		
<u>Тест тромбодинамики:</u> скорость роста сгустка, мкм/мин	>41	>38	>35	УЗ-контроль ЦВК на наличие тромбов		
Протромбин по Квику, %	<60	<68	<78	не требует коррекции		
Антитромбин III, %	<44	<44	<45	введение препарата АТП		
Протеин С, %	<29	<29	<34	не требует коррекции		
<u>Тест тромбодинамики:</u> скорость роста сгустка – V, мкм/мин	<32	<31	<30	гемостатич. терапия		

Необходимо проводить лечение любого выявленного тромбоза. Антикоагулянтная терапия должна быть своевременно начата, доза вводимого препарата должна быть эффективной. От своевременности начатой антикоагулянтной терапии зависит эффективность проводимого лечения.

Если тромбоз связан с катетером, но обратный ток крови по катетеру сохранен, ЦВК можно не удалять, использовать для проведения инфузионной терапии. При отсутствии проходимости ЦВК необходимо удалить.

В редких сомнительных случаях до начала проведения антикоагулянтной терапии в лечебной дозе тромботического осложнения (синус - тромбозы) подтверждением может служить МРТ.

Основными препаратами в терапии неонатальных тромбозов остаются нефракционированные гепарины. Терапия проводится в виде непрерывной инфузии. Рекомендованная стартовая доза составляет 28 Ед/кг/час. У пациентов с высоким риском кровотечения возможно начинать терапию с более низких доз. Терапия контролируется тестами АЧТВ и антиХа-активность. Для достижения целевых значений (удлинение АЧТВ в 2 — 2,5 раза или достижение антиХа-активности 0,4 — 0,8 антиХа МЕ/мл) доза гепарина корректируется. Вариантом выбора является терапия НМГ. Контроль терапии проводится в тесте антиХа-активности с целевыми значениями 0,5 — 1,0 антиХа МЕ/мл. Переход на НМГ возможен при появлении тенденции к снижению тромбоцитов, стойкое отсутствие признаков кровотечения по результатам гемостазиограммы, в связи с отсутствием эффективного антидота. В среднем курс терапии НФГ в нашей практике составлял 7-8 суток. Купирование эффекта НФГ проводится протамин сульфатом в дозе 1 мг на 100 Ед НФГ внутривенно.

На фоне терапии НФГ необходимо проводить заместительную терапию препаратом Антитромбина III. Известно, что значительное падение антитромбина III не только существенно снижает эффективность терапии гепаринами, но и может привести к неконтролируемому распространению тромбоза с фатальным исходом для пациента. При сочетанном применении гепарина и препаратов антитромбина III необходим регулярный контроль эффективности и безопасности терапии - определение активности антитромбина III в крови и АЧТВ или анти-Ха активности, теста тромбодинамики.

Показания к проведению заместительной терапии препаратом антитромбин III в комплексной терапии тромбоза включают в себя снижение антитромбина III менее 50%. Антитромбин необходимо вводить в разовой дозе 50 МЕ/кг под контролем АЧТВ или анти-Ха активности. Длительность и частота определяются клиническим состоянием и лабораторными данными. В наиболее тяжелых случаях возможно ежедневное введение до момента восстановления кровотока.

Рекомендованная длительность лечения венозных тромбозов составляет от 6 нед до 6 мес., определяется характером тромбоза и эффективностью терапии. НФГ не рекомендуется использовать дольше 3 недель, так как описаны осложнения в виде остеопороза и гепарин-индуцированной тромбоцитопении. НМГ можно использовать дольше. Контроль гемостазиограммы проводится ежедневно на фоне терапии НФГ, на фоне терапии НМГ до подбора лечебной дозы антикоагулянтного препарата, затем 1 раз в 3 дня. Окончить курс антикоагулянтной терапии допустимо раньше при условии высокого риска геморрагических осложнений и полной реканализацией тромба по результатам ультразвукового контроля.

Другие антикоагулянты в неонатологической практике применяются ограничено.

При возникновении тромботического осложнения до операции проводимую антикоагулянтную терапию необходимо отменить за 8 часов до операции, при снижении уровня антитромбина III < 50% ввести 40-50 МЕ/кг внутривенно струйно однократно. Через 12 часов после операции возобновить антикоагулянтную терапию НФГ в дозе 5 Ед/кг/ч с постепенным увеличением дозы до терапевтической до 3 послеоперационных суток. В качестве дополнительного метода оценки эффективности антикоагулянтной терапии может быть использован тест тромбодинамики (по скорости образования сгустка для НФГ 7-11 мкм/мин, для НМГ 7-14 мкм/мин).

Выводы: Разработана тактика ведения новорожденных в зависимости от врожденного порока развития в до- и послеоперационном периоде. По результатам выявленной вероятности нарушения системы гемостаза (низкий, умеренный и высокий) разработана профилактика, ранняя диагностика геморрагических и тромботических осложнений. Описаны особенности интенсивной терапии тромботических осложнений, диагностированных в до- и послеоперационном периоде.

3.5. Определить эффективность и безопасность отдельных методов коррекции нарушений гемостаза у новорожденных в периоперационном периоде

С целью определения клинической эффективности общепринятых способов профилактики и интенсивной терапии геморрагических и тромботических осложнений у детей с врожденными пороками развития в послеоперационном периоде было набрано две группы пациентов: ретроспективная ($n_1=264$) и проспективная ($n_2=275$). У проспективной группы пациентов выявлено снижение летальности геморрагических и

тромботических осложнений, так же была оценена эффективность внедрения факторов риска нарушения гемостаза (таблица 13).

Таблица 13

Характеристика нарушений в системе гемостаза у 1 группы ($N_1=264$) и 2 группы ($N_2=275$) пациентов

Нарушения гемостаза	n_1	n_2
Геморрагические осложнения	34/264 (12,9%)	22/275 (8%)
Тромботические осложнения	13/264 (4,9%)	8/275 (2,9%)
Нарушения гемостаза	47/264 (17,8%)	30/275 (10,9%)
Сочетанные тромбозы (2-х и более локализаций)	6/13 (46,2%)	3/8 (37,5%)
Летальность от геморрагических осложнений	8/34 (23,5%)	3/22 (13,6%)
Летальность от тромботических осложнений	6/13 (46,2%)	3/8 (37,5%)
Летальность от нарушений гемостаза	14/47 (29,8%)	6/30 (20%)
Реализация нарушений гемостаза среди пациентов из умеренного/высокого риска	47/79 (59,5%)	30/97 (30,9%)
Летальность от нарушений гемостаза среди пациентов из умеренного/высокого риска	14/47 (29,8%)	6/30 (20%)

По результатам оценки диагностики нарушений системы гемостаза было выявлено, что у ретроспективной группы контроль гемостазиограммы проводился до и после операции, что недостаточно для диагностики нарушений гемостаза у пациентов с высокой вероятностью тромботических и геморрагических осложнений. Контроль показателей гемостазиограммы не был постоянным, что не позволяло полноценно оценить состояние системы гемостаза, назначение профилактической антикоагулянтной терапии проводилось одинаково у всех пациентов с врожденными пороками развития, длительность гемостатической терапии с целью профилактики геморрагических осложнений в послеоперационном периоде была одинакова для всех пациентов, тромботические осложнения чаще всего были сочетанными, так как были диагностированы случайно при проведении контрольного ультразвукового исследования.

У проспективной группы пациентов была применена балльная оценка факторов риска нарушений гемостаза. По результатам оценки под контролем постоянно находились новорожденные с умеренным и высоким риском нарушения гемостаза, которым в зависимости от результата оценки системы гемостаза подбиралась профилактическая доза НФГ и последующий контроль ее эффективности. У проспективной группы пациентов проводился контроль показателей системы гемостаза (фибриноген, АЧТВ, протромбин по Квику, протромбиновое время, антитромбин III, протеин С, МНО, D-димер), ТЭГ, а так же оценка специального метода – теста тромбодинамики, что позволило получить наиболее полноценную оценку системы гемостаза. С целью наиболее ранней диагностики тромботических осложнений у проспективной группы пациентов был внедрен ультразвуковой скрининг катетер-ассоциированных тромбозов в послеоперационном периоде (до 7 п.о.), что позволило снизить количество сочетанных тромбозов.

У проспективной группы пациентов с умеренным и высоким риском нарушений гемостаза проводился контроль эффективности

профилактической дозы НФГ по антиХа-активности и тесту тромбодинамики. Во время лечения тромботических осложнений у проспективной группы пациентов подбор лечебной дозы НФГ и НМГ проводился с помощью АЧТВ, антиХа-активности и теста тромбодинамики. Расширенный контроль эффективной дозы позволил сократить время подбора лечебной дозы антикоагулянтной терапии.

У 13 из 38 пациентов с тромботическими осложнениями за период времени с 2010 по 2017гг. для оценки функционального состояния гемостаза был использован тест тромбодинамики, наряду с традиционно используемыми тестами (оценка АЧТВ и антиХа-активности). Тест тромбодинамики показал высокую чувствительность и информативность в процессе подбора эффективной и безопасной дозы антикоагулянтов по сравнению с традиционными тестами.

С целью предупреждения развития тромботических осложнений на фоне геморрагических у проспективной группы пациентов было снижено сочетанное применение в течение 1-х суток нескольких белковых компонентов (СЗП, отмые эритроциты, иммуноглобулины, альбумин, криопреципитат, тромбоцитарный концентрат), а так же сочетанное применение СЗП с гемостатическими препаратами.

Выводы: Оценка клинической эффективности общепринятых способов профилактики, диагностики и интенсивной терапии геморрагических и тромботических осложнений у детей с врожденными пороками развития в послеоперационном периоде выявила у проспективной группы снижение числа геморрагических и тромботических осложнений в постоперационном периоде на 6,9% и снижение летальности на 9,8%, благодаря внедрению новой тактики ведения пациентов в периоперационном периоде. Ранняя ультразвуковая диагностика тромбозов позволила

своевременно подбирать эффективную дозу антикоагулянтной терапии и предупреждать появление сочетанных тромбозов.

Клиническое наблюдение №1 Доношенная девочка М. у матери 33 лет без соматической патологии, от 3-ей беременности (1-я беременность - физиологические роды, ребенок здоров; 2-я беременность - физиологические роды, ребенок умер через 2 часа после рождения), протекавшей на фоне токсикоза первой половины, потери в весе 5 кг, угрозы выкидыша во втором триместре, на сроке 30 недель у плода диагностирован поликистоз почек, от 3-х физиологических родов, на сроке гестации 37 недель с массой тела при рождении 3000 г. с оценкой по Апгар 7-7 баллов в крайне тяжелом состоянии за счет дыхательной недостаточности, потребовавшей проведения ИВЛ, в связи с чем ребенок был переведен в реанимационное отделение, где ему был поставлен диагноз: врожденная пневмония, правосторонний пневмоторакс. В экстренном порядке была выполнена пункция правой плевральной полости с последующим проведением пассивного дренирования до 2с.ж. По результатам УЗИ почек, консультации генетика и проведения генетического обследования был установлен диагноз: поликистоз почек инфантильного типа аутосомно-рецессивный. Проводилась стимуляция диуреза из-за наличия олигоанурии с момента рождения и нарастания общей отечности в динамике до 2 с.ж. В связи с необходимостью проведения антибактериальной, а также интенсивной терапии, потребовалась постановка ЦВК (v.subclavia dex.).

На 2с.ж. у ребенка отмечалась отечность и цианоз кисти и предплечья слева (рисунок 36). На основании ультразвукового исследования сосудов левой верхней конечности был выставлен диагноз: Тромбоз глубоких вен левой верхней конечности.



Рисунок 36. Тромбоз глубоких вен левой верхней конечности

Была начата антикоагулянтная терапия НФГ в лечебной дозе: Гепарин внутривенно капельно 28 ЕД/кг/ч под контролем гемостаза и АЧТВ. На фоне антикоагулянтной терапии НФГ с целью коррекции дефицита факторов свертывания крови и антитромбина III (42%) была проведена трансфузия свежзамороженной плазмы, уровень тромбоцитов оставался в пределах нормативных значений. Отсутствие геморрагических проявлений, а также положительная динамика общего состояния новорожденного, позволили через 8 суток антикоагулянтной терапии НФГ провести замену на НМГ (Далтепарин) подкожно в дозе 130-160 МЕ/кг x 2 раза в сутки под контролем антиХа-активности (0,5-1,0 МЕ/мл).

На 10с.ж. ребенок была выполнена экстубация и перевод на самостоятельное дыхание. На 14с.ж. была отмечена положительная динамика в виде умеренной гиперемии кисти и небольших участков мацерации кожи. По результатам УЗИ прослеживался неизменный кровоток по левой подключичной и плечевой венам, глубокие вены предплечья в В-режиме и ЦДК определяются. Антикоагулянтная терапия была отменена, в связи с отсутствием клинических и ультразвуковых признаков венозного тромбоза, а также отсутствием дополнительных факторов риска. Общая продолжительность антикоагулянтной терапии составила 7,5 недель.

На 41с.ж. ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии с полным отсутствием клинических проявлений венозного тромбоза в профильное отделение для проведения этапного лечения по поводу наследственной патологии почек (рисунок 37).



Рисунок 37. Благоприятный исход тромбоза глубоких вен левой верхней конечности

Клиническое наблюдение №2 Новорожденный мальчик Л. у матери 29 лет без соматической патологии, от 3-ей беременности (1-я беременность - с/выкидыш в 12 недель, abrasio cavi uteri, без осложнений, 2-я беременность - с/выкидыш в 12-13 недель, abrasio cavi uteri, без осложнений), протекавшей на фоне токсикоза легкой степени в первом триместре беременности, угрозы выкидыша в 11-12 недель (стац. лечение), в 20 недель при УЗИ обнаружены интраамниальные синехии, подозрение на ВПР плода, в 26 недель при УЗИ подтвержден ВПР плода (атрезия пищевода), выраженное многоводие, интраамниальные синехии, в 30-31 неделю проводился амниоцентез (эвакуировано 2 л околоплодных вод), от 1-х преждевременные физиологических родов с выраженным многоводием на сроке гестации 36 недель с массой тела при рождении 2140г. оценкой по Апгар 7-8 баллов в тяжелом состоянии, в связи с чем ребенок был доставлен в отделение хирургии новорожденных, где ему был подтвержден диагноз: атрезия пищевода, изолированная форма.

На 2с.ж. после предварительно проведенной предоперационной подготовки, включавшей постановку ЦВК в левую бедреную вену (v. femoralis sin.), был выполнен 1-ый хирургический этап удлинения пищевода по Foker с наружной фиксацией.

На 1 послеоперационные сутки при плановом ультразвуковом скрининге в просвете нижней полой вены был обнаружен тромб, с однородным основанием, протяженностью 7 мм, и обтурирующий 2/3 просвета. Флотирующая часть длиной 25-28 мм, отходящая в непосредственной близости от правой почечной вены и распроняющаяся до зоны бифуркации (рисунок 38, рисунок 39). Был выставлен диагноз: Катетер-ассоциированный тромбоз нижней полой вены.

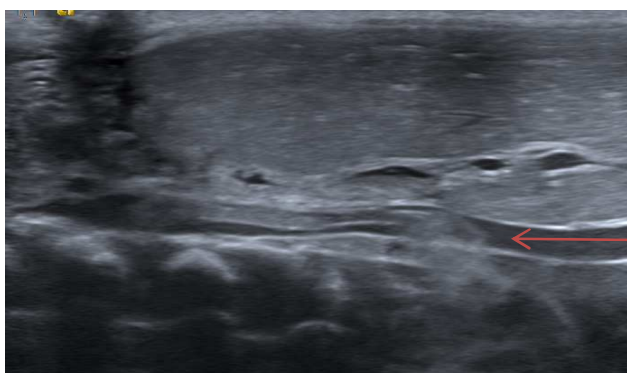


Рисунок 38. Продольное сканирование НПВ до уровня бифуркации. В просвете сосуда тромб линейной формы длиной 35 мм, толщиной до 6 мм, не перекрывающий полностью просвет сосуда

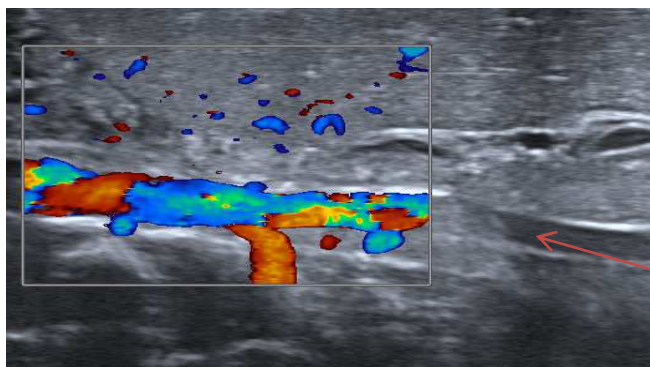


Рисунок 39. Фрагмент исследования НПВ в режиме цветового доплеровского картирования. Сосуд проходим, но значительное сужение провоцирует турбулентный характер кровотока

Была начата антикоагулянтная терапия НФГ: Гепарин в лечебной дозе 28 Ед/кг/ч внутривенно капельно. На фоне терапии НФГ вводился Антитромбин III в дозе 50 МЕ/кг, в связи со снижением по результатам гемостазиограммы до 17,7%, и проводилась трансфузия свежзамороженной плазмы с целью коррекции дефицита факторов свертывания крови.

С целью подготовки ко второму этапу оперативного лечения на 9с.ж./7п.о. была отменена антикоагулянтная терапия за 8 часов до операции, через 1 час после отмены введен препарат Антитромбин III. Была выполнена операция: Диагностическая торакоскопия справа, ревизия пищевода, наложение эзофаго-эзофагоанастомоза.

Респираторная терапия (ИВЛ) была продолжена до 21с.ж.

Через 12 часов после операции была возобновлена антикоагулянтная терапия НФГ (Гепарин) в дозе 5 Ед/кг/ч с постепенным увеличением и достижением уровня лечебной дозировки к концу 3 послеоперационных суток. Антикоагулянтная терапия НФГ (Гепарин) составила 15 дней с последующим переходом на НМГ, в связи с появлением тенденции к тромбоцитопении (тромбоциты $130 \times 10^9/\text{л}$): Дальтепарин 200 МЕ x 2 раза в сутки подкожно до 35с.ж. под контролем антиХа-активности (0,5-1,0 МЕ/мл). Продолжительность терапии НФГ определялась тяжестью состояния ребенка с высоким риском развития кровотечения в раннем послеоперационном периоде, в связи с возможностью быстрого снятия терапевтического эффекта при отмене препарата.

Для оценки адекватности проводимой антикоагулянтной терапии в дополнение к стандартному определению антиХа-активности был использован новый «глобальный» тест тромбодинамики, основанный на видеомикроскопии роста фибринового сгустка от имитированной поврежденной сосудистой стенки. Через 4 часа после введения НМГ скорость роста сгустка составила 12,4 мкм/мин. (целевой диапазон у взрослых $V=7-14$ мкм/мин), антиХа-активность составила 0,5 МЕ/мл.

Полученные результаты отражают адекватно подобранную дозу НМГ, а также ее эффективность.

На 31с.ж./29п.о./22п.о. (длительность антикоагулянтной терапии составила 4 недели) при проведении ультразвукового исследования просвет нижней полой вены свободен (рисунок 40). Артериальный и венозный кровотоки в правой почке в пределах нормативных значений.

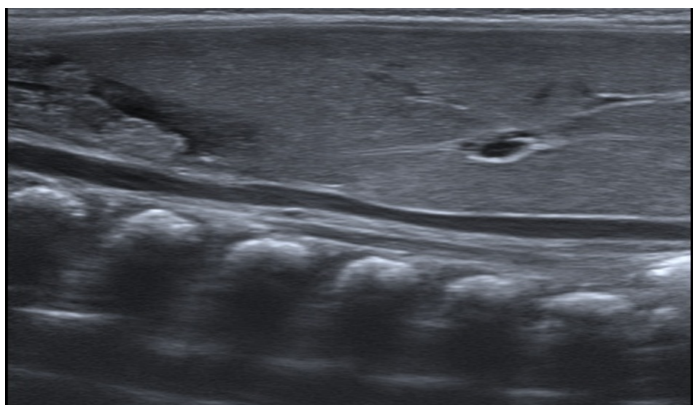


Рисунок 40. Повторное исследование ребенка перед выпиской. Продольное сканирование на уровне НПВ. Просвет сосуда полностью проходим

Ребенок выписан по месту жительства в удовлетворительном состоянии на 44с.ж./42п.о./35п.о без дальнейшего проведения антикоагулянтной терапии, в связи с высоким риском развития повышенной кровоточивости у недоношенного ребенка.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция геморрагических и тромботических осложнений у детей с врожденными пороками развития, требующих проведения раннего оперативного вмешательства, остается важной проблемой, определяющей длительность пребывания пациентов в стационаре, эффективность их выхаживания и финансовые затраты на проведенное лечение. Отсутствие единого протокола ведения, а так же комплекса лабораторного обследования детей в периоперационном периоде с целью предупреждения возникновения нарушений гемостаза, создает предпосылки для появления различных подходов в выхаживании пациентов с врожденными пороками развития, что приводит к поздней диагностике геморрагических и тромботических осложнений и увеличению затрат на лечение. Очень важно отметить, что в опубликованных данных [2,18,25,64,101,145] отсутствует единая тактика лечения пациентов с тромботическими осложнениями, что связано с опасностью развития геморрагических осложнений. Это приводит к тому, что доза антикоагулянтного препарата не всегда является терапевтической для достижения антитромботического эффекта, а, следовательно, и запущенный процесс гиперкоагуляции продолжает прогрессировать, ухудшая состояние пациента. Таким образом, актуальными являются вопросы предоперационной подготовки, интраоперационной коррекции и послеоперационного ведения пациентов с врожденными пороками развития, включающие комплекс лабораторного контроля системы гемостаза и последующей коррекции.

Целью нашего исследования стало оптимизировать методы профилактики, диагностики и интенсивной терапии геморрагических и тромботических осложнений, возникающих при хирургических вмешательствах у детей в периоде новорожденности.

В нашем исследовании мы проанализировали 1039 послеоперационных пациентов, поступивших в отделение хирургии новорожденных ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России за 2010-2017гг., выделили группу новорожденных с клинико-лабораторными признаками нарушений гемостаза (17,3%). Полученный процент осложнений соответствует общемировым данным [2,9,13,14,22-25,35,110,113,122-127].

Мы проанализировали группу пациентов с нарушениями гемостаза, выделили врожденные пороки развития, чаще всего сопровождавшиеся геморрагическими и тромботическими осложнениями: врожденная диафрагмальная грыжа - 77/214 (36%), ТМА – 2/7 (28,6%), ВПР ЖКТ - 36/161 (22,4%), МВПР - 16/75 (21,3%), тератома крестцово-копчиковой области - 8/52 (15,4%), гастрошизис - 20/134 (14,9%). А так же были выделены пороки развития, не сопровождавшиеся нарушениями гемостаза за время пребывания в отделении: киста яичника, селезенки, надпочечника, печени – 95/1705 (5,6%); мегауретер – 95/1705 (5,6%); пузырно-мочеточниковый рефлюкс – 28/1705 (1,6%); клапан задней уретры – 6/1705 (0,4%); удвоение почки, гипоплазия почек – 40/1705 (2,3%); кистозная дисплазия почек, мультикистоз почек – 96/1705 (5,6%); агенезия почек – 2/1705 (0,1%); экстрофия мочевого пузыря – 9/1705 (0,5%); стеноз мочеточника и уретры – 4/1705 (0,2%); гидрокольпос – 2/1705 (0,1%); фимоз – 2/1705 (0,1%); перекрут и некроз яичка – 6/1705 (0,4%); паховая, пупочная, эмбриональная грыжи – 92/1705 (5,4%); пилоростеноз – 7/1705 (0,4%); свищ пупка – 2/1705 (0,1%); агенезия желчного пузыря – 4/1705 (0,2%); незаращенный желточный проток – 1/1705 (0,1%); киста брюшины, холедоха и печени – 7/1705 (0,4%); мекониальный илеус – 7/1705 (0,4%); удвоение ЖКТ – 18/1705 (1,1%), омфалоцеле – 19/1705 (1,1%). Нами было отмечено, что тромботические осложнения были зарегистрированы в сочетании с геморрагическими у 24/38 (63,2%). Это послужило основой для поиска у детей в периоперационном периоде факторов риска нарушений гемостаза. Нами было проанализировано

63 фактора риска среди пациентов с нарушениями гемостаза. В них были включены факторы, описанные в литературе, в том числе по результатам зарубежных исследований [5,15,16,31,38,39,44-49,50,51,61-68,72,77,80,82-87,91-98,100,108-118,123,126,129,133,136-141,146], а так же выделенные нами самостоятельно на основании анализа историй болезни пациентов с нарушениями гемостаза: одновременное проведение трансфузий СЗП в сочетании с гемостатическими препаратами (Этамзилат, Транексам, Гордокс); одновременное (в пределах 1 суток) проведение трансфузий нескольких белковых компонентов (СЗП, отмые эритроциты, альбумин, иммуноглобулины, тромбоцитарный концентрат, криопреципитат); одновременное назначение двух и более препаратов, обладающих вазопрессорным и кардиотоническим эффектом; на какие п.о. доза гепаринотерапии составила 100 Ед/кг/сут.; максимальный FiO₂ в первые 12 часов, %; объем кровопотери интраоперационно; количество трансфузий СЗП; фибриноген менее 2 г/л; Антитромбин III <30% и Протеин С <20%; тромбоциты менее 50 x10⁹/л; АЧТВ >52 секунд; протромбин по Квику менее 60%. В результате статистической обработки выделенных факторов риска с чувствительностью 92,1%, специфичностью 90%, диагностической точностью 91,2% (AUC=0,958. 95% ДИ: 0,911-1,000) были получены наиболее значимые факторы, составившие основу балльной оценки, позволяющей прогнозировать нарушения гемостаза у детей с врожденными пороками развития в послеоперационном периоде.

В связи с тем, что в опубликованных литературных данных отсутствуют исследования показателей системы гемостаза у новорожденных в периоперационном периоде, нами было выполнено исследование, в которое мы включили новорожденных (n₁=32) без клинико-лабораторных нарушений в системе гемостаза. Анализ показателей (фибриноген, АТIII, протеин С, АЧТВ, МНО, D-димер, протромбин по Квику, протромбиновое время, ТЭГ: (r+k), (Ma), (ИТП); тест тромбодинамики: скорость роста сгустка (V),

задержка роста сгустка (T_{lag}), начальная скорость роста сгустка (V_i), стационарная скорость роста сгустка (V_s), размер сгустка через 30 минут, плотность; тромбоциты) проводился в четырех точках: до операции на фоне отмены профилактической дозы НФГ; после операции через 2-4 часов до назначения профилактической дозы НФГ; на 2-4 послеоперационные сутки на фоне профилактического введения НФГ в дозе 50 Ед/кг/сут; на 5-7 послеоперационные сутки на фоне профилактического введения НФГ в дозе 100 Ед/кг/сут. После сравнения с контрольной группой пациентов, не потребовавшей проведения хирургической коррекции ($n_2=35$), выделены показатели, которые составили основу протокола ведения пациентов в периоперационном периоде.

Нами было отмечено, что 93/180 (51,7%) нарушений гемостаза наблюдались у детей в первые 72 часа послеоперационного периода, что требует проведения ультразвукового и лабораторного обследования показателей системы гемостаза с целью профилактики геморрагических и тромботических осложнений.

В 24/38 (63,2%) случаев тромботические осложнения были катетер-ассоциированными, поэтому всем пациентам в послеоперационном периоде (до 7 п.о.) проводился ультразвуковой контроль положения центрального венозного катетера при наличии выявленных лабораторных признаков гиперкоагуляции с целью исключения тромботических осложнений.

По результатам выполненного нами исследования был создан комплекс лечебно-профилактических мероприятий ведения детей с врожденными пороками развития в периоперационном периоде и внедрен в практическую деятельность отделения хирургии новорожденных ФГБУ «НМИЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Важно отметить, что выделение и более тщательное наблюдение пациентов из группы повышенного риска реализации нарушений системы гемостаза, позволило

снизить геморрагические и тромботические осложнения в послеоперационном периоде на 6,9% и летальность на 9,8%.

Выводы

1. Частота осложнений, обусловленных нарушением гемостаза, у детей с ВПР в периоперационном периоде составила 17,3% (180/1039). Наиболее часто такие осложнения были отмечены у пациентов с ВПР: врожденная диафрагмальная грыжа - 77/214 (36%), ТМА – 2/7 (28,6%), ВПР ЖКТ - 36/161 (22,4%), МВПР - 16/75 (21,3%), тератома крестцово-копчиковой области - 8/52 (15,4%), гастрошизис - 20/134 (14,9%)
2. Частота геморрагических осложнений у детей с ВПР в периоперационном периоде значительно превышала частоту тромботических осложнений 13,9% (144 наблюдения за 2010-2017гг.) против 3,5% (36 наблюдений за 2010-2017гг.) ($p<0,0001$). Среди геморрагических осложнений тромбозы были зарегистрированы в 24/168 (14,3%).
3. У новорожденных в постоперационном периоде типичными являются изменения следующих лабораторных показателей, характеризующих состояние гемостаза (по сравнению с показателями условно здоровых новорожденных):
 - снижение естественных антикоагулянтов (антитромбин) на 2-4 п.о. сутки на 26,4% ($p<0,0001$) и 5-7 п.о. на 25,8% ($p<0,0001$);
 - нарушение внешнего механизма свертывания (снижение протромбина по Квику) на 2-4 п.о. сутки на 21,2% ($p<0,0001$) и 5-7 п.о. на 22,5% ($p=0,016$);
 - процесса фибринолиза (повышение D-димера) на 5-7 п.о. сутки на 54,5% ($p=0,002$);
 - увеличение количества тромбоцитов на 5-7 п.о. сутки на 33,3% ($p<0,0001$)
4. Учет суммы факторов риска, представленных в таблице 10, с чувствительностью 92,1%, специфичностью 90%, диагностической точностью 91,2% ($AUC=0,958$. 95% ДИ: 0,911-1,000) позволяет

предсказать у новорожденных с ВПР внутренних органов развитие геморрагических и/или тромботических послеоперационных осложнений

5. Перспективным для оценки состояние системы гемостаза, в том числе более детально контролировать эффективность и безопасность гепаринотерапии по скорости образования сгустка (7-14 мкм/мин.), является тест тромбодинамики.
6. Внедрение комплекса лечебно-профилактических мероприятий, включающих прогнозирование, раннюю диагностику, профилактику и интенсивную терапию нарушений гемостаза при хирургических вмешательствах в неонатальном периоде у детей с ВПР, позволяет уменьшить число геморрагических и тромботических осложнений в постоперационном периоде на 6,9% и снизить летальность на 9,8%

Практические рекомендации

1. Профилактика и ранняя диагностика геморрагических и тромботических осложнений у детей в периоперационном периоде включает деление пациентов в зависимости от врожденного порока развития/патологического состояния:
 - 1 группа (кистозные образования органов брюшной полости; ВПР мочеполовой системы; паховая, пупочная, эмбриональная грыжи; пилоростеноз; свищ пупка; меконияльный илеус; удвоение ЖКТ, омфалоцеле);
 - 2 группа (ВДГ, гастрошизис, НЭК, ВПР ЖКТ, тератома крестцово-копчиковой области, ВПР легких, нейробластома, лимфангиома, МВПР, ВПС)
2. При наличии центрального венозного катетера у 1 и 2 группы пациентов должна проводиться профилактика катетер-ассоциированных тромбозов НФГ (100 Ед/кг/сут) под контролем АЧТВ через 6-12 часов от начала терапии, оценкой лабораторных показателей гемостаза (ФБ, АЧТВ, протромбин по Квику, АТ III, ПРС) до начала гепаринотерапии. При получении АЧТВ >90с. дозу нефракционированных гепаринов необходимо снизить на 25%, коррекция антитромбина III (менее 50%) с последующим контролем через 24 часа.
3. Новорожденным 2 группы дополнительно необходимо оценить общее состояние гемостаза (тест тромбодинамики) и факторы риска нарушений в системе гемостаза на 1 сутки жизни (таблица 10).
4. Пациенты 1-ой группы и 2-ой группы (низкий риск нарушений гемостаза) в послеоперационном периоде не требуют проведения контроля гемостаза при отсутствии ЦВК и нарушений в системе гемостаза интраоперационно.

Контроль проводится только при ухудшении состояния или появлении факторов риска.

5. Сразу после оперативного лечения пациентам 2-ой группы с низким риском нарушений гемостаза, согласно результатам дооперационного распределения, назначается антикоагулянтная терапия нефракционированными гепаринами (100 Ед/кг/сут внутривенно капельно) через 6-12 часов после операции при наличии центрального венозного катетера и гемостатическая терапия до 3-х послеоперационных суток включительно. Пациентам с умеренным/высоким риском нарушений гемостаза, согласно результатам дооперационного распределения, назначается антикоагулянтная терапия нефракционированными гепаринами (50 Ед/кг/сут внутривенно капельно) через 6-12 часов после операции при наличии центрального венозного катетера и гемостатическая терапия с последующим проведением контроля лабораторных показателей через 24 часа
6. Пациентам с умеренным/высоким риском нарушений гемостаза в послеоперационном периоде (до 7-х послеоперационных суток включительно и в последующем - при ухудшении состояния) необходимо проводить ультразвуковое исследование магистральных сосудов в месте стояния центрального венозного катетера, а также АЧТВ (<40 с. – нефракционированные гепарины $\uparrow$ на 25%) с целью профилактики катетер-ассоциированных тромбозов:
 - умеренный риск – 1 раз при условии получения лабораторных показателей гемостаза в пределах послеоперационной нормы. При получении отклонений от нормы - контроль проводится как у пациентов с суммой баллов более 6;
 - высокий риск - ежедневный контроль.
7. В случаях выявления тромбозов магистральных сосудов, глубоких вен, полостей сердца, синус-тромбозов назначается терапия

нефракционированными гепаринами (28 Ед/кг/час) в виде непрерывной инфузии под контролем АЧТВ (удлинение АЧТВ в 2 — 2,5 раза), антиХа-активность (0,4 — 0,8 антиХа МЕ/мл). В среднем курс терапии нефракционированными гепаринами должен составлять 7-8 суток. Вариантом выбора является терапия низкомолекулярными гепаринами под контролем теста антиХа-активности с целевыми значениями 0,5 — 1,0 антиХа МЕ/мл.

ПЕРЕЧЕНЬ ОСНОВНЫХ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АТIII - антитромбин III

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВЧОИВЛ – высокочастотная искусственная вентиляция легких

ВПС – врожденные пороки сердца

ВПВ – верхняя полая вена

ВВ – воротная вена

ВДГ – врожденная диафрагмальная грыжа

ВПР ЖКТ – врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта

ВПР – врожденные пороки развития

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИАП-1 - ингибитора активатора плазминогена – 1

КТ – компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

МНО – международное нормальное отношение

МВПР – множественные врожденные пороки развития

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НФГ – нефракционированные гепарины

НПВ – нижняя полая вена

НЭК - некротический энтероколит

ОАП – открытый артериальный проток

ПРС – протеин С

ПТВ – протромбиновое время

ПП – правое предсердие

п.о. – послеоперационные сутки

с.ж. – сутки жизни

СЗП – свежезамороженная плазма

ТМА – транспозиция магистральных артерий

ТЭГ – тромбоэластограмма

(r+k) – скорость коагуляции

(Ma) – максимальная амплитуда

(ИТП) – индекс тромбодинамического потенциала

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФБ - фибриноген

ЦВК – центральный венозный катетер

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭхоКГ - эхокардиография

vWF:Ag – антиген фактора фон Виллебранда

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, Н.А. Геморрагические диатезы и тромбофилии / Н.А. Алексеев – СПб.: Гиппократ, 2005.- 608с.
2. Антович, Й. Нарушение свертывания крови. Практические рекомендации по диагностике и лечению. / Й. Антович, М. Бломбек пер. с англ. Беляева Л.Е., Плешков Ф.И. – М.: Мед.лит., 2014.- 208с.
3. Антропова, И.П. Исходное функциональное состояние эндотелия и реакция системы гемостаза на крупное хирургическое вмешательство / И.П. Антропова, Б.Г. Юшков // Тромбоз, гемостаз и реология.- 2015.-№ 4.-С. 50-58.
4. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот – М.: НЬЮДИАМЕД, 2008.- 292с.
5. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика / В.П. Балуда, М.В. Балуда, А.П. Гольдберг, П.Л. Салманов - М.: Издательство ООО «Зеркало-М», 1999.-297с.
6. Гомелла, Т. Л. Неонатология: в 2-х т. Т.2 / под ред. Т. Л. Гомеллы, М. Д. Каннингама и Ф. Г. Эяля; пер. с англ. под ред. д-ра мед. наук, проф. Д. Н. Дегтярева. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.
7. Гольдина, И.М. Ультразвуковая диагностика и оценка результатов лечения пациентов с тромбозом в системе нижней полой вены. Автореф. Дис. д-ра мед наук: И.М. Гольдина - М., 2011. 29 с.
8. Успешное оперативное лечение тромбоза правого предсердия на фоне ожоговой болезни и септической деструктивной пневмонии / А.Н. Гридин, А.В. Евгеньев, И.Н. Староверов, Д.В. Розанов, М.В. Горев // Диагностическая интервенционная радиология.-2009.- Т3, №2.-С. 95-100.

9. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. / В.В. Долгов, П.В. Свирин - М. : ООО «Издательство «Триада», 2005.-227 с.
10. Заболотских, И.Б. Периоперационное ведение больных с нарушениями системы гемостаза / И.Б. Заболотских - М.: Практическая медицина.- 2016
11. Ранняя диагностика тромбозов у новорожденных / Н.С. Игнатьева, В.М. Вейсгейм., В.А. Евсеева, Н.В. Тимошенская, А.В. Суворова // Педиатрия.-2010.- 89 (1).-С. 41-43.
12. Алгоритм клинико-гемостазиологического обследования в акушерско-гинекологической практике / П.А. Кирющенко, Р.Г. Шмаков, Е.В. Андамова, М.А. Тамбовцева // Акушерство и гинекология.- 2013.- №1.- С. 101-106.
13. Кузник, Б.И. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей / Б.И. Кузник— Новосибирск: Наука, 2012.- 456с.
14. Кузьменко, Г.Н. Состояние гемостаза у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Г.Н. Кузьменко, С.Б. Назаров, В.В. Чемоданов. - Иваново: Акционерное общество «Ивановский издательский дом», 2016. - 300с.
15. Кузник, Б.И. Общая гематология: гематология детского возраста: учебное пособие / Б.И. Кузник, О.Г. Максимова.- Ростов-на-Дону: Феникс, 2007.-573с.
16. Красноружских, Е. А. Патология системы гемостаза у новорожденных детей, перенесших внутриутробную гипоксию, родившихся от матерей с гестозом//Материалы X Конгресса педиатров России. / Е. А. Красноружских, Е. В. Скударнов, Н. И. Фадеева— М., 2006. — С. 293—294.
17. Критерии эффективности антикоагулянтной терапии у больных тромбозами глубоких вен нижних конечностей / А.Ю. Крылов, А.М.

- Шулутко, И.И. Серебрянский и др. // Ангиология и сосудистая хирургия.-2015.- №1 (21).- С.36-42
- 18.Случай тромбоза правого предсердия у новорожденного ребенка/ К.А. Копылова, А.В. Прахов, Т.А. Запевалова и др. // СТМ ∫ 2013. — Т. 5, №4.- С.118-121.
 - 19.Любошевский, П.А. Нарушения гемостаза как компонент хирургического стресс-ответа и возможности их коррекции / П.А. Любошевский, Н.И. Артамонова, А.М. Овечкин // Анестезиология и реаниматология.- 2012.-№ 3.-С. 44-48.
 - 20.Любошевский, П.А. Влияние области операции и метода анестезии на нарушения гемостаза / П.А. Любошевский, А.В. Забусов, Н.И. Артамонова // Общая реаниматология.- 2009.-№ 4.-С. 13-17.
 - 21.Лобастов, К.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений в группе высокого риска (неортопедический хирургический профиль) / К.В. Лобастов, В.Е. Баринов, В.В. Бояринцев и др. - М.: Издательство Триумф, 2016. – 312с.
 - 22.Литвицкий, П.Ф. Патология системы гемостаза / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии.-2014.-№ 13 (2).-С. 65–76.
 - 23.Профилактика послеоперационных венозные тромбоэмболических осложнений в группе высокого риска / К.В. Лобастов, В.Е. Баринов, В.В. Бояринцев, Л.А. Лаберко, Г.В. Родоман - М.: Триумф, 2016.- 321с.
 - 24.Недашковского, Э.В. Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии//пер. с англ. под ред. проф. Э.В. Недашковского - Архангельск, 2009, 14-й выпуск.
 - 25.Олс, Р. Гематология, иммунология и инфекционные болезни / Р. Олс, М. Едер / под ред. Р. Полина; пер. с англ.; под ред. А.Г. Румянцева. М.: Логосфера, 2013.- 408 с.

- 26.Ольховая, Е.Б. Ультразвуковая диагностика тромбозов крупных сосудов живота у новорожденных / Е.Б. Ольховая // Радиология-Практика.-2007.- №3.-С. 16-30.
- 27.Рукавицын, О.А. Гематология: национальное руководство. / О.А. Рукавицын - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.-770 с.
- 28.Лечение неонатальных тромбозов. / П.В. Свирин, С.А. Румянцев, Л.Е. Ларина, А.В. Суворова, А.П. Жарков // Неонатология.- 2013.- №1.- С. 76-85.
- 29.Синьков, С.В. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. / С.В. Синьков, И.Б. Заболотских – М.: Практическая медицина, 2017.- 336с.
- 30.Спиридонова, Е.А. Периоперационный гемостазиологический мониторинг: цель и лабораторное сопровождение / Е.А. Спиридонова, В.В. Щукин, П.А. Жарков и др. // Вестник интенсивной терапии.- 2016.-№ 1.-С. 37-46.
- 31.Таболин, В. А. Клиническое значение показателей гемостаза в генезе заболеваний новорожденных раннего неонатального периода, родившихся у женщин с кардиоваскулярной патологией / В. А. Таболин и др. // Педиатрия.-2006.-№ 1.-С. 22-26.
- 32.Черпакова, О.Г. Случай тромбоза правого предсердия у грудного ребенка. / О.Г. Черпакова // SonoAceInternational.-2000; №7.
- 33.Чучин, М.Ю. Церебральный синус-тромбоз в детском возрасте / М.Ю. Чучин //Педиатрия.-2005, №2.-С. 63-70.
- 34.Чуриков, Д.А. Принципы ультразвуковой диагностики тромбоза глубоких вен / Д.А. Чуриков // Флебология. – 2007.- 1 (1).-С. 24-28.
- 35.Шабалов, Н.П.. Неонатология: в 2-х т. Т.2 / Н.П. Шабалов. – М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2016.

- 36.Шулутко, А.М. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза: учебно-методические рекомендации / А.М. Шулутко - М., 2015.- 72с.
- 37.Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология.- 2010.№ 1.-С.1-37.
- 38.Risk factors for hospital-associated venous thromboembolism in the neonatal intensive care unit / K. Amankwah Ernest, M. Atchison Christie, Arlikar Shilpa et al. // Thrombosis Research.- 2014.- № 134.-P. 305-309.
- 39.Activation markers of coagulation and fibrinolysis in twins: heritability of the prethrombotic state / R.A. Ariens, M. de Lange, H. Shider et al. // The Lancet.- 2002 Feb.23.- Vol. 359, №9307.-P. 667-71.
- 40.Andrew, Will. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis / Will. Andrew //British Journal of Haematology.- 2015.-№ 169.-P.324–332.
- 41.Avnish Bharadwai. Perioperative neonatal and paediatric blood transfusion / Bharadwai Avnish, khandelwal Mamta, Kumar Bhargava Suresh // Indian Journal of Anaesthesia.- 2014. Sep-Oct.- Vol. 58,№5.-P. 652-57.
- 42.Recombinant human antithrombin III restores heparin responsiveness and decreases activation of coagulation in heparin-resistant patients during cardiopulmonary bypass / M.S. Avidan, J.H. Levy, H. van Aken et al. // J Thorac Cardiovasc Surg.- 2005.- Vol.130.-P. 107-13.
- 43.Risk factors for hospital-associated venous thromboembolism in the neonatal intensive care unit. / E.K. Amankwah, C.M. Atchison, S. Arlikar, I. Ayala et al. // Tromb. Res.- 2014.- Vol. 134, №2.-P.305-309.
- 44.Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE / M. Andrew, M. David, M. Adams, K. Ali, R. Anderson, D. Barnard et al. // Blood.- 1994.- Vol. 83, №5.-P. 1251-7.

45. Trends in venous thromboembolism-related hospitalisations, 1994-2009. / S.L. Boulet, S.D. Grosse, C.D. Thornburg, H. Yusuf, J. Tsai, W.C. Hooper // Pediatrics.- 2012.- Vol.130, №4.-P. 812-20.
46. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. / B.R. Branchford, P. Mourani, L. Bajaj, M. Manco-Jonson, M. Wang, N.A. Goldenberg // Haematologica.- 2012.- Vol.97, № 4.-P. 509-15.
47. Acute Brachial Artery Thrombosis in a Neonate Caused by a Peripheral Venous Catheter / Simon Berzel, Emilia Stegemann, Hans-Joerg Hertfelder, Katja Schneider and Nico Hepping // Case Reports in Pediatrics.- 2014.-P. 1-4.
48. Treatment and follow-up of venous thrombosis in the neonatal intensive care unit: a retrospective study / J.C. Bohnhoff, S.A. DiSilvio, R.K. Aneja, J.R. Shenk, Y.A. Domnina, B.S. Brozancki, M. Good // Journal of Perinatology.- 2016.-P. 1-5.
49. Boffa, M. Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review / M. Boffa, E. Lachassinne //Lupus.- 2007.- Vol. 16, № 8.-P. 634-64.
50. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children / Y. Berkun, S. Padeh, J. Barash et al. //Arthritis Care & Research.-2006.- Vol. 55, № 6.-P. 850–855.
51. Alteplase for the treatment of central venous catheter occlusion in children: results of a prospective, openlabel, single-arm study (the Cathflo Activate Pediatric Study) / M. Blaney, V. Shen, J.A. Kerner et al. //Vasc Interv Radiol.-2006.- № 17.-P. 1745-1751.
52. Outcomes following neonatal portal vein thrombosis: A descriptive, single-center study and review of anticoagulant therapy / M.D. Bhatt, V. Patel , M.L. Butt , A.K.C. Chan, B. Paes // Thrombosis and Hemostasis in Newborns.- 2019 Apr.- Vol. 66, №4.

53. Interaction between Multimeric von Willebrand Factor and Complement: A Fresh Look to the Pathophysiology of Microvascular Thrombosis / S. Bettoni , M. Galbusera , S. Gastoldi et al. // Journal of immunology.- 2017 Aug.- Vol. 199, №3.-P.1021-1040.
54. Cicha, I. Thrombosis: Novel nanomedical concepts of diagnosis and treatment / I. Cicha // World Journal of Cardiology.-2015.-August 26.- Vol. 7, Issue 8 – P. 434-441
55. Chalmers, E.A. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children / E.A. Chalmers // Thromb Res.- 2006.- Vol. 118, №1.-P. 3-12.
56. Chalmers E. Heritable thrombophilia and childhood thrombosis / E. Chalmers // Blood Rev.-2001. – Vol. 15. – P.181
57. Freefloating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients / I. Chartier, J. Bera, M. Delomez, P. Asseman et al. // Circulation.- 1999.-№ 99.-P.2779-2783.
58. Neonatal Systemic Thrombosis: An Updated Overview / G.O. Conti , A.C. Molinari , S.S. Signorelli et al. // Current vascular pharmacology.- 2018.- Vol. 16, №5.-P.499-509.
59. Casazza, F. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism / F. Casazza, A. Bongarzone, F. Centonze, M. Morpurgo // Am J Cardiol.- 1997.-№ 7.- P.1433-1435.
60. Freefloating right heart thrombi and pulmonary embolism: diagnosis, outcome and therapeutic management / L. Capoutot, P. Naseyrollas, D. Meez, D. Maes, B. Maillier et al. // Cardiology.- 1996.- Vol. 87.-P.169-174.
61. Chalmers, E.A. Neonatal coagulation problems. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition / Chalmers E.A. – 2004.- Vol. 89.-P. 475–478.

- 62.Low tissue factor pathway inhibitor (TFPI) together with low antithrombin allows sufficient thrombin generation in neonates / G. Cvirn, S. Gallistl, B. Leschnik & W. Muntean // Journal of Thrombosis and Haemostasis.- 2003.- Vol. 1.-P. 263–268
- 63.Perioperative use of prothrombin complex concentrates / M.J. Colomina, A. Díez Lobo, I. Garutti, A. Gómez-Luque, J.V. Llau, E. Pita // Minerva Anesthesiol.- 2012.- Vol. 78, №3.-P.358–68.
- 64.Antithrombin Concentrate Use in Children Receiving Unfractionated Heparin for Acute Thrombosis / Rosa Diaz, Brady S. Moffett, Pharm D. et al. // The Journal of Pediatrics.-2015. September.- Vol 167, №3.
- 65.Neonatal thrombo-embolism: risk factors, clinical features and outcome / N. Demirel, M. Aydin, A. Zenciroglu, A.Y. Bas, N. Yarali et al. // Ann Trop Paediatr.- 2009.- Vol. 29,№4.-P. 271–9.
- 66.Daffos, F. Fetal hemostasis / F. Daffos // Arch. Pediatr.- 2003.- Vol. 10, № 2.- P. 171— 173.
- 67.Hypercoagulability panel testing predicts thrombosis in neonates undergoing cardiac surgery / Sirisha Emani, David Zurakowski, W. Baird Christopher, A. Pigula Frank et al.// American Journal of Hematology.-2015.- Vol. 89, № 2.
- 68.Characterization of central venous catheter-associated deep venous thrombosis in infants / B.W. Gray, R. Gonzalez, K.S. Warriar, L.A. Stephens, R.A. Drongowski, S.W. Pipe, et al. // J Pediatr Surg.- 2012.- Vol.47, №6.-P.1159–66.
- 69.Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association / T.M. Giglia, M.P. Massicotte, J.S. Tweddell, R.J. Barst, M. Bauman, C.C. Erickson et al. // Circulation.- 2013.- Vol. 128.-P. 2622-703.
- 70.Elevated preoperative von Willebrand factor is associated with perioperative thrombosis in infants and neonates with congenital heart disease / R. Hunt ,

- C.M. Hoffman , S. Emani et al. // Journal of thrombosis and haemostasis.- 2017 Dec.- Vol. 15, №12.-P.2306-2316.
71. Hepponstall, M. Anticoagulation therapy in neonates, children and adolescents / M. Hepponstall , A. Chan , P. Monagle // Blood Cells, molecules and diseases.- 2017 Sep.- № 67.-P.41-47.
 72. Neonatal Hemostatic Disorders: Issues and Challenges / S.S. Hanmod , R. Jesudas , R. Kulkarni , M. Chitlur // Seminars in thrombosis and haemostasis.- 2016 Oct.- Vol. 42, №7.-P.741-751.
 73. Increased concentration of D-Dimers in newborn infants / I.R.B., Hudson, B.E.S., Gibson, Brownlie et al. // Archive of Diseases in Childhood.- 1990. Vol. 65.-P. 383–89.
 74. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin / J. Hirsh, S.S. Anand, J.L. Halperin, V. Fuster // Arterioscler Thromb Vasc Biol.- 2001.-№21.-C.1094-6.
 75. Hoffman, M. A cell based model of hemostasis / M. Hoffman & D.M. Monroe // Journal of Thrombosis and Haemostasis.- 2001.- Vol. 85.-P. 958–965.
 76. Hoffman, M. A cell-based model of hemostasis / M. Hoffman, D. M. Monroe // Thromb. Hemost.- 2001.- Vol. 85.- P. 958— 965.
 77. Incidence and risk factors associated with venous thrombotic events in pediatric intensive care unit patients / R. A. Higginson, K.A. Lawson, L.M. Christie et al. // Pediatr. Crit. Care Med.-2011. Nov.- Vol. 12, №6.-P.628-34.
 78. Hudson, I.R.B. Increased concentration of D-Dimers in newborn infants / I.R.B. Hudson, B.E.S. Gibson, Brownlie et al. // Archive of Diseases in Childhood.-1990.-№ 65.-P. 383–389.
 79. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children with cardiac disease / S.J. Hanson, R.S. Punzalan, M.A. Christensen, N.S. Ghanayem, E.M. Kuhn, P.L. Havens // Pediatr Cardiol.- 2012.- Vol. 33, №1.-P. 103-8.

80. Jacobs, B.R. Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of central venous catheter occlusion in children / B.R. Jacobs, M. Haygood, J. Hingl // *Pediatr.*-2001.-№ 139.-P. 593-596.
81. Placebo-Controlled Trial Comparing the Effects of Antithrombin Versus Placebo on the Coagulation System in Infants with Low Antithrombin Undergoing Congenital Cardiac Surgery / E.H. Jooste , R. Scholl , Y.H. Wu et al. Double-Blind, Randomized // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia.*-2019 Feb.- Vol. 33,№2.-P.396-402.
82. Jeican, I.I. Intestinal ischemia in neonates and children / I.I. Jeican, G. Ichim, D. Gheban // *Clujul Med.*-2016.- Vol. 89,№3.-P. 347-51.
83. Journeycake, J.M. Thrombotic complications of central venous catheters in children / J.M. Journeycake, G.R. Buchanan // *Curr Opin Hematol.*- 2003.- Vol. 10,№5.-P. 369–74.
84. Extensive Thrombosis of the Inferior Vena Cava and Left Renal Vein in a Neonate / Moez Kdous, Oussema Khlifi, Marwene Brahem, Mohamed Khrouf, Sarah Amari, Monia Ferchiou and Fethi Zhioua. // *Case Reports in Obstetrics and Gynecology.*- 2015.-P. 1-4.
85. Chronic performance of polyurethane catheters covalently coated with ATH complex: a rabbit jugular vein model / P. Klement, Y.J. Du, L.R. Berry et al. // *Biomaterials.*-2006.-№ 27.-P. 5107-5117.
86. Kenet, G. Hemostasis in the Very Young / G. Kenet, A.A. Barg, U. Nowak-Göttl // *Seminars in thrombosis and hemostasis.*- 2018 October.- Vol. 44,№7.-P.617-623.
87. Risk factors for symptomatic venous and arterial thromboembolism in newborns, children and adolescents - What did we learn within the last 20years? / G. Kenet , V. Limperger , M. Shneyder , U. Nowak-Göttl // *Blood cells, molecules and diseases.*- 2017 Sep.- № 67.-P.18-22.

- 88.Klaassen, Irene L.M. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia / Irene L.M. Klaassen, C. Heelen van Ommen, Saskia Middeldorp // BLOOD.- 2015 .- Vol. 125,№7.
- 89.A clinical audit of antithrombin concentrate use in a tertiary pediatric center / C. Kozul, F. Newall, P. Monagle et al. // J Paediatr Child Health.- 2012.- Vol. 48.-P. 681-4
- 90.A clinically significant incidence of bleeding in critically ill children receiving therapeutic doses of unfractionated heparin: a prospective cohort study / S. Kuhle, P. Eulmesekian, B. Kavanagh, P. Massicotte, P. Vegh, L.G.Mitchell// Hematologica.- 2007.- Vol. 92.-P. 244-7.
- 91.Kerlin, B.A. Current and future management of pediatric venous thromboembolism / B.A. Kerlin // Am J Hematol.- 2012.- Vol.87(Suppl. 1).- P.68–74.
- 92.Kenet, G. Bleeding issues in neonates, infants and young children / G. Kenet, A. Krümpel, U. Nowak-Göttl // Thrombosis Research.- 2009.- Vol. 123 Suppl. 2.-P. S35–S37.
- 93.Key, N.S. Coagulation factor concentrates: past, present, and future / N.S. Key, C. Negrier // Lancet.- 2007.- Vol.370,№9585.-P.439–48.
- 94.Thrombodynamics test reveals blood hypercoagulation at the background of standard pharmacoprophylaxis and predicts postoperative venous thrombosis in surgical patients at high risk / K. Lobastov, G. Dementiva, N. Soshitova et al. // The Hungarian Journal of vascular diseases.- 2015.-P.37
- 95.Supplemental Antithrombin Is Effective in Achieving Adequate Anticoagulation in Infants and Children With an Inadequate Response to Heparin / M. Lopez , C. Feng , O. Vasilyeva , M.P. Eaton // Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia.- 2017 Jun.- Vol. 31,№3.-P.896-900.
- 96.Association between hypoxia and perinatal arterial ischemic stroke: a meta-analysis / L. Luo, D. Chen, Y. Qu, J. Wu, X. Li, D. Mu // Journal.pone.- 2014; Feb 28.- Vol. 9,№2.

97. Lemmer, J.H. Antithrombin concentrate to treat heparin resistance in patients undergoing cardiac surgery / J.H. Lemmer, G.J. Despotis // *J Thorac Cardiovasc Surg.*- 2002.- Vol.123.-P.213-7.
98. Lau K.K. Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006 / K.K. Lau, J.M. Stoffman, S. Williams, P. McCusker, L. Brandao, S. Patel & A.K.C. Chan // *Pediatrics*, 2007, 120: 1278–1284.
99. Fluctuations of anti-Xa concentrations during maintenance enoxaparin therapy for neonatal thrombosis / M. Lulic-Botica, M. Rajpurkar, C. Sabo, V. Tutag-Lehr & G. Natarajan // *Acta Paediatrica.*- 2012.- Vol. 101.-P. 147–150.
100. Marcus Vinicius da Costa Peixoto. Clinical, Laboratory, and Therapeutic Analyses of 21 Patients with Neonatal Thrombosis and Antiphospholipid Antibodies: A Literature Review / Marcus Vinicius da Costa Peixoto, Jozélio Freire de Carvalho and Carlos Ewerton Maia Rodrigues // *Journal of Immunology Research.*- 2014.-P.1-9.
101. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thromboses, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines / P. Monagle, A.K.C. Chan, N.A. Goldenberg, R.N. Ichord et al. // *Chest.*- 2012, Feb.- Vol. 141, № 2.
102. Marcucci, C.E. Perioperative Hemostasis / C.E. Marcucci, P. Schoettker // Springer.- 2015
103. Muntean, W. Fresh frozen plasma in the pediatric age group and in congenital coagulation factor deficiency / W. Muntean // *Thromb. Res.* — 2002.— Vol. 31, № 107. — P. 29—32.
104. Manco-Jonson, M.J. How I treat venous thrombosis in children / M.J. Manco-Jonson // *Blood.*-2006.-№ 107.-P. 21-29.

105. Monagle, P. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children / P. Monagle, F. Newall // Hematology. American Society of Hematology. Education Program.- 2018 November.- Vol. 30, №1.-P. 399-404.
106. Monagle, P. Anticoagulation in the young / P. Monagle // Heart.- 2004.- Vol.90.-P.808-12.
107. On behalf of the Perinatal and Paediatric Hemostasis Subcommittee of the SSC of the ISTH. Definition of clinical efficacy and safety outcomes for clinical trials in deep venous thrombosis and pulmonary embolism in children / L.G. Mitchell, N.A. Goldenberg, C. Male, G. Kenet, P. Monagle, U. Nowak-Göttl // J Thromb Haemost.- 2011.- Vol. 9.-P. 1856-8.
108. Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique / C. Male, P. Chait, M. Andrew, K. Hanna, J. Julian, L. Mitchell, et al. // Blood.- 2003.- Vol. 101, №11.-P. 4273–8.
109. Muntean, W. Fresh frozen plasma in the pediatric age group and in congenital coagulation factor deficiency / W. Muntean // Thromb. Res.- 2002.- Vol. 31, № 107.- P. 29—32.
110. Nowak-Göttl, U. : Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey / U. Nowak-Göttl, R. von Kries and U. Gobel // Arch Dis Child. 76.- 1997.-P. 163.
111. Nathan. Hematology of Infancy and Childhood / Nathan and Oski's // Sixth Edition.- 2003
112. Developmental hemostasis: A lifespan from neonates and pregnancy to the young and elderly adult in a European white population / U. Nowak-Göttl, V. Limperger, G. Kenet et al. // Blood Cells, Molecules and Diseases.- 2017.- Vol. 67.-P. 2–13.

113. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands / CH van Ommen, H. Heijboer and H. Buller, et al. // J. Pediatrics.- 2001.-№ 139.-P. 676-681.
114. O'Shaughnessy ed by D. Practical hemostasis and thrombosis / ed by D. O'Shaughnessy, M. Markis, D. Lillicap // Blackwell Publishing.- 2005.- P. 224
115. van Ommen, C.H. Antithrombotic treatment in neonates and children / C.H. van Ommen // Minerva Pediatrica.- 2018, Feb.- Vol. 70,№1.-P.67-78
116. van Ommen, C.H. Developmental Hemostasis and Management of Central Venous Catheter Thrombosis in Neonates / C.H van Ommen , J.J. Sol // Seminars in thrombosis and haemostasis.-2016 Oct.- Vol. 42,№7.- P.752-759.
117. O'Reilly, M.S. Antiangiogenic antithrombin / M.S. O'Reilly // Semin Thromb Hemost.- 2007.- Vol. 33.-P. 660-6.
118. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management, and outcome / C.K. Park , B.A. Paes , K. Nagel et al. // Blood coagulation and fibrinolysis.- 2016 Jul 29.
119. Enoxaparin for thrombosis in neonates: preliminary report / F. Piersigilli, C. Auriti, M. Haywood Lombardy et al. // Paediatric Today.- 2013.- Vol. 9.-P. 170–173.
120. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. / L. Raffini, Y.S. Huang, C. Witmer, C. Feudtner // Pediatrics.- 2009.- Vol. 124, №4.-P. 1001-8.
121. Natural history of arterial and venous thrombosis in children treated with low molecular weight heparin: a longitudinal study by ultrasound / S. Revel-Vilk, A. Sharanthkumar, P. Massicotte et al. //J. Thromb Haemost.- 2004.-№ 2.-P. 42-46.

122. Rühle, F. Advances in predicting venous thromboembolism risk in children / F. Rühle , M. Stoll // British journal of haematology.-2018 Mar.- Vol. 180,№5.-P.654-665.
123. Ridsdale, S. Capillary blood samples for anti-Xa monitoring of heparin in paediatric patients / S. Ridsdale , V. Martin , J.H. Payne // Thrombosis and haemostasis.- 2017 Jan 5.- Vol.117,№1.-P.198-200.
124. Antithrombin concentrate in pediatric patients requiring unfractionated heparin anticoagulation: a retrospective cohort study / LM Ryerson, ME Bauman, S Kuhle, AA Bruce, MP Massicotte. // Pediatr Crit Care Med.- 2014.- Vol. 15.-P. 340-6.
125. Schmidt, B.: Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry / B. Schmidt and M. Andrew // Pediatrics. 96.- 1995.-P. 939-943.
126. Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis / Paola Saracco, Rossana Bagna, Chiara Gentilomo et al. // The Journal of Pediatrics.- 2016.- Vol. 171.-P. 60-6.-18
127. Neonatal Intensive Care / Sandra L. Gardner, Brian S. Carter, Mary Enzman Hines et al.- U.S.A.: ELSEVER, 2015.
128. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics / N.P. Soshitova, S.S. Karamzin, A.N. Balandina et al. // Blood Coagulation and Fibrinolysis.- 2012 Sep.- Vol. 23,№6.-P. 498-507
129. Schubert, Adrian D. Septic Thrombosis of the Internal Jugular Vein: Lemierre's Syndrome Revisited / Adrian D. Schubert, Hotz Michel-Andre, Marco D. Caversaccio, Andreas Arnold. // Laryngoscope.-2015.- № 125.-P. 863–868.
130. A novel association between cerebral sinovenous thrombosis and nonketotic hyperglycinemia in a neonate / Yurttutan Sadık, Yekta Oncel

- Mehmet, Yurttutan Nursel et al.// Korean J Pediatr.- 2015.- Vol.58,№6.- P.230-233.
131. Thromboelastography in term neonates / N.J. Schott , S.P. Emery , C. Garbee , J. Waters // The journal of maternal-fetal and neonatal medicine. 2018 Oct.- Vol. 31,№19.-P.2599-2604.
 132. Unfractionated heparin dosing in young infants: clinical outcomes in a cohort monitored with anti-factor Xa levels / T. Schechter, T. Finkelstein, W.H. Kahr, S.Williams et al. // J Thromb Haemost.- 2012.- Vol. 10.-P. 368-74.
 133. Saxonhouse, M.A. The evaluation and management of postnatal thrombosis / M.A. Saxonhouse, D.J. Burchfield // J Perinatol.- 2009.- Vol. 29, №7.-P. 467–478.
 134. Saxenhouse, M.A. Management of neonatal thrombosis / M.A. Saxenhouse // Clinics in Perinatology.- 2012.- Vol. 39.-P. 191–208.-139
 135. Salonvaara, M. et al. Development of selected coagulation factors and anticoagulants in preterm infants by the age of six months / M. Salonvaara et al. // Thromb. Haemost.- 2004.- Vol. 92, № 4.- P. 688— 696.
 136. Infant, obstetrical and maternal characteristics associated with thromboembolism in infancy: a nationwide population-bases case-control study / R. Tuckuviene, A.L. Christensen, J. Helgested, H.H. Hundborg, S.R. Kristensen, S.P. Johnsen // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.- 2012.- Vol. 97, №6.-P. 417-22.
 137. Tichelaar, Vladimir Y. I. G. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis: a systematic review / Vladimir Y. I. G. Tichelaar, H. J. C. Kluin-Nelemans, K. Meijer //Thrombosis and Haemostasis.-2012. Vol. 107, № 5.-P. 827–837.
 138. Tanjung, M. T. Coagulation and fibrinolysis in preeclampsia and neonates / M. T. Tanjung et al. // Clin. Appl .Thromb. Hemost. — 2005.- Vol. 11, № 4.-P. 467— 473.

139. No impact of endogenous prothrombotic conditions on the risk of central venous line-related thrombotic events in children: results of the KIDCAT study (KIDs with Catheter Associated Thrombosis)/ K. Thom, C. Male, C. Mannhalter, P. Quehenberger, E. Mlczoch, D. Luckner, M. Marx and A. Hanslik // International Society on Thrombosis and Haemostasis.- 2014.- № 12.-P. 1610–1615.
140. Heterozygous FGA p.Asp473Ter (fibrinogen Nieuwegein) presenting as antepartum cerebral thrombosis / M. Tajdar , C. Orlando , A. Casini et al. // Thrombosis Research.- 2018, Mar.- № 163.-P.185-189.
141. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the international Cooperative Pulmonary Embolism Registry / A. Torbicki, N. Galie, A. Covezzolli, E. Rossi, M. Rosa, S.Z. Goldboher // J Am Coll Cardiol.- 2003.-№ 41.-P.2245-2251.
142. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / A. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides et al. // European Heart Journal.- 2008.- Vol. 29 ,№18.-P.2276-2315.
143. Hospital-Associated Venous Thromboembolism in Children: Incidence and Clinical Characteristics / C.M. Takemoto, S. Sohi, K. Desai, R. Bharaj, A. Khanna, S. McFarland, et al. // J Pediatr.- 2013.- Vol.164,№2.- P.332–8.
144. Tanjung, M. T. Coagulation and fibrinolysis in preeclampsia and neonates / M. T. Tanjung et al. // Clin. Appl. Thromb. Hemost.- 2005.- Vol. 11, № 4. — P. 467— 473.
145. Heparin infusion to prevent umbilical venous catheter related thrombosis in neonates / S. Unal, F. Ekici, I.I. Cetin et al. //Thrombosis research.- 2012 Nov.- Vol.130, №5.-P.725-8.

146. Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: a systematic review and meta-analysis / E.Vidal, A. Sharathkumar, J. Glover, E. V. S. Faustino // J Thromb Haemost.- 2014 July.- Vol. 12,№7.-P. 1096–1109.
147. A randomized trial of antithrombin concentrate for treatment of heparin resistance / M.R. Williams, A.B. D'Ambra, J.R. Beck, T.B. Spanier, D.L. Morales, D.N. Helman, et al. // Ann Thorac Surg.- 2000.-№70.-P.873-7.
148. Antithrombin concentrate use in children: a multicenter cohort study / T.E. Wong, Y.S. Huang, J. Weiser, T.V. Brogan, S.S. Shah, C.M. Witmer // J Pediatr.-2013.- Vol. 163.-P. 1329-34.
149. Neonatal and childhood right atrial thrombosis: recognition and a risk-stratified treatment approach / J.Y. Yang, S. Williams, L.R. Brandao, A.K. Chan // Blood Coagul Fibrinolysis.- 2010.- Vol.21,№4.-P.301-7.
150. Functional recovery after embolic stroke in rodents by activated protein C / B.V. Zlokovic, C. Zhang, D. Liu et al. // Ann Neurol.- 2005.- Vol. 58.- P. 474-77.
151. Znamens'ka, T. K. The coagulation link of the hemostatic system in newborn infants from mothers with extragenital pathology / T. K. Znamens'ka et al. // Lik. Sprava.- 2000.- № 5.- P. 54—55.
152. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. British Journal of Haematology. 2017, Vol. 176.- P. 365-394.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ (ТАБЛИЦЫ)

1. Показатели основных факторов свертывания у плода и новорожденного в разные сроки гестационного возраста.....	12
2. Референсные величины коагуляционных тестов и основных ингибиторов свертывания у здоровых доношенных детей первых 6 месяцев жизни.....	13
3. Частота нарушений системы гемостаза у детей с врожденными пороками развития в послеоперационном периоде от общего числа операций за период 2010-2017гг.....	44
4. Показатели системы гемостаза, ТЭГ, теста тромбодинамики и количества тромбоцитов у новорожденных без сопутствующей патологии ($n_2=35$)	46
5. Показатели системы гемостаза, ТЭГ, теста тромбодинамики и количества тромбоцитов у новорожденных в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза до операции	48
6. Показатели системы гемостаза, ТЭГ, теста тромбодинамики и количества тромбоцитов у новорожденных в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза после операции	49
7. Показатели системы гемостаза, ТЭГ и теста тромбодинамики у новорожденных в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза на 2-4 послеоперационные	50
8. Показатели системы гемостаза, ТЭГ, теста тромбодинамики и количества тромбоцитов у новорожденных в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза на 5-7 п.о.	51

9. Факторы риска нарушений гемостаза у детей с врожденными пороками развития, требующих проведения раннего хирургического вмешательства.....	73
10. Балльная оценка факторов риска нарушений гемостаза у детей с врожденными пороками развития, требующих проведения раннего хирургического вмешательства.....	74
11.Тактика ведения детей 2 группы с умеренным/высоким риском нарушения в системе гемостаза до операции.....	81
12.Тактика ведения детей после операции в зависимости от вероятности нарушения гемостаза.....	85
13.Характеристика нарушений в системе гемостаза у 1 группы ($N_1=264$) и 2 группы ($N_2=275$) пациентов.....	89

СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ (РИСУНКИ)

1. Методика теста тромбодинамики.....	20
2. Процентное распределение пациентов с врожденными пороками развития без нарушений гемостаза у проспективной группы пациентов (n ₁ =32).....	28
3. Частота нарушений системы гемостаза у новорожденных в послеоперационном периоде за 2010-2017гг.....	35
4. Спектр геморрагических осложнений у новорожденных в послеоперационном периоде за 2010-2017гг.....	36
5. Процент геморрагических осложнений в зависимости от локализации источника кровотечения у доношенных и недоношенных новорожденных в послеоперационном периоде за 2010-2017гг.....	38
6. Распределение тромботических осложнений у новорожденных по локализации за 2010-2017 гг.....	39
7. Распределение тромботических осложнений у доношенных и недоношенных новорожденных по локализации за 2010-2017 гг.....	40
8. Процент патологических состояний у детей, включая врожденные пороки развития, потребовавшие проведения оперативного лечения и сопровождавшиеся нарушениями системы гемостаза за 2010-2017гг.....	42
9. Частота тромботических и геморрагических осложнений у детей с врожденными пороками развития после хирургической коррекции за период 2010-2017гг. (% осложнений к числу прооперированных в течение 1	

года).....	45
10. Динамика фибриногена у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии	52
11. Динамика антитромбина III у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии.....	53
12. Динамика протеина C у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии.....	54
13. Динамика АЧТВ у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии.....	55
14. Динамика протромбина по Квику у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии.....	56
15. Динамика протромбинового времени у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии.....	56
16. Динамика МНО у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии.....	57
17. Динамика D-димера у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии.....	58

18. Динамика ТЭГ (r+k) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии.....58
19. Динамика ТЭГ (Ma) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии.....59
20. Динамика ТЭГ (ИТП) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии.....59
- 21.Изменение теста тромбодинамики (скорость роста сгустка) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии.....60
- 22.Изменение теста тромбодинамики (задержка роста сгустка) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии.....60
- 23.Изменение теста тромбодинамики (начальная скорость роста сгустка) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии
.....61
- 24.Изменение теста тромбодинамики (стационарная скорость роста сгустка) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии.....61
25. Изменение теста тромбодинамики (размер сгустка) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по

- сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии.....62
- 26.Изменение теста тромбодинамики (плотность сгустка) у пациентов в периоперационном периоде без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии.....62
27. Динамика количества тромбоцитов до операции, после операции и на 5-7 п.о. у пациентов без нарушений в системе гемостаза по сравнению с новорожденными без сопутствующей патологии.....63
28. Дооперационные факторы риска нарушений гемостаза у детей с врожденными пороками развития, требующих проведения раннего оперативного лечения. ROC - кривая логистической регрессии.....68
29. Интраоперационные факторы риска нарушений гемостаза у детей с врожденными пороками развития, требующих проведения раннего оперативного лечения. ROC - кривая логистической регрессии.....70
30. Интраоперационные факторы риска нарушений гемостаза у детей с врожденными пороками развития, требующих проведения раннего оперативного лечения. ROC - кривая логистической регрессии.....72
31. Распределение числа пациентов с врожденными пороками развития с нарушениями и без нарушения гемостаза в зависимости от суммы баллов, полученной в результате оценки по таблице факторов риска75
32. Процентное распределение пациентов с врожденными пороками развития с нарушениями и без нарушения гемостаза в зависимости от суммы баллов, полученной в результате оценки по таблице факторов риска

.....	76
33. Тактика ведения детей перед операцией с врожденными пороками развития из 1 группы.....	79
34. Тактика ведения детей перед операцией с врожденными пороками развития из 2 группы.....	80
35. Тактика ведения детей после операции в зависимости от вероятности нарушения гемостаза.....	84
36. Тромбоз глубоких вен левой верхней конечности.....	93
37. Благоприятный исход тромбоза глубоких вен левой верхней конечности.....	94
38. Продольное сканирование НПВ до уровня бифуркации. В просвете сосуда тромб линейной формы длиной 35 мм, толщиной до 6 мм, не перекрывающий полностью просвет сосуда.....	95
39. Фрагмент исследования НПВ в режиме цветового доплеровского картирования. Сосуд проходим, но значительное сужение провоцирует турбулентный характер кровотока.....	95
40. Повторное исследование ребенка перед выпиской. Продольное сканирование на уровне НПВ. Просвет сосуда полностью проходим.....	97