

На правах рукописи

МОРОЗОВА Наталья Яковлевна

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

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Дегтярев Дмитрий Николаевич**

Научный консультант:

кандидат медицинских наук **Виноградова Мария Алексеевна**

Официальные оппоненты:

Румянцев Сергей Александрович – член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, педиатрический факультет, кафедра онкологии, гематологии и лучевой терапии, заведующий кафедрой; проректор по стратегическому развитию

Трахтман Павел Евгеньевич – доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, кафедра трансфузиологии и клинико-лабораторной медицины, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: 119991 г. Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: 119034 г. Москва, Зубовский бульвар, д.37, стр.1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук,
доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Рукавицын О.А., 2015; Литвицкий П.Ф., 2014; Н.П. Шабалов, 2016, Kenet G., Barg A.A., Nowak-Göttl U, 2018). Нарушения системы гемостаза, возникающие в неонатальном периоде, ухудшают общее состояние пациента, нередко являясь причиной летального исхода или тяжелых осложнений (Литвицкий П.Ф., 2014; M. Hepponstalla, A. Chanb, P. Monagle, 2017; Koltsova E.M., Balashova E.N., Ignatova A.A., 2018; Kenet G., Barg A.A., Nowak-Göttl U, 2018).

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 (Cicha I., 2015; M. Hepponstalla, A. Chanb, P. Monagle, 2017).

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 (Синьков С.В., Заболотских И.Б., 2017; Н.П. Шабалов, 2016; British Committee for Standards in Haematology, 2017).

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 (R.K. Ohls, M. C. Yoder, 2013; J. P. Antovic, M. Blomback, 2014; Lopez M., Feng C., Vasilyeva O., Eaton Michael P., 2017; P. Monagle, F. Newall, 2018; Conti G.O., Molinari A.C., Signorelli S.S., 2018; M.D. Bhatt, V. Patel, M.L. Butt, 2019).

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, сопровождавшимися нарушениями гемостаза во время предоперационной подготовки, операционной и послеоперационного ведения пациентов, а также написание и публикация результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения соответствуют форме паспорту научной специальности 14.01.08 – «педиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют формуле специальности (область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней), области исследования специальности: физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста (3); клиника, диагностика и лечение врожденных и наследственных болезней (5); интенсивная терапия и реанимация (7).

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 опубликованы в 11 печатных работах, из которых 4 (1 обзорная), в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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 отделения хирургии новорожденных за период времени с 2010 по 2017гг.

Критерии включения: новорожденные дети, потребовавшие проведения хирургического вмешательства в первые 28 дней жизни

Критерии исключения: новорожденные дети со сроком гестации < 36 недель

Критерии включения для детей с нарушениями гемостаза:

1. Новорожденные дети с клиническими проявлениями геморрагических и тромботических осложнений.
2. Новорожденные дети с тромботическими осложнениями, подтвержденными дополнительными методами обследования (УЗ-доплерометрия, магнитно-резонансная томография (МРТ))
3. Новорожденные дети с нарушениями гемостаза по результатам оценки гемостазиограммы

Методы исследования:

Новорожденным с врожденными пороками развития, потребовавшим проведения хирургического лечения, было выполнено исследование гемостазиограммы (концентрация фибриногена, АЧТВ, протромбин по

Квику (%), 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); количества тромбоцитов и биохимический анализ крови, оценка газового состава крови и кислотно-основного состояния (КОС). Обследование на наличие наследственных тромбофилических мутаций новорожденных с тромботическими осложнениями.

Специальные методы исследования:

1. Тест тромбодинамики был выполнен на диагностической лабораторной системе «Регистратор Тромбодинамики Т-2» (ООО Гемакор, Россия)
2. Ультразвуковые методы исследования и МРТ

В раннем послеоперационном периоде проводился ультразвуковой скрининг с целью исключения тромботических осложнений на аппарате экспертного класса SIEMENS ACUSON S2000 в В-режиме и режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК), линейными датчиками с частотой 7-14 МГц и 16-20 МГц. С целью подтверждения тромбоза синусов головного мозга проводилось МРТ.

Статистические методы исследования:

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 22. С использованием методов 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 показателей оценки гемостаза в до- и послеоперационном периоде в сравнении с контрольной группой была использована ящичковая диаграмма Тьюки.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 1705 пациентов, поступивших с 2010 по 2017 гг. в отделение хирургии новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России с подозрением на наличие врожденных пороков развития, 1039 (60,9%) потребовалось проведения раннего оперативного лечения. Всего нарушение гемостаза было отмечено у 180/1039 (17,3%) детей, потребовавших проведения оперативного лечения. Геморрагические осложнения развились у 144/1039 (13,9%); тромботические осложнения – 36/1039 (3,5%). Среди геморрагических осложнений тромбозы были зарегистрированы в 24/168 (14,3%).

Были выделены врожденные пороки развития, при которых наиболее часто регистрировались геморрагические и тромботические осложнения у детей, подвергнувшихся хирургическому вмешательству в отделении хирургии новорожденных (таблица 1).

Таблица 1 – Частота геморрагических и тромботических осложнений у детей с врожденными пороками развития, прооперированных в неонатальном периоде (в%)

Вид порока развития	Частота встречаемости	
	n	%
Врожденная диафрагмальная грыжа	77/214	36
Врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта (атрезия, стеноз и заворот подвздошной кишки; атрезия и стеноз 12-перстной и тощей кишки; синдром Ледда; удвоение подвздошной кишки; атрезия пищевода, изолированный трахеопищеводный свищ)	36/161	22,4
Гастрошизис	20/134	14,9
Множественные врожденные пороки развития (синдром Пруне-Белли, пентада Кантрелла, синдром Эдвардса и другие сочетания ВПР)	16/75	21,3
Аденоматоз и секвестр легкого	11/138	8
Тератома крестцово-копчиковой области	8/52	15,4
Транспозиция магистральных артерий	2/7	28,6
Лимфангиома	1/26	3,8
Нейробластома	1/9	11,1

Были выделены особенности гемостаза у новорожденных, определившие склонность к гиперкоагуляции в послеоперационном периоде. В периоперационном периоде проводился забор крови у проспективной группы новорожденных ($n_1=32$) в четырех временных точках: до операции на фоне отмены профилактической дозы нефракционированных гепаринов; после операции через 2-4 часов до назначения профилактической дозы нефракционированных гепаринов; на 2-4 послеоперационные сутки на фоне профилактического введения нефракционированных гепаринов в дозе 50 Ед/кг/сут; на 5-7 послеоперационные сутки на фоне профилактического введения нефракционированных гепаринов в дозе 100 Ед/кг/сут. Были

определены лабораторные показатели гемостаза: фибриноген, антитромбин, протеин С, АЧТВ, протромбин по Квику, тромбоэластограмма (ТЭГ), тест тромбодинамики, тромбоциты.

Значимые отклонения от контрольной группы были выявлены по внешнему механизму свертывания (протромбин по Квику), процессу фибринолиза (D-димер), количеству естественных антикоагулянтов (антитромбин) и тромбоцитов.

На рисунке 1 отображено снижение антитромбина на 2-4 послеоперационные сутки на 26,4% ($p < 0,0001$) и 5-7 сутки на 25,8% ($p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой пациентов.

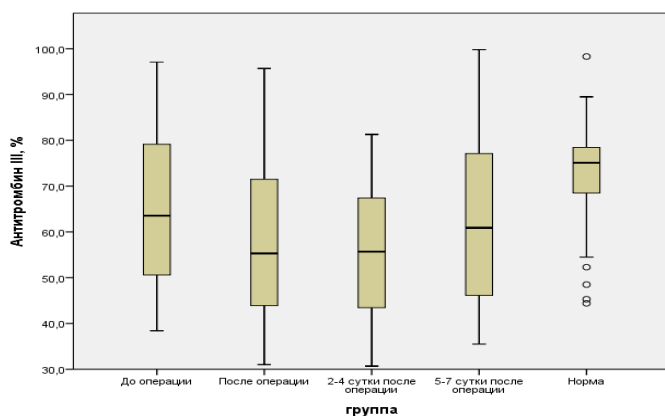


Рисунок 1. Динамика антитромбина до операции, после операции, на 2-4 и 5-7 послеоперационные сутки у проспективной группы пациентов в сравнении с контрольной группой

На рисунке 2 показано снижение протромбина по Квику на 2-4 послеоперационные сутки на 21,2% ($p < 0,0001$) и 5-7 послеоперационные на 22,5% ($p = 0,016$) по сравнению с контрольной группой.

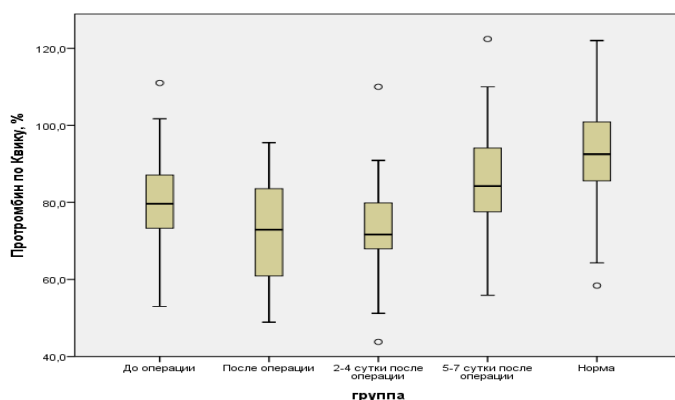


Рисунок 2. Динамика протромбина по Квику до операции, после операции, на 2-4 и 5-7 послеоперационные сутки у проспективной группы пациентов в сравнении с контрольной группой

На рисунке 3 показано повышение D-димера на 5-7 послеоперационные сутки на 54,5% ($p=0,002$) по сравнению с контрольной группой и на 67,8% ($p<0,0001$) по сравнению с показателями до операции.

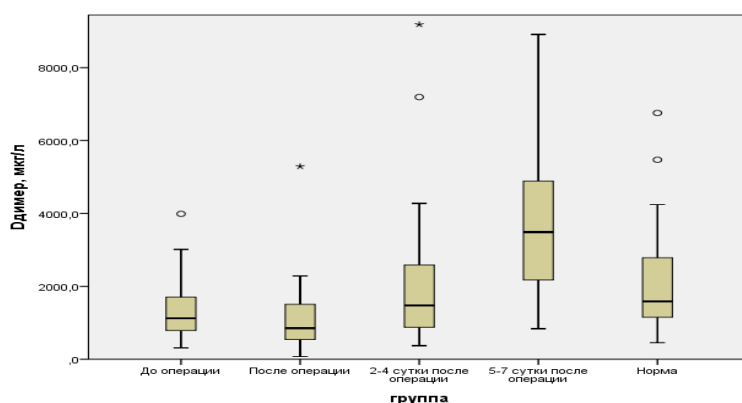


Рисунок 3. Динамика D-димера до операции, после операции, на 2-4 и 5-7 послеоперационные сутки у проспективной группы пациентов в сравнении с контрольной группой

На рисунке 4 отображено увеличение количества тромбоцитов на 5-7 послеоперационные сутки на 33,3% ($p<0,0001$) по сравнению с контрольной группой и на 34,7% ($p<0,0001$) по сравнению с показателями до операции.

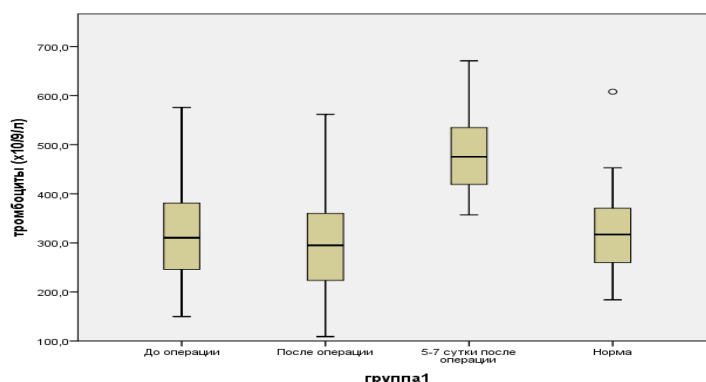


Рисунок 4. Динамика количества тромбоцитов до операции, после операции и на 5-7 послеоперационные сутки у проспективной группы пациентов в сравнении с контрольной группой

Факторы риска, предрасполагающие к нарушениям в системе гемостаза у новорожденных, оперированных по поводу врожденных пороков развития

Сочетание основных факторов риска с чувствительностью 92,1%, специфичностью 90%, диагностической точностью 91,2% позволяет прогнозировать нарушения гемостаза у детей с врожденными пороками развития в послеоперационном периоде. AUC=0,958. 95% ДИ: 0,911-1,000 (рисунок 5).

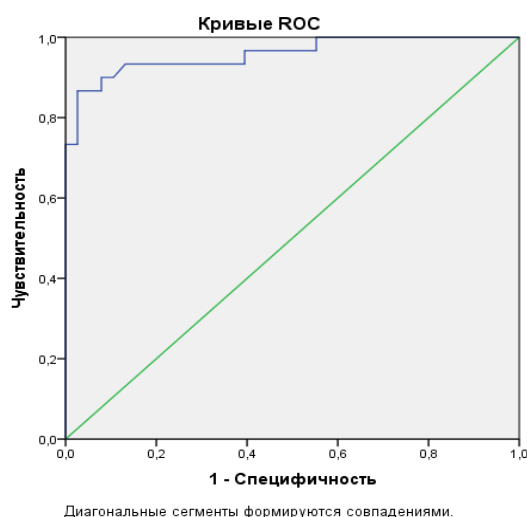


Рисунок 5. ROC – кривая логистической регрессии послеоперационных факторов риска нарушений гемостаза у детей с врожденными пороками развития, потребовавших проведения раннего оперативного лечения

Выделенные основные и дополнительные факторы риска составили основу балльной оценки нарушений гемостаза у новорожденных, требующих проведения раннего хирургического вмешательства (таблица 2).

Таблица 2 – Балльная оценка факторов риска нарушений в системе гемостаза

Факторы риска со стороны матери:	Баллы	p
Проведение антикоагулянтной терапии во время беременности	нет-0, да +0,5	0,014
Врожденные факторы риска:		
Тромбофилические мутации у ребенка (Лейден мутация, MTHFR)	нет-0, да +0,5	0,01
Перинатальные факторы риска:		
ИВЛ в первые 12 часов жизни	нет-0, да +1 балл	0,04
Максимальный FiO ₂ в первые 12 часов >60%	нет-0, да +0,5	0,021
Оказание первичных реанимационных мероприятий в родильном зале	нет-0, да +1 балл	0,026
Гемолитическая болезнь новорожденного	нет-0, да +0,5	0,032
Потребность в ВЧОИВЛ	нет-0, да +1 балл	0,012
Трансфузия СЗП	нет-0, да +0,5	0,001
Одновременное проведение трансфузий СЗП в сочетании с гемостатическими препаратами (Этамзилат, Транексам, Гордокс)	нет-0, да +1 балл	0,001
Одновременное (в течение 1-х суток) назначение нескольких белковых компонентов (СЗП, отмые эритроциты, иммуноглобулины, альбумин, криопреципитат, тромбоцитарный концентрат)	нет-0, да +1 балл	0,014
Одновременное назначение 2-х и более препаратов, обладающих вазопрессорным и кардиотоническим эффектом	нет-0; да +0,5	0,002
Венесекция v.safena magna	нет-0, да +0,5	0,012
Интраоперационные факторы риска:		
Объем кровопотери интраоперационно	до 10 мл – 0, 10-30 мл – 0,5, более 30 мл – 1	0,015
Послеоперационные факторы риска:		
На какие п.о. доза гепаринотерапии составила 100 Ед/кг/сут	1 п.о. – 0; 2 п.о. и более +1 балл	0,001
Лабораторные факторы риска:		
Фибриноген менее 2 г/л	нет-0, да +0,5	<0,00001
Антитромбин III <30% и Протеин С <20%	нет-0, да +0,5	0,025
Тромбоциты <50x10 ⁹ /л	нет-0, да +0,5	0,001
АЧТВ >52 сек	нет-0, да +0,5	0,001
Протромбин по Квику <60%	нет-0, да +0,5	0,00001
Общая сумма баллов: 13 баллов		

2 раза (59,5% против 30,9% ($p < 0,0001$) по сравнению с 1 группой, где не применялось такое деление.

Важно отметить, что нарушения гемостаза были отмечены у крайне тяжелой категории пациентов с ВПР, потребовавшими проведения длительной предоперационной подготовки, сложных по объему и тяжести оперативных вмешательств. Выявленная положительная динамика свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования выбранной тактики ведения, что позволит улучшить выживаемость и снизить длительность пребывания в реанимационном отделении данной категории пациентов.

Таблица 3 – 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%)

У 13 из 38 пациентов с тромботическими осложнениями для оценки функционального состояния гемостаза был использован тест тромбодинамики. Тест тромбодинамики показал высокую чувствительность и информативность в процессе подбора эффективной и безопасной дозы

антикоагулянтнов, наряду с традиционно используемыми тестами (оценка АЧТВ и антиХа-активности).

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%), транспозиция магистральных артерий – 2/7 (28,6%), ВПР ЖКТ – 36/161 (22,4%), множественные врожденные пороки развития – 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 2, 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; мекониальный илеус; удвоение ЖКТ, омфалоцеле);

- 2 группа (врожденная диафрагмальная грыжа, гастрошизис, некротический энтероколит, ВПР ЖКТ, тератома крестцово-копчиковой области, ВПР легких, нейробластома, лимфангиома, множественные врожденные пороки развития, врожденные пороки сердца)

2. При наличии центрального венозного катетера у 1 и 2 группы пациентов должна проводиться профилактика катетер-ассоциированных тромбозов нефракционированными гепаринами (НФГ) 100 Ед/кг/сут под контролем АЧТВ через 6-12 часов от начала терапии, оценкой лабораторных

показателей гемостаза (фибриноген, АЧТВ, протромбин по Квику, антитромбин III, протеин С) 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 2).

4. Пациенты 1-ой группы и 2-ой группы (низкий риск нарушений гемостаза) в послеоперационном периоде не требуют проведения контроля гемостаза при отсутствии центрального венозного катетера 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 (<40с. – нефракционированные гепарины ↑ 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нарушения гемостаза у новорожденных, требующих проведения раннего хирургического вмешательства: актуальные вопросы и нерешенные проблемы (обзор) / **Морозова Н.Я.**, Виноградова М.А., Зубков В.В., Буров А.А., Подуровская Ю.Л., Дегтярев Д.Н. // **Неонатология.**- 2016. - №4. – С. 30-38
2. Тромботические осложнения у новорожденных с пороками развития в периоперационном периоде / **Морозова Н.Я.**, Виноградова М.А., Буров А.А., Подуровская Ю.Л., Дегтярев Д.Н. // **Материалы XVII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя» 27-30 сентября 2016 года г. Москва, С. 280-281**
3. Тромботические осложнения при хирургических вмешательствах у новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной

терапии / **Морозова Н.Я.**, Дегтярев Д.Н., Виноградова М.А., Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Буров А.А. // Материалы IX Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» 23-25 ноября 2016 года г. Москва, С. 49-50

4. Опыт ведения венозных тромбозов у новорожденных: два клинических наблюдения / **Морозова Н.Я.**, Буров А.А., Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Шпилюк М.А., Филиппова Е.А., Пыков М.И., Виноградова М.А., Свиринов П.В., Дегтярев Д.Н. // **Неонатология.**- 2017. - №2. – С. 91-98

5. Актуальность ранней ультразвуковой диагностики у новорожденных с перинатальными и хирургическими факторами риска развития тромботических осложнений / **Морозова Н.Я.**, Буров А.А., Подуровская Ю.Л., Филиппова Е.А., Ушакова Л.В., Пыков М.И., Виноградова М.А., Дегтярев Д.Н. // **Акушерство и гинекология.**- 2017. - №6. – С. 111-116

6. Состояние системы гемостаза у доношенных новорожденных от соматически здоровых матерей с физиологически протекающими родами / **Морозова Н.Я.**, Шпилюк М.А., Безнощенко О.С., Кречетова Л.В., Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Буров А.А., Виноградова М.А., Дегтярев Д.Н. // Материалы X Юбилейного регионального научно-образовательного форума «Мать и дитя» 28-30 июня 2017 года г. Геленджик, С. 160-162

7. Ультразвуковое исследование в вопросах ранней диагностики тромбозов у новорожденных с врожденными пороками развития / **Морозова Н.Я.**, Подуровская Ю.Л., Буров А.А., Дорофеева Е.И., Виноградова М.А., Дегтярев Д.Н. // Материалы XVIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя» 27-29 сентября 2017 года г. Москва, С. 189

8. Использование теста тромбодинамики для оценки состояния гемостаза новорожденных, требующих проведения раннего хирургического вмешательства / **Морозова Н.Я.**, Шпилюк М.А., Безнощенко О.С., Кречетова Л.В., Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Буров А.А., Виноградова М.А., Дегтярев Д.Н. // Материалы IX Всероссийского

междисциплинарного научно-практического конгресса с международным участием «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия» V Михельсоновские чтения 07-10 октября 2017 года г. Санкт-Петербург, С. 114-115

9. Факторы риска тромботических осложнений у новорожденных, требующих проведения раннего хирургического вмешательства / **Морозова Н.Я.**, Дегтярев Д.Н., Виноградова М.А., Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Буров А.А. // Материалы X Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» 22-24 ноября 2017 года г. Москва, С. 50-51

10. Тромбоз правого предсердия у новорожденного: благоприятный исход (клин. случай) / **Морозова Н.Я.**, Буров А.А., Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Шпилюк М.А., Филиппова Е.А., Барышникова И.Ю., Пыков М.И., Виноградова М.А., Свирин П.В., Дегтярев Д.Н. // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.**- 2018. - №1. – Т.17 - С. 87-92

11. Effect of MSCs and MSC-Derived Extracellular Vesicles on Human Blood Coagulation / Silachev D.N., Goryunov K.V., Shpilyuk M.A., Beznoschenko O.S., **Morozova N.Y.**, Kraevaya E.E., Popkov V.A., Pevzner I.B., Zorova L.D., Evtushenko E.A., Starodubtseva N.L., Kononikhin A.S., Bugrova A.E., Evtushenko E.G., Plotnikov E.Y., Zorov D.B., Sukhikh G.T. // **Cells.**- 2019. - 8(3), 258.

Список сокращений

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВЧОИВЛ – высокочастотная искусственная вентиляция легких

ВПР ЖКТ – врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта

п.о. – послеоперационные сутки

СЗП – свежезамороженная плазма