

На правах рукописи

Ластовка Василий Анатольевич

**Предикторы тромботических осложнений у детей
после искусственного кровообращения**

14.01.08 — Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Тепяев Рустэм Фаридович

Научный консультант:

Кандидат медицинских наук

Гордеева Ольга Борисовна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук,

Буланов Андрей Юльевич

ведущий научный сотрудник

отдела биотехнологий и трансфузиологии

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Склифосовского ДЗМ»

Кандидат медицинских наук,

Морозова Наталья Яковлевна

врач анестезиолог-реаниматолог

отделения хирургии новорожденных

ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр акушерства, гинекологии

и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»

Минздрава России

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » _____ 2021 года в « » часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д.2, стр. 1 и на сайте <http://www.nczd.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Операции на сердце в условиях искусственного кровообращения у детей сопровождаются гемодилюцией, гипотермией, контактом крови с искусственными поверхностями, а также операционной травмой (Cholette и соавт., 2007; Odegard и соавт., 2003). Все это приводит к повреждению клеток эндотелия, агрегации и дегрануляции тромбоцитов, активации системы врожденного иммунитета, развитию системного воспаления, потреблению факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, что в конечном итоге ассоциируется с развитием тромботических осложнений (Odegard и соавт.; 2002, Horigome и соавт., 2002).

Частота тромботических осложнений у детей, оперируемых по поводу врожденных пороков сердца, по данным разных авторов, составляет от 11 до 40% (Manlhiot и соавт., 2011). Развитие острого нарушения мозгового кровообращения сопровождается 10-кратным увеличением риска смерти, 3-кратным увеличением длительности пребывания в стационаре и затрат на лечение (Gottesman и соавт., 2007; Silvey и соавт., 2018).

В настоящее время не существует надежных предикторов развития тромботических осложнений, связанных с применением искусственного кровообращения. В литературе представлены единичные данные о влиянии полиморфизма генов системы гемостаза на частоту возникновения тромбозов. Все это определяет актуальность поиска дополнительных предикторов тромботических осложнений, особенно у детей.

Степень разработанности темы

Опубликовано несколько исследований с размером выборок от 16 до 1361 пациента, целью которых был поиск предикторов послеоперационных тромботических осложнений у детей с врожденными пороками сердца (Manlhiot и соавт., 2011; Faraoni и соавт., 2016; Emani и соавт., 2014; Tzanetos и соавт., 2012; Hunt и соавт., 2017). На основании результатов проведенных исследований были определены следующие клинические предикторы послеоперационных тромбозов: возраст менее 31 дня (Manlhiot и соавт., 2011), возраст младше одного года (Faraoni и соавт., 2016), тромбоз в анамнезе, трансплантация сердца (Manlhiot и соавт., 2011), единственный желудочек сердца (Emani и соавт., 2014), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (Giglia и соавт., 2013), увеличение времени искусственного кровообращения (Tzanetos и соавт., 2012). Выделены следующие лабораторные предикторы тромботических осложнений у этой группы пациентов: повышенные уровни ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI), тромбина (thrombin generation assay, TGA), а также наличие кардиолипидных антител (Faraoni и соавт., 2016), повышенная

предоперационная активность фактора фон Виллебранда, пониженная активность антитромбина III и повышенный уровень тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator, tPA) (Giglia и соавт., 2013). Только в одной работе учитывалось сочетание нескольких признаков (в данном случае лабораторных) для прогнозирования послеоперационных тромботических осложнений: — повышение уровней TGA, PAI-I, TAFI увеличивало риск тромботических осложнений у детей с врожденными пороками сердца (Faraoni и соавт., 2016).

Таким образом, дальнейшее выявление предикторов развития тромботических осложнений представляется весьма актуальным. В настоящее время не разработана математическая модель прогнозирования послеоперационных тромбозов у детей с врожденными пороками сердца.

Цель исследования

Создать математическую модель прогнозирования тромботических осложнений у детей после коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения.

Задачи исследования

1. Оценить частоту и структуру тромботических осложнений у детей, перенесших искусственное кровообращение.
2. Изучить влияние искусственного кровообращения у детей на лабораторные параметры (скрининговые показатели коагулограммы, свертывающей и фибринолитической системы, систему физиологических антикоагулянтов, показатели биохимического анализа крови).
3. Исследовать зависимость тромботических осложнений от наличия полиморфизмов генов коагуляции у детей при использовании искусственного кровообращения.
4. Выявить клинические и лабораторные предикторы тромботических осложнений у детей при использовании искусственного кровообращения.
5. Определить сочетание предикторов, обладающих наибольшим прогностическим значением для создания математической модели прогнозирования тромботических осложнений и оценить их эффективность.

Научная новизна

Впервые разработана математическая модель прогнозирования тромботических осложнений у детей с врожденными пороками сердца, оперируемых в условиях искусственного кровообращения, чувствительность которой составила 95,3%, специфичность — 96,4%.

Впервые выполнена комплексная оценка системы гемостаза у детей с врожденными пороками сердца, оперируемых в условиях искусственного кровообращения, включая клинические параметры, скрининговые показатели коагулограммы, показатели свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, маркеры системного воспаления и органных дисфункций.

Изучены частота и структура тромботических осложнений у детей,

прооперированных по поводу врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения.

На основе анализа клинических и широкого спектра лабораторных показателей впервые выявлены предикторы тромботических осложнений у детей, прооперированных по поводу врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения.

Теоретическая и практическая значимость

Хирургическое лечение детей с ВПС, оперируемых в условиях искусственного кровообращения, сопровождается проявлениями системного воспаления с высоким уровнем тромботических осложнений, что требует внедрения диагностических скрининговых тестов нарушений гемостаза, позволяющих прогнозировать риск данного типа осложнений.

Определены клинические предикторы тромботических осложнений у детей с ВПС, наиболее значимыми из которых являются возраст, масса и длина тела на момент операции, категория по системе коррекции риска при ВПС RACHS-1 (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery).

Определены лабораторные параметры, включая скрининговые показатели коагулограммы; свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической систем; маркеры воспаления и органных дисфункций у детей, прооперированных по поводу ВПС в условиях искусственного кровообращения.

На основе анализа лабораторных параметров выделены наиболее значимые предикторы тромботических осложнений: биохимические — активность лактатдегидрогеназы, прокальцитонина; показатели коагулограммы — компоненты фибринолитической системы активность ТАФИ; компоненты противосвертывающей системы, в частности активность протеина С, антитромбина III, фактора фон Виллебранда.

На основе анализа значимости клинических и лабораторных предикторов разработана математическая модель предоперационного прогнозирования тромботических осложнений у детей, оперируемых по поводу ВПС в условиях ИК.

Внедрение в практическую деятельность математической модели прогнозирования тромботических осложнений позволит оптимизировать систему стратификации риска развития данных осложнений у детей, оперируемых по поводу ВПС в условиях ИК.

Методология и методы исследования

Проведено исследование по типу случай-контроль групп пациентов с врожденными пороками сердца, прооперированных в условиях искусственного кровообращения, развивших и не имеющих тромботических осложнений в послеоперационном периоде. Методология работы включала оценку взаимосвязи между вероятными предикторами и развитием послеоперационных тромботических осложнений. Выбор вероятных

прогностических факторов основан на анализе отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению предикторов тромботических осложнений у пациентов, оперируемых в условиях искусственного кровообращения. Для определения предикторов тромботических осложнений использовали логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включали показатели, отобранные на основании предварительного однофакторного логистического регрессионного анализа при уровне значимости $p < 0,2$. Построение модели прогнозирования тромботических осложнений (далее — модель) проводили с шаговым отбором исключения факторов (обратное исключение Вальда). Для итоговой модели рассчитывали чувствительность как долю тех, у которых модель определяет искомое состояние (тест положителен) среди всех детей с этим исходом; специфичность — как долю детей, у которых модель не прогнозирует отсутствие тромботических осложнений среди всех детей без этого исхода. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представлены в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Все приведенные значения p были основаны на двусторонних тестах значимости. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Оценку качества математической модели осуществляли по коэффициенту детерминации Найджелкерка (R^2), показывающего долю влияния всех предикторов, включенных в модель, на дисперсию зависимой переменной. Анализ данных выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У детей первого года жизни с врожденными пороками сердца оперативные вмешательства в условиях искусственного кровообращения сопровождаются высоким уровнем тромботических осложнений (28,1%), в структуре которых преобладают острые нарушения мозгового кровообращения (51,2%).
2. Наиболее значимыми клиническими предикторами являются возраст, масса и длина тела на момент операции, категория по RACHS-1.
3. Наиболее значимыми лабораторными предикторами являются повышение уровня лактатдегидрогеназы, фактора фон Виллебранда, прокальцитонина, активированного тромбином ингибитора фибринолиза, снижение уровней протеина С, антитромбина III.
4. Разработанная математическая модель позволяет прогнозировать послеоперационные тромботические осложнения у детей с врожденными пороками сердца. Чувствительность модели 95,3%, специфичность — 96,4%.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения исследования внедрены в научную и клиническую работу отделения реанимации и интенсивной терапии, отделения кардиохирургии и отделения кардиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, кардиохирургического отделения №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации.

Степень достоверности результатов исследования

Исследование основывается на идее стратификации риска тромботических осложнений у детей с ВПС, а также достижения наилучшего исхода проводимого хирургического лечения пороков и соответствует современной концепции 4П-медицины. Результаты работы соотносятся с её целью и задачами. Результаты подтверждаются достаточным числом пациентов в группах. В работе используются материалы и методы, признанные международным сообществом кардиологов и intensivистов, в связи с чем результаты возможно сравнить с полученными данными в других работах, посвященных тромботическим осложнениям у детей с ВПС.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены:

- на Объединенном конгрессе «Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018» совместно с IX Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии COITH'18 (Санкт-Петербург, 2018);
- на постерных сессиях 39-го Международного симпозиума по интенсивной терапии и неотложной медицине (39th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine; Брюссель, 2019);
- 26-м юбилейном Международном конгрессе по тромбозам (26th Anniversary International Congress on Thrombosis; Афины, 2019);
- XXIV Всемирном конгрессе неврологов (XXIV World congress of neurology; Дубаи, 2019).

Публикации по теме работы

По теме исследования опубликовано 20 печатных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук; 6 тезисов в материалах зарубежных конгрессов (ISICEM 2019, 2020; 26th Anniversary International Congress on Thrombosis; 24th Congress of the European Hematology Association, 9th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology, XXIV World congress of neurology).

Степень личного участия в работе

Личное участие автора основано на изучении литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса; разработке плана и дизайна исследования; изучении медицинских данных пациентов, включенных в исследование; интерпретации полученных статистических данных; оформлении научных статей; участии в научно-практических конференциях; внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, библиографического указателя, приложения. Текст изложен на 127 страницах машинописного текста, проиллюстрирован 25 таблицами, 21 рисунком. Список литературы включает 164 источника, из них 23 отечественных, 141 иностранный.

Объем и методы исследования

Работа выполнена на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор — д.м.н., профессор А.П. Фисенко) в отделении реанимации и интенсивной терапии (зав. отделением — д.м.н. Р.Ф. Тепаев).

Методы исследования

Критерии включения в исследование:

- возраст от 0 до 1 года;
- наличие врожденного порока сердца;
- проведение оперативного вмешательства с использованием искусственного кровообращения.

Критерии невключения в исследование:

- возраст старше одного года;
- отсутствие врожденного порока сердца;
- проведение оперативного вмешательства без использования искусственного кровообращения.

Характеристика участников исследуемых групп

В период с декабря 2017 по декабрь 2019 г. проспективно обследованы 153 пациента с врожденными пороками сердца в возрасте от рождения до 11 месяцев 29 суток жизни. Спектр кардиохирургической патологии включал различные формы атриовентрикулярного канала, дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, транспозицию магистральных артерий, коарктацию аорты, тетраду Фалло, anomальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии, различные типы атрезии легочной артерии. Учитывая гетерогенность врожденных пороков сердца, мы проводили сравнительный анализ показателей, которые в работе рассматриваются как предполагаемые предикторы. В связи с отсутствием статистически значимых различий по изучаемым параметрам у пациентов с различными вариантами врожденных пороков сердца все дети были разделены на две группы: группа 1 ($n=110$) — без тромбозов, группа 2 ($n=43$) — с тромбозами.

Анализируемые показатели

В числе предполагаемых предикторов развития гемокоагуляционных

осложнений изучали:

- 1) клинические показатели: пол; гестационный возраст; масса и длина тела при рождении; возраст, масса и длина тела на момент проведения операции; длительность общей анестезии, операции, искусственного кровообращения; время пережатия аорты; категория RACHS-1;
- 2) лабораторные показатели:
 - а) оценка коагулограммы: протромбин по Квику; протромбиновое время; международное нормализованное отношение (МНО); тромбиновое время; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); концентрация фибриногена, D-димера; активность фактора фон Виллебранда, антитромбина III, плазминогена, протеинов С и S, альфа2-антиплазмина, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАFI) и фибрин-мономера, исследование проводилось на автоматическом коагулографе STA R Max (Stago, Франция);
оценка сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: подсчет количества тромбоцитов, агрегация тромбоцитов методом импедансной агрегатометрии в цельной крови с ристоцитином, тромбином, аденозиндифосфатом производилась однократно — непосредственно перед операцией после постановки центрального венозного катетера на агрегометре Multiplate (Verro Diagnostic, Германия);
оценка общего анализа крови: определение количества гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов проводилось с помощью гематологического анализатора Sysmex ХТ-2000i (Япония).;
 - б) показатели биохимического анализа крови: С-реактивный белок, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, фракции билирубина (общий, прямой, непрямой), креатинин, мочевины, уровень прокальцитонина; Показатели биохимического анализа крови изучались на аппарате UniCel DxС 600/800 (Beckman Coulter, США), определение уровня прокальцитонина выполнялось на аппарате Mini Vidas (Biomerieux, Франция).
- 3) молекулярно-генетическое исследование выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с определением полиморфизмов генов: ген *F2* — протромбин (полиморфизм 20210 G>A), ген *F5* — коагуляционный фактор 5 (полиморфизм 1691 G>A, мутация Лейдена), ген *ITGB3* (*GPIIIa*) — рецепторный гликопротеин IIIa (GpIIIa), ген *PAI-1* — ингибитор активатора плазминогена типа I (полиморфизм 675 5G>4G).

Взятие образцов цельной крови для проведения биохимического анализа крови и коагулограммы проводилось в трех точках: 1-я — непосредственно перед проведением операции, сразу после постановки центрального венозного катетера, 2-я — через 24 часа после операции, 3-я — через 72 часа.

Дизайн исследования

Произведено исследование по типу случай-контроль (рис. 1).



Рис. 1. Дизайн исследования. *Примечание.* ВПС — врожденный порок сердца, ИК — искусственное кровообращение

Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 26. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (Me) и квартилей. Первая, или нижняя, квартиль (Q1) характеризует значение признака, меньше которого расположено 25% единиц совокупности, а больше — 75%. Третья, или верхняя, квартиль (Q3) характеризует значение признака, меньше которого расположено 75% единиц совокупности, а больше — 25%. Сравнение количественных показателей в группах проводили с использованием критерия Манна–Уитни. Для сравнения номинальных показателей использовали хи-квадрат Пирсона (χ^2). При проведении статистического анализа выявлены предикторы тромботических осложнений. Методом бинарной логистической

регрессии построена модель прогнозирования тромботических осложнений у детей с ВПС после проведения ИК.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 153 детей, прооперированных в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с декабря 2017 по декабрь 2019 г. по поводу врожденных пороков сердца с применением искусственного кровообращения, у 43 из них (28,1%) в послеоперационном периоде развились тромботические осложнения. Большую часть осложнений составили острые нарушения мозгового кровообращения — у 22 (51,2%); у 11 (25,6%) пациентов послеоперационный период осложнился развитием ишемии конечности, у 6 (14%) — внутрисердечными тромбозами; тромбозы правого поперечного синуса, кондуита, верхней полой вены и протеза митрального клапана развили по одному пациенту (по 2,3% соответственно).

В табл. 1 приведены клинические характеристики пациентов исследуемых групп.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Параметры	Группа 1 Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа 2 Me (Q ₁ ; Q ₃)	<i>p</i>
Возраст на момент операции, мес	6 (4; 8)	4 (2,1; 6)	0,003
Длительность общей анестезии, мин	230 (205; 270)	265 (227,5; 310)	0,004
Длительность операции, мин	150 (130; 190)	180 (155; 220)	0,001
Время пережатия аорты, мин	32 (26; 54)	55 (33; 73)	0,002
Длительность искусственного кровообращения, мин	67 (52; 87)	89 (70; 125)	0,003
Масса на момент операции, г	6000 (5102; 7000)	4990 (3800; 6000)	<0,001
Длина тела на момент операции, см	64 (60; 68)	60 (54; 62)	<0,001
Гестационный возраст, нед.	39 (38; 40)	40 (39; 40)	0,009
Масса при рождении, г	3100 (2620; 3540)	3335 (3120; 3600)	0,011
Длина тела при рождении, см	51 (49; 52)	52 (51; 54)	0,005

При статистической обработке показателей, представленных в табл. 1, обнаружено, что различия между группами по каждому из указанных в

таблице показателей являются статистически достоверными. Длительность общей анестезии, операции, времени искусственного кровообращения и пережатия аорты в группе детей с тромбозами достоверно выше. Возраст, масса и длина тела на момент операции в группе 2 достоверно ниже, чем в группе 1. Однако такие показатели, как гестационный возраст, масса при рождении и длина тела при рождении, в группе 2 достоверно выше, чем в группе 1.

Распределение пациентов согласно критериям системы RACHS-1 представлено в **табл. 2**.

Таблица 2

Распределение пациентов исследуемых групп по категории RACHS-1

Категория RACHS-1	Группа 1		Группа 2		Всего, <i>n</i>
	<i>n</i> , абс.	%	<i>n</i> , абс.	%	
1	11	9,9	6	11,9	17
2	73	65,8	17	38,1	90
3	23	21,6	13	33,3	36
4	3	2,7	7	16,7	10

В группе детей без тромбозов к 1-й и 2-й категориям относится большинство пациентов — 9,9 и 65,8%, тогда как в группе детей с тромбозами — только 11,9 и 38,1% соответственно. К 3-й и 4-й категориям по RACHS-1 — 21,6 и 2,7% в группе детей без тромбозов против 33,3 и 16,7% в группе с тромбозами. Различия между группами 1 и 2 по распределению между категориями RACHS-1 являются статистически значимыми ($p=0,003$).

Сравнительная характеристика показателей коагулограммы между группами

Как следует из данных, представленных в **табл. 3**, значения показателей внешнего и внутреннего путей плазменного звена гемостаза и количество тромбоцитов до хирургического лечения (точка 1) не имели статистически значимых различий между группами.

Сравнительная характеристика показателей панели тестов скрининга коагулограммы у детей исследуемых групп в трех точках

Показатель (РИ)	Номер точки	Группа 1 Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа 2 Me (Q ₁ ; Q ₃)	<i>p</i>
Протромбин по Квику (70–120%)	1	85 (76; 95)	80 (69;94)	0,115
	2	75 (65; 81)	64 (57;77)	0,015
	3	92 (76; 105)	69 (38;80)	<0,001
Тромбиновое время (14–21 сек)	1	17,05 (16,10; 18,40)	16,95 (16,2; 17,9)	0,927
	2	16,2 (15,0; 18,6)	16,6 (15,6; 18,9)	0,814
	3	15,9 (14,9; 17,3)	17,7 (15,7; 26,8)	0,012
Активированное частичное тромбопластиновое время (29,1–35,5 сек)	1	35,2 (32,3; 38,6)	35,0 (32,3; 40,3)	0,676
	2	34,9 (31,5; 39,6)	36,4 (32,2; 44,4)	0,186
	3	32,2 (28,7; 35,8)	35,2 (30,6; 51,7)	0,003
Фибриноген (0,83–3,83 г/л)	1	2,17 (1,78; 2,66)	2,09 (1,70; 2,44)	0,256
	2	3,29 (2,89; 3,82)	3,06 (2,62; 3,54)	0,088
	3	3,51 (2,77; 4,09)	3,07 (2,43; 3,81)	0,020
Фактор фон Виллебранда (50–160%)	1	98 (76; 116)	110 (96; 156)	0,039
	2	212 (169; 259)	250 (182; 336)	0,012
	3	155 (130; 210)	262 (196; 345)	0,007
Тромбоциты (150–580×10 ⁹ /л)	1	363,0 (303,0; 427,0)	370 (302,0; 447,5)	0,705
	2	218,5 (172,25; 277,5)	203 (137,5; 271,5)	0,120
	3	239 (181,0; 305,0)	211 (128,5; 293,5)	0,087

Примечание. Здесь и в табл. 4–7: РИ — референсный интервал.

Активность фактора фон Виллебранда в группе 2 была достоверно выше в предоперационном периоде ($p=0,039$).

В послеоперационном периоде (точка 2) гипокоагуляция, обусловленная потреблением факторов свертывания крови, была более выражена в группе 2, что характеризовалось более низким уровнем протромбина по Квику ($p=0,015$) по сравнению с группой 1. Кроме того, лабораторные признаки эндотелиальной дисфункции были более выражены в группе 2, что сопровождалось значимым повышением активности фактора фон Виллебранда через 24 часа после оперативного вмешательства в сравнении с аналогичным показателем группы 1 ($p=0,012$).

Через 72 часа после оперативного лечения (точка 3) отмечались более выраженные изменения показателей внешнего и внутреннего путей плазменного звена гемостаза у детей группы 2 по сравнению с группой 1, что характеризовалось более низкими показателями протромбина по Квику

($p < 0,001$), удлинённым АЧТВ ($p = 0,003$), пониженной концентрацией фибриногена ($p = 0,02$). Кроме того, в точке 3 отмечены более выраженные изменения в динамике маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов группы 2, что характеризовалось более высокой активностью фактора фон Виллебранда ($p = 0,001$).

Как следует из представленных в табл. 4 данных, активность протеина С до хирургического лечения (точка 1) в группе 2 была достоверно ниже, чем в группе 1 ($p = 0,031$). Активность антитромбина III и протеина S не имела достоверных различий между группами.

Таблица 4

Сравнительная характеристика активности естественных коагулянтов у детей исследуемых групп в трех точках

Показатель (РИ)	Номер точки	Группа 1 ($n=110$) Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа 2 ($n=43$) Me (Q ₁ ; Q ₃)	p
Антитромбин III (72–134%)	1	83 (73; 102)	82 (70; 94)	0,227
	2	87 (77; 104)	77 (56; 89)	0,003
	3	101 (80; 119)	95 (71; 115)	0,203
Протеин С (28–124%)	1	53 (43; 65)	48 (40; 54)	0,031
	2	58 (45; 70)	50 (41; 63)	0,067
	3	70 (56; 85)	59 (41; 89)	0,013
Протеин S (80–116%)	1	66 (59; 78)	61 (51; 75)	0,157
	2	65 (55; 80)	67 (48; 77)	0,351
	3	88 (73; 101)	77 (64; 103)	0,031

В послеоперационном периоде (точка 2) активность антитромбина III была статистически значимо ниже в группе 2 по сравнению с группой 1 ($p = 0,003$). Различия между остальными показателями являлись незначимыми.

Через 72 часа после оперативного лечения (точка 3) активность протеинов С ($p = 0,013$) и S ($p = 0,031$) в группе 2 была достоверно ниже, чем в группе 1.

С целью изучения различий в динамике показателей фибринолитической системы у пациентов групп 1 и 2 мы провели сравнительный анализ активности плазминогена, антифибринолитической системы (альфа2-антиплазмин, TAFI), уровней фибрин-мономера и D-димера в точках 1–3 (табл. 5).

Согласно данным, представленным в табл. 18, предоперационно у пациентов группы 2 значимо выше была концентрация продукта деградации фибрина D-димера ($p=0,027$) и, соответственно, более низкая активность плазминогена ($p=0,016$), вероятно, обусловленная его потреблением.

Таблица 5

Сравнительный анализ показателей фибринолитической (плазминоген), антифибринолитической систем (альфа2-антиплазмин, ТАФИ), уровня фибрин-мономера и D-димера у пациентов детей исследуемых групп в трех точках

Показатель (РИ)	Номер точки	Группа 1 Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа 2 Me (Q ₁ ; Q ₃)	<i>p</i>
D-димер (0,11–0,42 мкг/л)	1	0,30 (0,27; 0,43)	0,47 (0,27; 3,06)	0,027
	2	0,41 (0,28; 0,67)	0,44 (0,32; 0,72)	0,207
	3	2,25 (1,20; 3,31)	1,58 (0,92; 2,90)	0,009
Плазминоген (80–120%)	1	67 (57; 76)	59 (52; 71)	0,016
	2	59 (50; 71)	51 (35; 67)	0,030
	3	83 (63; 93)	65 (50;85)	0,011
Альфа2-антиплазмин (80–120%)	1	90 (69; 103)	89 (78;100)	0,946
	2	87 (74; 104)	72 (59;98)	0,034
	3	104 (77; 119)	102 (64; 118)	0,340
ТАФИ (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) (55–195%)	1	44 (35; 51)	45 (32; 61)	0,900
	2	55 (45; 69)	54 (45; 60)	0,574
	3	70,5 (48,5; 93,5)	70,0 (39,0; 91,0)	0,849
Фибрин-мономер (2,46–11,96 мкг/мл)	1	7,28 (5,0; 13,61)	7,95 (5,0; 27,21)	0,984
	2	7,25 (5,0; 36,07)	6,47 (5,00; 17,57)	0,948
	3	8,79 (6,25; 27,65)	7,88 (5,62; 13,02)	0,323

Через 24 часа после оперативного вмешательства сохранялась аналогичная ситуация: активность плазминогена и альфа2-антиплазмина была значимо ниже в группе 2 ($p=0,03$ и $p=0,034$ соответственно), что обусловлено выраженным потреблением указанных факторов в группе 2.

В точке 3 при сравнении групп пациентов выявлено, что концентрация D-димера и активность плазминогена были достоверно выше в группе 1 ($p=0,009$ и $p=0,011$ соответственно).

Сравнительная характеристика показателей биохимического анализа крови между группами

С целью изучения различий в динамике маркеров воспаления нами был проведен сравнительный анализ концентрации прокальцитонина, С-реактивного белк и количества лейкоцитов между пациентами группы 1 и 2 в трех точках наблюдения (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительная характеристика динамики прокальцитонина, С-реактивного белка и количества лейкоцитов у детей исследуемых групп

Показатель (РИ)	Номер точки	Группа 1 Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа 2 Me (Q ₁ ; Q ₃)	<i>p</i>
Прокальцитонин (<0,05 нг/мл)	1	0,15 (0,05; 0,50)	0,41 (0,12; 0,64)	0,046
	2	2,12 (0,66; 5,71)	3,27 (0,69; 13,69)	0,233
	3	0,50 (0,27; 1,54)	2,12 (0,39; 22,12)	0,001
С-реактивный белок (<5 мг/мл)	1	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,00; 1,06)	0,117
	2	53,02 (35,94; 67,95)	54,70 (40,98; 70,13)	0,41
	3	14,29 (7,53; 28,0)	26,50 (11,31; 51,69)	0,013
Лейкоциты (6–15×10 ⁹ /л)	1	10,25 (8,12; 11,85)	11,38 (8,66; 14,1)	0,055
	2	14,81 (12,08; 16,96)	13,46 (10,39; 17,84)	0,636
	3	11,15 (8,53; 13,56)	11,23 (9,16; 14,17)	0,637

При проведении сравнительного анализа маркеров воспаления и количества лейкоцитов в точке 1 установлено, что концентрация прокальцитонина была значимо выше у пациентов из группы 2 ($p=0,046$);

В точке 2 не отмечено значимых различий между уровнями маркеров воспаления.

При сравнении указанных показателей в точке 3 выявлено, что у пациентов группы 2 концентрация прокальцитонина ($p=0,001$) и С-реактивного белка ($p=0,013$) была существенно выше по сравнению с группой 1.

С целью изучения различий влияния ИК на системы органов и ткани в группе пациентов 1 и 2 мы провели сравнительную характеристику концентрации креатинина, мочевины, активности ЛДГ, креатинкиназы, АЛТ и АСТ, концентрации прямого и общего билирубина в сыворотке крови в дооперационном (точка 1), послеоперационном (точка 2) периодах и через 72 ч после оперативного вмешательства (точка 3); **табл. 7.**

Сравнительная характеристика показателей азотистого обмена и маркеров цитолиза у детей исследуемых групп

Показатель (РИ)	Номер точки	Группа 1 Ме (Q ₁ ; Q ₃)	Группа 2 Ме (Q ₁ ; Q ₃)	<i>p</i>
Креатинин (18–35 мкмоль/л)	1	23 (20; 28)	25 (22; 30)	0,08
	2	34 (30,0; 41,0)	41 (33,0; 56,0)	0,004
	3	25 (21; 29)	37 (25; 60)	<0,001
Мочевина (1,8–5,3 ммоль/л)	1	3,40 (2,51; 4,82)	3,22 (2,52; 4,57)	0,569
	2	6,90 (5,84; 8,29)	6,64 (5,10; 9,39)	0,879
	3	5,85 (4,35; 8,99)	10,70 (6,04; 16,92)	<0,001
Лактатдегидрогеназа (91–225 Ед/л)	1	245 (217; 281)	383 (339; 483)	0,011
	2	468 (377; 534)	500 (394; 639)	0,161
	3	560 (389; 586)	567 (368; 1317)	0,357
Креатинкиназа (25–140 Ед/л)	1	80 (49; 119)	60 (58; 534)	0,636
	2	678,0 (402,0; 1117,0)	719,5 (325,5; 961,5)	0,9
	3	228 (68; 335)	377 (50; 1585)	0,771
Аланинаминотрансфер аза (<40 Ед/л)	1	23,6 (17,8; 29,9)	22,3 (18,0; 34,7)	0,939
	2	19,7 (14,9; 25,2)	19,0 (15,2; 29,3)	0,854
	3	14,40 (8,90; 23,95)	13,50 (5,50; 33,50)	0,913
Аспаратаминотрансфе раза (<42 Ед/л)	1	42,3 (35,2; 49,7)	41,7 (35,7; 46,6)	0,604
	2	101,5 (71,6; 133,4)	110,4 (66,2; 174,9)	0,449
	3	41,0 (31,2; 54,2)	38,9 (28,9; 95,3)	0,922
Билирубин общий (3,7–20,5 мкмоль/л)	1	9,4 (6,9; 13,4)	13,9 (9,8; 24,9)	0,002
	2	17,0 (13,3; 25,8)	20,3 (14,6; 37,0)	0,06
	3	10,8 (8,7; 13,6)	12,9 (9,9; 22,5)	0,013
Билирубин прямой (<5,1 мкмоль/л)	1	1,98 (1,08; 3,12)	3,85 (2,22; 5,01)	0,042
	2	4,02 (2,71; 4,85)	4,45 (3,39; 5,60)	0,109
	3	2,47 (1,69; 2,83)	3,07 (1,57; 7,19)	0,17

При проведении сравнительного анализа показателей азотистого обмена и маркеров цитолиза в точке 1 установлено, что активность лактатдегидрогеназы ($p=0,011$), а также концентрация прямого ($p=0,002$) и общего ($p=0,042$) билирубина была выше в группе 2.

Через 24 часа после оперативного вмешательства концентрация креатинина была достоверно выше у пациентов группы 2 ($p=0,004$). При сравнении остальных показателей статистически значимых различий между группами не выявлено. Через 72 часа после оперативного вмешательства концентрация креатинина, мочевины и прямого билирубина была достоверно выше у пациентов группы 2 ($p<0,001$ и $p=0,013$ соответственно).

Предикторы тромботических осложнений

Таблица 8

Предоперационные предикторы тромботических осложнений по результатам однофакторного бинарного логистического регрессионного анализа (точка 1)

Показатель	ОШ	ДИ	<i>p</i>
Возраст на момент операции, мес	1,2	0,74–0,94	0,004
Категория RACHS-1	1,84	1,13–2,99	0,013
Протромбин по Квику в точке 1, %	1,03	0,953–1,0	0,049
Фактор фон Виллебранда в точке 1, %	1,01	1,003–1,02	0,011
Активность протеина С в точке 1, %	1,03	0,95–0,99	0,018
Лактатдегидрогеназа в точке 1, %	1,04	1,03–1,05	<0,001
Билирубин общий в точке 1, мкмоль/л	1,01	1,0–1,02	0,042
Лейкоциты в точке 1, $\times 10^9/\text{л}$	1,14	1,03–1,26	0,015
Масса тела на момент операции, кг	1,85	0,39–0,73	<0,001
Длина тела на момент операции, см	1,15	0,82–0,93	<0,001

Как следует из данных, представленных в **табл. 8**, увеличение категории по RACHS-1, повышение активности фактора фон Виллебранда, лактатдегидрогеназы, концентрации общего билирубина, а также уменьшение возраста пациентов, массы, длины тела на момент операции, протромбина по Квику, снижение активности протеина С в точке 1 сопровождается статистически достоверным повышением риска развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде у детей с врожденными пороками сердца, прооперированных в условиях искусственного кровообращения.

В **табл. 9** представлены послеоперационные предикторы тромботических осложнений, выявленные при анализе клинических и лабораторных показателей в точке 2.

Послеоперационные предикторы тромботических осложнений по результатам однофакторного бинарного логистического регрессионного анализа

Показатель	ОШ	ДИ	<i>p</i>
Длительность анестезии, мин	1,01	1,003–1,014	0,004
Длительность операции, мин	1,01	1,002–1,015	0,006
Время пережатия аорты, мин	1,03	1,01–1,04	0,001
Длительность искусственного кровообращения, мин	1,01	1,004–1,023	0,006
Протромбин по Квику в точке 2, %	1,04	0,938–0,986	0,002
Фибриноген в точке 2, г/л	1,675	0,385–0,927	0,022
Антитромбин III в точке 2, %	1,02	0,956–0,99	0,002
Фактор фон Виллебранда в точке 2, %	1,01	1,004–1,016	0,001
Плазминоген в точке 2, %	1,036	0,942–0,989	0,005
Антиплазмин в точке 2, %	1,02	0,963–0,994	0,006
Прокальцитонин в точке 2, нг/мл	1,028	1,001–1,055	0,041
Креатинин в точке 2, мкмоль/л	1,048	1,02–1,077	0,001
Лактатдегидрогеназа в точке 2, %	1,003	1,001–1,006	0,007
Прямой билирубин в точке 2, мкмоль/л	1,17	1,012–1,352	0,034

Как следует из данных табл. 9, увеличение длительность анестезии, операции, времени искусственного кровообращения и пережатия аорты, повышение активности фактора фон Виллебранда, лактатдегидрогеназы, уровней прокальцитонина, креатинина и прямого билирубина, а также снижение протромбина по Квику, уровня фибриногена, активности антитромбина III, плазминогена, антиплазмина в точке 2 сопровождается статистически достоверным повышением риска развития тромботических осложнений.

Модель прогнозирования тромботических осложнений, основанная на предоперационных показателях

При анализе вероятности развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде у детей в зависимости от клинических и лабораторных (показатели коагулограммы, биохимического анализа крови в первой точке) факторов с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена следующая модель (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}),$$

$$z = 0,45 \times X_{\text{лдг}} + 0,43 \times X_{\text{ТАФИ}} + 0,2 \times X_{\text{ФФВ}} - 0,06 \times X_{\text{РС}} - 15,72,$$

где *P* — вероятность развития тромботических осложнений в долях единицы, *X*_{лдг} — активность лактатдегидрогеназы в точке 1 (Ед/л), *X*_{ТАФИ} —

активность ТАФИ (%) в точке 1, $X_{\text{фФВ}}$ — активность фактора фон Виллебранда (%) в точке 1, $X_{\text{РС}}$ — активность протеина С (%) в точке 1, 15,72 — константа.

В соответствии с коэффициентами регрессии установлено, что шансы развития тромботических осложнений повышались при увеличении активности лактатдегидрогеназы в точке 1 (при увеличении показателя на 1 Ед/л шансы увеличивались в 1,05 раза), увеличении активности ТАФИ (при увеличении показателя на 1% шансы увеличивались в 1,04 раза), увеличении активности фактора фон Виллебранда (при увеличении показателя на 1% шансы увеличивались в 1,02 раза), а также при снижении активности протеина С (при снижении показателя на 1% шансы увеличивались в 1,06 раза).

Полученная прогностическая модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка, в модели были учтены 83,6% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде.

Пороговое значение логистической функции P составило 0,5. При значениях $P < 0,5$ прогнозировался низкий, при $P \geq 0,5$ — высокий риск развития тромботических осложнений. При заданном пороговом значении чувствительность модели составила 95,3% (41 верный прогноз среди 43 пациентов с тромбозами в послеоперационном периоде), специфичность составила 96,4% (106 верных прогнозов среди 110 пациентов без тромбозов в послеоперационном периоде).

Площадь под ROC-кривой составила $0,97 \pm 0,015$ (95% ДИ 0,94–1,0);
рис. 2.

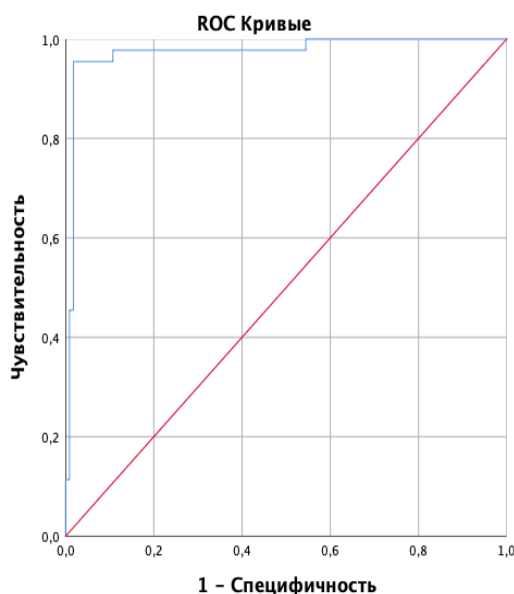


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая вероятность развития тромботических осложнений у детей в зависимости от значений логистической функции P (предоперационные предикторы)

ВЫВОДЫ

1. Проведение операций на сердце в условиях искусственного кровообращения сопровождается активацией прокоагулянтного потенциала крови, что приводит к тромботическим осложнениям у 28,1% пациентов. В структуре тромботических осложнений наиболее значимыми являются острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, составляющие 51,2% от общего количества тромботических осложнений.
2. Проведение операций на сердце в условиях искусственного кровообращения сопровождается развитием системного воспалительного ответа, что проявляется повышением уровня лейкоцитов, прокальцитонина, С-реактивного белка, фактора фон Виллебранда, маркеров дисфункций печени и почек, активацией свертывающей и фибринолитической систем, системы естественных антикоагулянтов.
3. У пациентов с тромботическими осложнениями отмечается избыточная активация системного воспалительного ответа (прокальцитонин, С-реактивный белок), свертывающей системы (потребление факторов внешнего и внутреннего пути), фибринолитической системы (потребление плазминогена и альфа2-антиплазмина).
4. Исследование не выявило зависимости между частотой тромботических осложнений и полиморфизмом генов коагуляции (F2, F5, ITGB3, SERPINE1) у детей, прооперированных по поводу врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения.
5. Значимыми предикторами тромботических осложнений у детей с врожденными пороками сердца в предоперационном периоде являются: клинические (категория RACHS-1, возраст, масса и длина тела на момент операции); лабораторные (протромбин по Квику, фактор фон Виллебранда, протеин С, лактатдегидрогеназа).
6. Созданная математическая модель позволяет оптимизировать систему стратификации риска тромботических осложнений у детей, оперируемых по поводу врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Чувствительность модели составляет 95,3%, специфичность — 96,4%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех пациентов, оперируемых по поводу врожденных пороков сердца с использованием искусственного кровообращения, рекомендуется устанавливать следующие клинические данные: возраст, массу и длину тела на момент операции, категорию по RACHS-1.
2. У всех пациентов, оперируемых по поводу врожденных пороков сердца с использованием искусственного кровообращения, рекомендуется устанавливать следующие лабораторные данные: активность лактатдегидрогеназы, уровень прокальцитонина, активируемого тромбином

ингибитора фибринолиза, активность протеина С, антитромбина III, фактора фон Виллебранда, протромбиновое время.

3. Для определения риска развития тромботических осложнений, рекомендуется использовать разработанную математическую модель, включающую 4 показателя (активность лактатдегидрогеназы, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза, фактора фон Виллебранда, протеина С в точке 1).

4. На основе использования математической модели проводить персонализированную профилактику тромботических осложнений.

5. В послеоперационном периоде рекомендуется динамическое наблюдение неврологом и рутинное проведение нейросонографии.

6. При возникновении неврологической симптоматики в послеоперационном периоде рекомендуется проведение МРТ головного мозга.

7. Учитывая высокий риск развития тромботических осложнений, в послеоперационном периоде рекомендовано назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозировках.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ластовка В.А., Тепаев Р.Ф., Гордеева О.Б. Исследование системы гемостаза у детей перед кардиохирургическими операциями. Материалы 66-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием, 21 мая, Махачкала, 2018.С. 214–215.
2. Ластовка В.А., Тепаев Р.Ф., Гордеева О.Б. Случай тромбоза у ребенка после кардиохирургического вмешательства, проведенного в условиях искусственного кровообращения. Лабораторная служба. №3, т.7, выпуск 2, Стр.142
3. Lastovka V, Gordeeva O, Tepaev R. Clinical evaluation of anticoagulant system factors in children after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. The Book Of Abstracts of the Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology. Page 140
4. Ластовка В.А., Тепаев Р.Ф., Гордеева О.Б. Исследование фактора фон Виллебранда у детей после операций на сердце с искусственным кровообращением. XI Всероссийский образовательный конгресс Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии, сборник тезисов, 21-23 ноября, Москва 2018. стр. 60.
5. Lastovka V, Tepaev R, Gordeeva O. Investigation of protein C and fibrin-monomer levels in children after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Critical Care 2019, 23(Suppl 2):P335
6. Ластовка В.А., Гордеева О.Б., Тепаев Р.Ф., Биджиев А.Р. Оценка динамики фибрин-мономера и фактора фон Виллебранда в

- послеоперационном периоде у детей с врожденными пороками сердца. *Лечащий врач*. 2019;(7):36–39.**
7. Ластовка В.А., Тепаев Р.Ф., Гордеева О.Б., и др. Случай атипичного варфарин-индуцированного некроза кожи у ребенка с врожденным пороком сердца. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(4):483–488. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-483-488>
 8. Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Зубкова К.А., и др. Тромботические осложнения у пациентов с врожденными пороками сердца после кардиохирургической коррекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65:(1):110–115.
 9. Globa O, Kuzenkova L, Lastovka V, et al. Perioperative ischemic stroke in children undergoing cardiac surgery for congenital heart diseases (CHD) with cardiopulmonary bypass (CPB). Free papers 11. *Child Neurology*. volume 405, supplement, 51, october 15, 2019
 10. Ластовка В.А. Анализ активности фактора фон Виллебранда у детей с врожденными пороками сердца. *Российский педиатрический журнал*. 2019;22(5):316–317.
 11. Ластовка В.А. Предоперационное определение D-димера у детей с врожденными пороками сердца. *Российский педиатрический журнал*. 2019;22(5):317.
 12. Gordeeva OV, Lastovka VA, Tepaev RF. The Levels of Predictors of Thrombotic Complications in Children with Congenital Heart Disease. *Open Access Library Journal*, (2019) 6: e5353.
 13. Ластовка В.А., Тепаев Р.Ф., Гордеева О.Б. Исследование уровней протеина С у детей после операций на сердце с искусственным кровообращением. Сб. тезисов: III Научно-образовательный форум «Ошибки, опасности и осложнения в анестезиологии и реаниматологии», Москва, 15–16 февраля 2019. М., 2019. С. 10.
 14. Гордеева О.Б., Ластовка В.А., Тепаев Р.Ф., Лаврецкий Д.Е. Исследование предикторов гемокоагуляционных расстройств у детей после кардиохирургических операций. Тезисы докладов: 12-я Международная конференция «Микроциркуляция и гемореология: от фундаментальных исследований в клиническую практику». Ярославль, 2019. С. 124.
 15. Olga Gordeeva, Vasilii Lastovka, Rustem Tepaev. Investigation of protein c in children after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Abstract book 26th Anniversary International Congress on Thrombosis, page 135
 16. V Lastovka, O Gordeeva, A Bidzhiev. Thrombotic complications predictors in children underwent cardiac surgery with CPB. *Critical Care* 2020, 24(Suppl 1):P153
 17. Ластовка В.А., Тепаев Р.Ф., Гордеева О.Б., и др. Клинические факторы риска тромбообразования у детей после коррекции врожденных пороков сердца. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(5):424–428.
 18. Ластовка В.А., Тепаев Р.Ф., Гордеева О.Б., Биджиев А.Р. Модель прогнозирования тромботических осложнений после операций на

- сердце у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2020;1(4):1–7. <https://doi.org/10.15690/rpj.v1i4.2190>
19. Ластовка В.А., Тепаев Р.Ф., Гордеева О.Б., и др. Предоперационные предикторы развития тромбозов у детей с врожденными пороками сердца. *Лечащий врач*. 2020;(10):36–39. 10.26295/OS.2020.43.59.008
20. Lastovka V, Gordeeva O. Investigation of fibrin monomer and von willebrand factor levels in children after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Book of abstract of 24th Congress of the European Hematology Association, page 10