

на правах рукописи

Котова Анна Николаевна

**СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ОСОБЕННОСТИ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО
ГОДА ЖИЗНИ С «ЦИАНОТИЧЕСКИМИ» ВРОЖДЕННЫМИ
ПОРОКАМИ СЕРДЦА**

Кардиология - 14.01.05.

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА - 2011

Диссертационная работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук,
академик РАМН

Бокерия Лео Антонович

Доктор медицинских наук,
профессор

Туманян Маргарита Роландовна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник
отделения детей старшего возраста с врожденными пороками сердца
Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева
РАМН

Шведунова Валентина Николаевна

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель
кардиологического отделения НИИ педиатрии Научного Центра
здоровья детей РАМН

Басаргина Елена Николаевна

Ведущая организация: Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

Защита диссертации состоится «28» октября 2011 года в «14.00» часов
на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01. при Научном
Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН:
121552, Москва, Рублевское шоссе, 135.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра
Сердечно-Сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН: 121552,
Москва, Рублевское шоссе, 135.

Автореферат разослан «28» сентября 2011г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,

доктор медицинских наук

Динара Шавкатовна Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Гемостаз – это функция организма, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в кровеносном русле в жидком агрегатном состоянии, а с другой стороны – остановку кровотечения и предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов. Органы и ткани, участвующие в выполнении этих функций, образуют систему гемостаза.

Гемостаз плода адаптирован к условиям внутриутробной жизни и родовому стрессу. В течение первого полугодия жизни состояние гемостаза изменяется соответственно статусу зрелого организма. Гемостаз новорожденных отличается от гемостаза взрослых, нарушения гемостаза в этом возрасте также имеют свои особенности. Коррекция нарушений гемостаза у плодов и детей до 6 месяцев требует особого подхода. Риск развития тромботических и геморрагических осложнений при рождении выше у новорожденных и младенцев с большей степенью «незрелости».

Цианотические ВПС сопровождаются хронической гипоксемией, в связи с чем, все компенсаторные механизмы организма больного направлены на улучшение (облегчение) доставки тканям кислорода. Это достигается путем увеличения объема циркулирующей крови, а также гемоглобина и эритроцитов (полиглобулия и полицитемия) в ней. Как следствие смещается кривая диссоциации гемоглобина. Указанные изменения ведут к повышению вязкости крови, что вместе с перестройкой сосудистой системы создает в организме условия для тромбообразования. Для предотвращения этого процесса под влиянием компенсаторных механизмов у больных нарушается процесс свертываемости крови (падает содержание фибриногена,

снижается протромбиновый индекс, нарушается фибринолитическая активность).

В детской практике при ряде заболеваний наиболее часто используемыми антикоагулянтными препаратами являются гепарин, варфарин, а тромболитическими препаратами – урокиназа, стрептокиназа, активатор тканевого плазминогена.

Эффективность, целесообразность и результативность их использования оценена в ряде работ зарубежных авторов. В этих исследованиях описаны различные осложнения при длительной терапии названными препаратами в детской возрастной группе. Адекватность их дозирования авторы оценивают с помощью следующих показателей: МНО, АЧТВ, ВСК и т.д.

Данные препараты широко используются в детской кардиохирургии.

В группе новорожденных детей, после операции наложения системно-легочного анастомоза исследователями предлагается интраоперационная инфузия гепарина, с дальнейшим переходом на аспирин из расчета 5 мг/кг/сут.

На базе НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН проводились исследования по проблеме интенсивной терапии при кровотечениях в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных и по применению рекомбинантного активированного VII фактора свертывания у больных кардиохирургического профиля, где затронуты некоторые аспекты гемостаза у детей.

До настоящего времени целенаправленные исследования, посвященные вопросам гемостаза в группах новорожденных и грудных детей с цианотическими ВПС, отсутствуют. В связи с этим остается открытым вопрос тактики проведения антикоагулянтной

терапии у данной группы, требующей хирургического лечения. В настоящее время, в связи с наличием клинического материала, нуждающегося в обобщении, данная работа может быть выполнена на базе отделения интенсивной кардиологии недоношенных и грудных детей с врожденными пороками сердца.

Цель исследования:

проанализировать особенности гемостаза и определить тактику антикоагулянтной терапии в до- и послеоперационном периодах новорожденных и детей первого года жизни с цианотическими ВПС.

Задачи исследования:

1. Проанализировать особенности клинического состояния детей с цианотическими ВПС, поступающих в экстренном порядке.
2. Оценить влияние артериальной гипоксемии на систему гемостаза детей первого года жизни.
3. Выявить основные клинико-лабораторные показатели, характеризующие особенности гемостаза новорожденных с критическими, цианотическими ВПС, экстренно поступающих на хирургическое лечение.
4. Изучить особенности гемостаза детей первого года жизни с цианотическими ВПС, поступающих на плановое хирургическое лечение.
5. Проанализировать основные причины тромбоза анастомозов у пациентов с цианотическими ВПС после наложения модифицированного подключично-легочного анастомоза по Blalock-Taussig.
6. Оценить эффективность проводимой антикоагулянтной терапии у новорожденных и детей первого года жизни с

цианотическими ВПС после операции наложения подключично-легочного анастомоза по Blalock-Taussig.

Научная новизна и практическая значимость:

Ежегодно отмечается тенденция к росту числа новорожденных с «критическими» ВПС, нуждающихся в экстренных жизнеспасающих операциях и требующих проведения пролонгированной антикоагулянтной и антитромботической терапии. Однако отсутствие работ, посвященных особенностям гемостаза у данной категории больных, не позволяет оценить эффективность и целесообразность, проводимой, на сегодняшний день, антикоагулянтной терапии. В связи с этим, данное исследование является актуальным и значимым для практического здравоохранения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Новорожденные с «критическими» цианотическими ВПС, отличаются от детей с цианотическими ВПС, старше 1 месяца жизни, более выраженной артериальной гипоксемией, объясняющей тяжесть состояния и требующей проведения безотлагательной медицинской терапии с целью стабилизации состояния и выполнения экстренного хирургического лечения.
2. Выраженность изменения системы гемостаза определяется степенью и длительностью существования артериальной гипоксемии у детей с цианотическими ВПС.
3. Причины тромбоза анастомоза: нарушение гемодинамики, низкий уровень антитромбина, высокий уровень D-димера.
4. Антитромботическая терапия у новорожденных и детей первого года жизни с цианотическими ВПС, требующих выполнения операции по созданию подключично-легочного анастомоза, должна проводиться с учетом особенностей

системы гемостаза у данной категории больных с целью профилактики тромбоза анастомоза и улучшения результатов хирургического лечения.

Внедрение результатов в практику:

Полученные результаты исследования внедрены в практику отделения неонатальной интенсивной кардиологии недоношенных и грудных детей с врожденными пороками сердца Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Апробация диссертации:

Апробация диссертации состоялась на объединенной научной конференции Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН 23 ноября 2010 года.

Публикации по теме исследования:

По теме диссертационной работы опубликовано 9 научных работ: 3 статьи в центральной печати и 6 тезисов в периодических изданиях.

Структура и объем диссертации:

Диссертация изложена на 120-ти страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, 5 основных глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 7 рисунками. Библиография включает 117 источников, из них 27 отечественных и 90 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования:

На базе Научного Центра Сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева (директор – академик Бокерия Л.А.), в период с 2007-2010 гг. нами обследовано 96 пациентов, из которых 18 детей имели ВПС «бледного типа», а 78 – ВПС «синего типа»; причем 21 ребенок был в возрасте до 1 месяца жизни, а 57 детей – старше 1 месяца. Пациенты с ВПС «синего типа» потребовали создание модифицированного подключично-легочного анастомоза по Blalock-Taussig и назначения антитромботической терапии, как в раннем послеоперационном периоде, так и после выписки.

Все пациенты разделены на 2 группы: 1 группа контрольная (18) – дети с бледным типом ВПС, в возрасте от 2,5-11 мес., 2 группа (78) пациенты с цианотическими врожденными пороками сердца: 2а подгруппа (21) – новорожденные в возрасте от 1 до 30 дней жизни, 2б подгруппа (57) – младенцы с «синими ВПС», в возрасте от 1-12 мес.

Все пациенты 2а подгруппы поступили в отделение Интенсивной кардиологии недоношенных и грудных детей с ВПС по экстренным показаниям, в связи с выраженной артериальной гипоксемией, 14 из них требовали инфузию вазопростана с рождения. Структура ВПС этой группы больных представлена следующими нозологическими формами: атрезия легочной артерии 1 тип - 8 детей, атрезия легочной артерии 2 тип – 1 ребенок, тетрада Фалло с резким комбинированным стенозом легочной артерии – 4 ребенка, единственный желудочек с выраженным стенозом легочной артерии (на грани атрезии) - 3 ребенка, транспозиция магистральных артерий – 2 пациента, двойное отхождение сосудов от правого желудочка с критическим стенозом легочной артерии – 2 ребенка, 1 пациент с изолированным

критическим клапанным стенозом легочной артерии. Насыщение крови кислородом до операции составило $51,88 \pm 12,5$ (30-79,2)%. Операция по созданию подключично-легочного анастомоза выполнялась по неотложным показаниям, в среднем на 2 ± 1 сутки госпитализации, после стабилизации стояния.

Рисунок № 1. Структура ВПС 2а подгруппы



Во 2б подгруппу вошло 57 детей старше 1 месяца жизни, госпитализированных в плановом порядке, в тяжелом, но стабильном состоянии по пороку. Насыщение крови кислородом у этой группы больных в среднем составило $60,27 \pm 14,08$ (24 – 81,4)%. Структура сердечно-сосудистой патологии представлена следующими врожденными пороками сердца: ТФ – 26 детей, ДОСПЖ со ст. ЛА – 12, ТМА со ст. ЛА – 5 пациентов, АЛА 1 тип – 4 ребенка, ООАВК со стенозом ЛА – 3 больных, АЛА 2 тип – 3 человека, ЕЖ со стенозом ЛА – 3 ребенка, АТК с рестриктивным ДМЖП – 1 пациент. Операция по созданию модифицированного подключично-легочного анастомоза по Blalock-Taussig,

синтетическим протезом «Gore-Tex», выполнялась в плановом порядке, в основном на $4 \pm 2,8$ сутки госпитализации.

Рисунок № 2. Структура ВПС 26 подгруппы больных.



Патология легочной артерии у детей 26 подгруппы была представлена следующими анатомическими особенностями: атрезия, гипоплазия кольца, ствола или ветвей легочной артерии, клапанный или подкапанный стеноз легочной артерии.

В первую контрольную группу исследования вошло 18 детей со следующими пороками сердца: ДМЖП – 7 детей, ООАВК – 3 ребенка и 8 пациентов с дефектом межпредсердной перегородки. Этим пациентам была выполнена радикальная коррекция пороков в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и фармако-холодовой кардиopleгии. Контроль гемостаза выполнялся по результатам развернутой коагулограммы. После удаления центрального венозного катетера (в среднем на 4-е сутки после операции) антитромботическая терапия не проводилась.

Обследование всех детей выполнялось по следующему плану: сбор анамнестических данных, электрокардиография в стандартных и грудных отведениях, рентгенография грудной клетки в прямой, 1 и 2 косых проекциях, комплексное эхокардиографическое обследование в одномерном и двухмерном режимах с использованием цветной доплерографии, зондирование полостей сердца и АКГ, для уточнения диагноза (проводилось 27 детям из 2 группы, 3 из 1 группы), лабораторные методы исследования (биохимический анализ крови, клинический анализ крови, исследование системы гемостаза, газовый состав крови, клинический анализ мочи, группа крови и резус-фактор, ВИЧ, гепатиты, RW, у 16 пациентов с цианотрическими ВПС в послеоперационном периоде после назначения аспирина была исследована агрегации тромбоцитов).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении полученных показателей «красной крови» и коагулограммы у пациентов контрольной группы с бледными ВПС в дооперационном периоде с принятыми показателями нормы здоровых младенцев данной возрастной группы, не было выявлено существенных различий.

Таблица № 1. Показатели красной крови и коагулограммы у пациентов 1 группы.

Показатель	До операции	Норма	P
Нб (г/л)	122,5 ± 11,15 (110 – 151)	113 ± 9	<0,05
Нт, %	35,8 ± 3,95 (32,1 – 45,9)	44 ± 3,3	<0,05
RBC (10 ¹² /л)	312,8 ± 129,18 (30 – 549)	281,0 ± 15,3	<0,05
PLT (10 ⁹ /л)	4,47 ± 0,51 (3,95 – 5,42)	3,7 ± 0,3	<0,05
ПВ, сек	11,6 ± 0,88 (10 – 13,5)	12,4	<0,05
МНО	1,1 ± 0,84 (0,9 – 1,23)	99,0 ± 2,8	<0,05
ПИ по Квику, %	90,8 ± 8,36 (71,3 – 98,2)	0,88	<0,05
Фибриноген, г/л	3,4 ± 0,91 (1,88 – 4,56)	2,51 (до 3,87)	<0,05
АЧТВ, сек	32,7 ± 6,34 (23,7 – 47,2)	35,5	<0,05
АТ, %	92,2 ± 8,32 (79 – 103)	104	<0,05
D-димер, нг/дл	174,2 ± 44,56 (173 – 223)	До 250	<0,05

Исследование свертывающей системы крови у пациентов 2а подгруппы до операции и сопоставление полученных данных с показателями системы гемостаза здоровых новорожденных выявило:

1. повышенное количество тромбоцитов в среднем на 12% по сравнению с нормой, при нормальных остальных показателях «красной» крови;
2. удлинение протромбинового времени в среднем на 19%;
3. удлинение активности протромбинового комплекса по Квику в среднем на 76,2% по сравнению с нормой;
4. повышение значения МНО в среднем на 55% от нормы;
5. повышенный уровень

фибриногена, в среднем на 194% от нормы; 6. снижение активности плазменных факторов внутренней системы активации X фактора в первой фазе свертывания крови на 30%; 7. снижение уровня антитромбина у пациентов 1 группы лишь на 5%; 8. увеличение показателя продуктов деградции фибриногена D-димеры на 94,6%.

Таблица № 2. Показатели «красной» крови у детей 2а подгруппы.

	До операции	После операции	Норма	P
Hb (г/л)	174,8 ± 21,63 (126 – 205)	153,1 ± 18,83 (121 – 192)	156	<0,05
Ht, %	51,9 ± 8,21 (38 – 71)	45,4 ± 6,29 (36 – 60)	54 ± 7,2	<0,05
RBC (10 ¹² /л)	4,8 ± 0,72 (3,9 – 6,62)	4,4 ± 0,61 (3,6 – 5,92)	5,6 ± 0,6	<0,05
PLT (10 ⁹ /л)	305,1 ± 139,45 (153 – 659)	427,9 ± 145,21 (169 – 613)	301 ± 91	<0,05
Sat O2, %	51,9 ± 12,51 (30 – 79)	72,1 ± 10,11 (56 – 89)	100%	<0,05

Анализ полученных результатов показал, что у детей 2а подгруппы уровень гемоглобина составлял вариант возрастной нормы, хотя превышал значения гемоглобина здоровых взрослых в среднем на 40%. Кроме этого, было отмечено, что и уровень антитромбина, соответствующий возрастной норме, был ниже нормы здоровых взрослых в среднем на 50%. Данные особенности могут характеризовать гемостаз детей 2а подгруппы, как незрелый.

**Таблица № 3. Показатели гемостаза пациентов 2а подгруппы
в до- и послеоперационном периоде.**

	До операции	После операции	Норма	P
ПВ, сек	14,9±4,08 (10,1 – 28)	12,7 ± 1,34 (10,7 – 16,1)	12,4	<0,05
МНО	1,4 ± 0,46 (0,77-2,8)	1,2 ± 0,17 (0,88 – 159)	0,89	<0,05
Фибриноген, г/л	9,2 ± 17,79 (1,75 – 72,4)	3,5 ± 0,92 (2,3 – 5,26)	3,12	<0,05
АЧТВ, сек	29,8 ± 11,21 (0,78 – 40,5)	33,5 ± 9,23 (7 – 50,5)	42,6	<0,05
АТ, %	63,6 ± 17,68 (44,7 – 91,3)	61,5 ± 21,11 (37,4 – 107)	67	<0,05
Д-димер, нг/дл	486,6 ± 612,81 (100-1672)	603,6 ± 283,47 (172-980)	До 250	<0,05

При анализе коагуляционной и тромбоцитарной системы гемостаза до операции 2б подгруппы в сравнении с возрастной нормой были получены следующие результаты: 1. увеличение гемоглобина в среднем на 38%; 2. гематокрит был в пределах возрастной нормы; 3. увеличение количества эритроцитов в среднем на 42%; 4. увеличение количества тромбоцитов в среднем на 32%; 5. протромбиновое время в пределах возрастной нормы; 6. увеличение МНО больше нормы на 49%; 7. укорочение АЧТВ в среднем на 17,7%;

8. уровень фибриногена в пределах возрастной нормы; 9. снижение уровня атитромбина в среднем на 13,5% от нормы; 10. повышение продуктов деградации фибрина – D-димер в среднем на 119%.

Таблица № 4. Сравнение гематологических показателей до и после операции 2б подгруппы больных.

	До операции	После операции	Норма	P
Hb (г/л)	156,2 ± 22,33 (121 – 220)	139,1 ± 21,92 (99 – 217)	113,1 ± 9,11	<0,05
Ht, %	46,3 ± 7,11 (35,5 – 66,1)	40,2 ± 8,41 (4-65,8)	44,1 ± 3,31	<0,05
RBC (10¹²/л)	5,3 ± 1,14 (0,42-8,2)	4,9 ± 0,97 (3,03 – 7,73)	3,7 ± 0,31	<0,05
PLT (10⁹/л)	371,5 ± 220,26 (106 – 1722)	391,9 ± 199,51 (46,6 – 1192)	281,1 ± 15,31	<0,05
Sat O2, %	60,3 ± 14,11 (81,4 – 24)	77,9 ± 6,21 (88 – 62)	100%	<0,05

Проведенный анализ продемонстрировал увеличение количества эритроцитов и высокий гематокрит по отношению к возрастной норме, что явилось следствием хронической гипоксии, которую продолжительно испытывали дети 2б исследуемой подгруппы.

**Таблица № 5. Показатели гемостаза пациентов 2б
подгруппы в до- и послеоперационном периоде.**

	До операции	После операции	Норма	P
ПВ, сек	12,8 ± 1,75 (10,7 – 21,7)	12,6 ± 2,91 (1,6 – 20,7)	12,4	<0,05
МНО	1,3 ± 0,69 (0,962 – 5,82)	1,3 ± 0,23 (0,95 – 1,91)	0,88	<0,05
Фибриноген, г/л	3,2 ± 1,21 (1,5 – 9,4)	3,6 ± 1,16 (1,2 – 6,5)	2,51 (до 3,87)	<0,05
АЧТВ, сек	29,4 ± 7,64 (1,135 – 50,5)	37,9 ± 20,85 (7 – 131)	35,5	<0,05
АТ, %	90,1 ± 22,81 (60,3 – 157)	76,9 ± 21,23 (43,7 – 133)	104	<0,05
D-димер, нг/дл	548,1 ± 59,32 (64,1 – 2130)	736,6 ± 425,41 (300-2250)	До 250	<0,05

Всем пациентам 2 группы была выполнена паллиативная операция: создан модифицированный подключично-легочный анастомоз по Blalock-Taussig.

В послеоперационном периоде при анализе лабораторных данных у детей 2а подгруппы были отмечены следующие результаты: 1. уровень Hb был снижен, в среднем на 12%; 2. эритроциты, гемоглобин – в пределах возрастной нормы; 3. уровень тромбоцитов возрастал в среднем на 42%; 4. протромбиновое время нормализовалось; 5. МНО приблизилось к норме, но, тем не менее, было выше в среднем на 32,6%; 6. уровень фибриногена стал превышать возрастную норму всего на 12%; 7. АЧТВ удлинилось в среднем на 9,5% и составило 21,5% ниже возрастной нормы; 8.

уровень АТ упал в среднем на 5% от нормы; 9. D-димер еще вырос и составил 141,4% от нормального уровня.

Во 2б подгруппе показатели были следующими: 1. уровень гемоглобина снизился в среднем на 15% и стал выше возрастной нормы на 23%; 2. гематокрит в пределах возрастной нормы; 3. количество эритроцитов снизилось в среднем на 10% и стало превышать норму на 32%; 4. количество тромбоцитов выросло в среднем на 7,5% и превысило норму уже на 39,5%; 5. протромбиновое время осталось без изменений в пределах возрастной нормы; 6. МНО снизилось в среднем на 8,1% и стало превышать допустимую норму на 40,9%; 7. уровень фибриногена не изменился и составил возрастную норму; 8. АЧТВ приблизилось к возрастной норме и стало превышать ее всего на 6,9%; 9. уровень АТ нормализовался и стал в пределах возрастной нормы; 10. D-димер превысил норму в послеоперационном периоде уже на 194%.

Анализ полученных результатов позволил обратить внимание на тот факт, что в 2а подгруппе у всех детей после операции увеличился уровень тромбоцитов, снизился уровень АТ, нормализовался уровень фибриногена, а у всех пациентов 2б подгруппы отмечено также увеличение уровня тромбоцитов при нормализации показателей гематокрита и эритроцитов. Были определены общие особенности у детей 2а и 2б подгрупп: зарегистрированы высокие цифры D-димера выше 1000 нг/дл, после операции протромбиновое время соответствовало варианту нормы, показатель МНО выше нормы, как в до- так и в послеоперационном периодах, укорочение АЧТВ до операции, незначительное снижение АТ до операции.

В послеоперационном периоде все пациенты 2 группы получали антитромботическую терапию. При отсутствии кровотечений, с

момента поступления в ОРИТ, проводилась профилактика тромбоза анастомоза путем болюсного введения гепарина из расчета 50 ЕД/кг каждые 6 часов под контролем АЧТВ: при удлинении АЧТВ более 40 сек., доза гепарина снижалась до 28 ЕД/кг, а при удлинении АЧТВ более 60 сек., инъекция гепарина пропускалась. Через 1 сутки после перевода ребенка в отделение болюсный гепарин отменялся. В тех случаях, когда оставалась необходимость в инфузионной терапии, гепарин вводился в растворе с 5% глюкозой, с целью профилактики тромбоза катетера. Как правило, ребенок начинал получать энтеральную нагрузку в полном объеме на 2 сутки после перевода в отделение. С учетом этого, со 2 суток после перевода ребенка из ОРИТ, назначался перорально аспирин. Аспирин назначался из расчета 5 мг/кг/сут. в вечернее время после кормления ребенка. При выписке всем детям рекомендовался прием аспирина, вплоть до повторной госпитализации на радикальную коррекцию, с отменой за 2 недели до радикальной коррекции. Целесообразность назначения аспирина подтверждалась низкой агрегацией тромбоцитов у всех исследуемых детей после операции $46,91 \pm 16,48$. Следует подчеркнуть, что диуретическая терапия у данной категории больных проводилась с большой осторожностью, с целью недопущения гиповолемии, что требовало постоянного тщательного контроля проводимой инфузионной терапии.

На фоне проводимой терапии тромбоз анастомоза был отмечен у 5 (6,4%) пациентов: у 1 ребенка из 2а подгруппы и у 4 пациентов из 2б подгруппы. Проведенный анализ причин данного осложнения установил, что основными предикторами развития тромбоза анастомоза явились: 1) низкий уровень антитромбина у 17% (n – 2) больных из 2б подгруппы (в раннем послеоперационном периоде эти

пациенты не получили препарат антитромбин –III человеческий); 2) повышенные продукты деградации фибриногена – D-димер (выше 1000 нг/дл), у одного ребенка 2б подгруппы, как до-, так и после операции; 3)гемодинамические проблемы у двух детей из 2а подгруппы, явившиеся следствием высоких цифр общелегочного сопротивления у одного ребенка, и у второго пациента, которому по причине гиперфункции анастомоза проводилась массивная диуретическая терапия.

ВЫВОДЫ:

1. Новорожденные с «критическими» цианотическими ВПС, имеющими дуктус-зависимый характер кровотока, отличаются от детей с цианотическими ВПС, планово поступивших на оперативное лечение, более выраженной артериальной гипоксемией, объясняющей тяжесть состояния и требующей проведения безотлагательной медицинской терапии с целью стабилизации состояния и выполнения экстренного хирургического лечения.
2. У детей с цианотическими ВПС имеют место изменения системы гемостаза. Их выраженность определяется степенью и длительностью существования артериальной гипоксемии.
3. Особенности системы гемостаза новорожденных с цианотическими ВПС, имеющими дуктус-зависимый характер кровотока до операции являются:
 - повышенное количество тромбоцитов в среднем на 12% по сравнению с нормой, при нормальных остальных показателях «красной» крови;
 - удлиненное протромбинового времени в среднем на 19%;
 - повышенные значения МНО в среднем на 55% от нормы;

- повышенный уровень фибриногена, в среднем на 194% от нормы;
- сниженная активность плазменных факторов внутренней системы активации X фактора в первой фазе свертывания крови на 30%;
- сниженный уровень антитромбина у пациентов 1 группы лишь на 5%;
- увеличенный показатель продуктов деградации фибриногена D-димеры на 94,6%.

4. Особенности системы гемостаза детей первого года с цианотическими ВПС до операции являются:

- увеличенный гемоглобин в среднем на 38%;
- увеличенное количество эритроцитов в среднем на 42%;
- увеличенное количество тромбоцитов в среднем на 32%;
- протромбиновое время в пределах возрастной нормы;
- увеличенное МНО больше нормы на 49%;
- укороченное АЧТВ в среднем на 17,7%;
- уровень фибриногена в пределах возрастной нормы;
- сниженный уровень атитромбина в среднем на 13,5% от нормы;
- Увеличенный показатель продуктов деградации фибрина – D-димер в среднем на 119%.

5. Причиной тромбоза анастомоза явились: нарушение гемодинамики, низкий уровень антитромбина, высокий уровень D-димера.

6. У 93,6% пациентов проводимая антикоагулянтная терапия была эффективна, тромбоз анастомоза диагностирован лишь в

6,4% (5 детей). Антитромботическая терапия у новорожденных детей и детей первого года жизни с цианотическими ВПС, требующих выполнения операции по созданию подключично-легочного анастомоза, должна проводиться с учетом особенностей системы гемостаза у данной категории больных с целью профилактики тромбоза анастомоза и улучшения результатов хирургического лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Всем пациентам с цианотическими ВПС, нуждающимся в паллиативной операции на сердце, следует тщательно контролировать систему тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, как в до-, так и в послеоперационном периодах. В стандартное лабораторное исследование должны включаться: клинический анализ крови, расширенная коагулограмма, включающая определение антитромбина и D-димера. Эффективность действия аспирина следует проверять, таким методом исследованием, как агрегация тромбоцитов.
2. В случаях выявления выраженных изменений в системе гемостаза и «красной» крови уже до операции, следует в послеоперационном периоде корректировать антитромботическую терапию, под непосредственным контролем коагулограммы.
3. При наличии у ребенка низкого уровня АТ в раннем послеоперационном периоде в общую схему антитромботической терапии следует добавить препарат «антитромбин – III человеческий» в возрастных дозировках, а при повышенном D-димере заменить гепарин на фраксипарин в возрастных дозировках.

4. Следует соблюдать осторожность при проведении диуретической терапии у детей после операции по созданию системно-легочного анастомоза.
5. В послеоперационном периоде пациентам с системно-легочными анастомозом следует проводить антитромботическую терапию по следующей схеме: сразу после операции болюсно вводить гепарина из расчета 50 ЕД/кг каждые 6 часов под контролем АЧТВ: при удлинении АЧТВ более 40 сек., дозу гепарина снижать до 28 ЕД/кг, а при удлинении АЧТВ более 60 сек., пропускать инъекцию гепарина. Через 1 сутки после перевода ребенка в отделение болюсный гепарин отменить. В тех случаях, когда остается необходимость в инфузионной терапии, гепарин вводить в растворе с 5% глюкозой, с целью профилактики тромбоза катетера. С началом энтеральной нагрузки, назначить перорально аспирин из расчета 5 мг/кг/сут. в вечернее время после кормления ребенка. При выписке из стационара всем детям рекомендуется прием аспирина, вплоть до повторной госпитализации на радикальную коррекцию, с отменой за 2 недели до радикальной коррекции.

Список научных работ опубликованных по теме диссертации:

1. Котова, А.Н. Особенности антитромботической терапии у детей в условиях кардиохирургического стационара. / Котова А.Н., Волков С.С.. // Бюллетень Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН

- «Сердечно-сосудистые заболевания». Москва, 2005. - Т.6.- №3 - С. 241.
2. Туманян, М.Р. Антитромботическая терапия у детей первого года жизни с «цианотическими» врожденными пороками сердца. / Туманян М.Р., Котова А.Н. // Бюллетень Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Москва, 2008.- Т.9. - №3 - С. 180.
 3. Туманян, М.Р. Анализ тромбоза анастомозов у детей первого года жизни с «цианотическими» ВПС. / Туманян М.Р., Самсонова Н.Н., Котова А.Н., Ефремов С.О., Трунина И.И. // Бюллетень Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Москва. - 2009. Т10.- №6 - С. 291.
 4. Туманян, М.Р. Сравнение особенностей гемостаза у детей первого года жизни с «бледными» и цианотическими врожденными пороками сердца. / Туманян М.Р., Самсонова Н.Н., Котова А.Н., Абрамян М.А., Харькин А.В. // Бюллетень Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Москва. - 2010г. Т.11.- №3 - С. 171.
 5. Котова, А.Н. Особенности гемостаза и реологии крови у детей с «цианотическими» врожденными пороками сердца первого месяца и первого года жизни. / Котова А.Н., Самсонова Н.Н., Туманян М.Р., Климович Л.Г. // Материалы конференции – 25 симпозиума по реологии. Реологическое общество им. Г. В. Виноградова Российской академии наук.

6. Котова, А.Н. Система гемостаза – определение возрастных изменений и особенности у младенцев с цианотическими врожденными пороками сердца. / Котова А.Н., Туманян М.Р., Самсонова Н.Н.. // Журнал: «Детские болезни сердца и сосудов». - 2010. - № 3. - С.37-42.
7. Туманян, М.Р. Протезирование клапанов сердца и антикоагулянтная терапия у детей первого года жизни. / Туманян М.Р., Абрамян М.А., Гуласарян Р.С., Котова А.Н., Трунина И.И.// Журнал: «Детские болезни сердца и сосудов» . - 2011. - № 1. - С. 29-31.
8. Бокерия, Л.А. Результаты радикальной коррекции общего открытого атрио-вентрикулярного канала и врожденной патологии митрального и трикуспидального клапана у детей первого года жизни. / Бокерия Л.А., Туманян М.Р., Чечнева В.В., Абрамян М.А., Гуласарян Р.С., Бутрим Ю.В., Трунина И.И., Котова А.Н. // Бюллетень Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Москва. - 2010. - Т.11.- №6 - С. 246.
9. Котова, А.Н. Особенности гемостаза у новорожденных и детей первого года жизни с «цианотическими» врожденными пороками сердца, факторы риска развития тромбоза системно-легочного анастомоза. / А.Н.Котова, М.Р.Туманян, Н.Н.Самсонова // Журнал: «Детские болезни сердца и сосудов». - 2010. - № 4. - С. 40-43.