

Купряшов Алексей Анатольевич

КРОВОСБЕРЕЖЕНИЕ В ДЕТСКОЙ КАРДИОХИРУРГИИ

14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2012

Диссертационная работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном учреждении «Научный Центр сердечно–сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН.

Научный консультант

доктор медицинских наук,
академик РАН и РАМН

Бокерия Л.А

Официальные оппоненты:

Саитгареев Ринат Шакирьянович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И.Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, руководитель отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких

Коростелёв Александр Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Институт хирургии им. А.В.Вишневского» Минздравсоцразвития РФ, главный научный сотрудник отделения кардиохирургии

Селиваненко Вилор Тимофеевич - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», руководитель отделения кардиохирургии

Ведущая организация: Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В.Петровского» РАМН

Защита диссертации состоится "12" октября 2012 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д.001.015.01 при Федеральном Государственном бюджетном учреждении «Научный Центр сердечно–сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН (121552, Москва, Рублёвское шоссе, 135, конференц-зал № 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального Государственного бюджетного учреждения «Научный Центр сердечно–сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН.

Автореферат разослан " _____ " _____ 2012 г.

Учёный секретарь Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

I. Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования.

Кровотечения, наряду с такими эпидемиологически значимыми осложнениями операций на сердце как недостаточность кровообращения, отёк мозга и инфекции, запуская множество патологических каскадов (циркуляторная и гемическая гипоксия, шок, трансфузионные реакции), способны влиять на прогноз и результаты лечения кардиохирургических больных.

Особое внимание уделяется кровосбережению в педиатрической и, особенно, неонатальной кардиохирургии, что связано не только с высокой чувствительностью маленьких пациентов к кровопотере, но и массой факторов, способных её усугубить в ходе и после операции. Это и функциональная незрелость системы гемостаза, преимущественно характеризующаяся низкой концентрацией факторов свёртывания, и различные коагулопатии новорождённых, и изменения в системе крови, обусловленные врождённым пороком сердца: тромбоцитопения и уменьшение агрегации тромбоцитов, снижение уровня факторов свёртывания, ускорение метаболизма фибриногена, снижение активности антитромбина III с одновременным снижением соотношения антитромбин III/протромбин и т.д., а также технические факторы: выраженная гемодилюция, глубокая гипотермия, нередко в сочетании с остановкой кровообращения, сложные внутрисердечные процедуры с использованием большого количества инородных материалов, повторные и этапные операции, высокая зависимость плазменной концентрации гепарина от объема заполнения аппарата искусственного кровообращения (ИК).

Всё выше сказанное обуславливает высокую кровопотерю, сопровождающую оперативные вмешательства в детской кардиохирургии, величина которой колеблется от 15 до 110 мл/кг, а частота кровотечений достигает 35%. Геморрагические осложнения, наряду с условиями проведения ИК, определяют бóльшую потребность в переливании

препаратов крови, достигающую в течение первых суток 155 мл/кг (включая препараты крови, необходимые для заполнения аппарата ИК).

Таким образом, дети составляют особый контингент кардиохирургических больных, вопросы кровосбережения у которых требуют особого рассмотрения. Поиск мер уменьшения кровопотери должен вестись как в направлении предупреждения геморрагических осложнений путем изучения исходных конституциональных, кардиологических и биохимических факторов риска и внедрения превентивных мероприятий, так и оптимизации хирургического гемостаза за счёт разработки оперативных приёмов, основанных на понимании механических свойств сопоставляемых тканей, рациональном и дифференцированном использовании местных гемостатических средств, а также обоснованной терапии кровотечений. Объединение этих составляющих в единую систему мероприятий и формирует понятие стратегии кровосбережения.

Цель исследования: на основании изучения предсуществующих, интра- и послеоперационных факторов риска разработать стратегию уменьшения периоперационной кровопотери в ходе хирургических вмешательств, выполняемых в условиях ИК у детей.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Изучить степень влияния педиатрических и кардиологических факторов на риск развития послеоперационных кровотечений и предложить методы их преодоления.
2. Изучить степень влияния оперативных факторов на риск развития интра- и послеоперационных кровотечений и предложить способы их преодоления.
3. Изучить степень влияния условий проведения ИК на риск развития интра- и послеоперационных кровотечений и предложить способы их преодоления.

4. Изучить гемостатическую эффективность и безопасность применения аprotинина у детей.

5. Определить предсказательную ценность изменений лабораторных параметров гемостаза на величину послеоперационной кровопотери.

6. Изучить влияние операций, проводимых в условиях ИК, на систему фибринолиза у детей; провести сравнительный анализ активации системного и топического фибринолиза в ходе кардиохирургических вмешательств.

7. Предложить алгоритм профилактических и лечебных мероприятий уменьшения периоперационной кровопотери в ходе хирургических вмешательств, выполняемых в условиях ИК, у детей.

Научная новина исследования.

Настоящее исследование объединило в себе наблюдение за более чем 1200 пациентами с врожденными пороками сердца в возрасте от 0 до 14 лет, которое позволило выявить предикторы развития периоперационных кровотечений, а также факторы, влияющие на величину кровопотери и потребность в переливании препаратов крови.

Изучена взаимосвязь между исходными состояниями, определяющими функциональный статус свертывающей системы крови и обусловленными возрастными особенностями, основным заболеванием или сопутствующей патологией, и риском развития геморрагических осложнений.

Изучены хирургические предпосылки развития интра- и послеоперационных кровотечений, представлена роль консенсуса «биологическая ткань-хирург-шовный материал» в обеспечении гемостаза, обоснована необходимость сочетания традиционных и дополнительных местных гемостатических мероприятий, а также необходимость к дифференцированному выбору последних.

Определены наиболее вероятные мишени в системе свертывания крови для большинства ИК-ассоциированных факторов агрессии. Тем самым,

представлена наиболее полная из существующих на данный момент картина коагуляционных нарушений, характерных для экстракорпоральной перфузии у детей.

Произведена оценка роли гиперфибринолиза в развитии геморрагических осложнений, изучены механизмы его активации в ходе и после операций с ИК у детей, сопоставлена активность системного и топического фибринолиза.

Для всех звеньев системы гемостаза определены пороговые значения лабораторных показателей, преодоление которых сопровождается увеличением кровопотери.

Дана оценка гемостатической эффективности и безопасности применения апротинина в детской кардиохирургической практике.

Впервые в отечественной литературе представлено обоснование комплексного подхода уменьшения периоперационной кровопотери, предполагающего необходимость предоперационной подготовки и интраоперационной протекции системы свертывания крови, исходя из существующих у данного больного предикторов геморрагических осложнений. Также, исходя из полученных результатов и путем объединения различных лабораторных методик, модифицированы существовавшие ранее алгоритмы диагностики и лечения постперфузионных кровотечений, за счет чего достигается большие прецизионность и эффективность терапии.

Объём исследования, а также широта рассматриваемых вопросов, являются наибольшими в Российской Федерации из работ, посвящённых кровосбережению при операциях с ИК у детей. В мировой литературе исследования, анализирующие аналогичный опыт, являются единичными.

Практическая значимость.

С учётом выявленных исходных и интраоперационных факторов риска развития периоперационных геморрагических осложнений у детей после коррекции врожденных пороков сердца в условиях ИК определен комплекс превентивных кровосберегающих мероприятий, предполагающий

предоперационную подготовку свёртывающей системы крови больного и рациональную ее протекцию в ходе оперативного вмешательства. Определено место применения топических средств обеспечения гемостаза. На основании сопоставления величины кровопотери и лабораторных параметров системы гемостаза предложен алгоритм дифференцированной терапии послеоперационных кровотечений. Обоснована возможность и целесообразность местного применения аналогов лизина в комплексе лечебных гемостатических мероприятий.

Реализация протоколов предупреждения кровопотери и лечения кровотечений способствует повышению качества лечения, оптимизации организационных и экономических показателей лечебного процесса у детей с врожденными пороками сердца.

Положения, выносимые на защиту.

1. Кандидаты на операцию с ИК нуждаются в дооперационной стратификации риска геморрагических осложнений и на её основании проведении предоперационной гемостатической подготовки.

2. Уменьшение кровопотери может быть достигнуто за счет оптимизации анестезиологических и перфузионных мероприятий, направленных на протекцию системы свертывания, дополненных применением средств топического гемостаза.

3. Лечение послеоперационных геморрагических осложнений должно базироваться на лабораторной оценке состояния системы гемостаза, выявлении ключевых звеньев патогенеза кровотечения и дифференцированного применения фармакологических и трансфузионных средств.

4. Местный гиперфибринолиз, превалируя над системным, в состоянии обуславливать величину кровопотери, что предопределяет необходимость воздействия на него за счет топического применения антифибринолитиков.

5. Применение апротинина с гемостатической целью у детей эффективно и безопасно.

Реализация результатов исследования.

Основные научные положения, сформулированные в диссертации, используются в повседневной практике отделений хирургического лечения больных с врожденными пороками сердца, отдела реанимации и интенсивной терапии, лабораторий анестезиологии и искусственного кровообращения ФГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН и рекомендуются в клиническую практику других кардиохирургических и кардиологических центров. По материалам диссертации подготовлены к изданию два учебных пособия для врачей на темы «Основные направления предупреждения и лечения кровотечений в детской кардиохирургии» и «Контроль над фибринолизом после операций с искусственным кровообращением у детей». Подана заявка на изобретение №2011146427 «Способ топического лечения гиперфибринолитических кровотечений в кардиохирургии».

Апробация работы.

Материалы и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на XVI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (2010), V Всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (2011), Всероссийской научно-практической конференции «Интеграция в лабораторной медицине» (2012), XVI Ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН (2012), заседании Ассоциации сердечно-сосудистой хирургии 19 апреля 2012 года. Диссертация апробирована 25 января 2012 года на объединенной конференции отделений хирургии детей раннего возраста с ВПС, экстренной хирургии новорожденных и детей первого года жизни с ВПС, хирургии детей старшего возраста с ВПС, неонатальной интенсивной кардиологии, хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией, отделов клинической лабораторной диагностики и реанимации, интенсивной терапии

и анестезиологии, лаборатории искусственного кровообращения и группы экспресс-диагностики ОРИТ ФГБУ НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН.

Сведения о полноте публикаций.

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, включая 16 статей в центральных журналах, полностью отражающих содержание диссертации.

Объём и структура диссертации.

Диссертация написана на русском языке, изложена на 340 страницах текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 46 отечественных и 447 зарубежных источников. Работа содержит 59 таблиц и 31 рисунок.

II. Основное содержание работы

Клиническая характеристика материала

В исследование включен 1261 больной с врождённым пороком сердца в возрасте от 0 до 14 лет, которым последовательно в течение одного календарного года было выполнено 1285 операций в условиях ИК.

К моменту операции средняя продолжительность жизни больных составляла $37,3 \pm 43,2$ месяцев (Me 16 месяцев). Вес тела в среднем был равен $9,5 \pm 7,7$ кг и колебался от 2 до 86 кг. У новорождённых и грудных детей было выполнено 576 операций, что составило 44,8% от общего числа вмешательств.

В исследовании представлен весь возможный спектр врождённых пороков сердца. Среднее значение Aristotle-score было равно $7,6 \pm 2,8$.

Повторные операции, выполнявшиеся на фоне адгезивного процесса в полости перикарда и требовавшие кардиолиза, а не редко и рестернотомии, предприняты в 152 (11,8%) наблюдениях.

ИК в среднем продолжалось на протяжении $94,4 \pm 66,5$ (Me 78 минут). При этом средняя температура в прямой кишке составляла $28,8 \pm 3,2^\circ\text{C}$ и колебалась от $18,2$ до $35,7^\circ\text{C}$. Аорта пережималась в 1202 случаях в среднем

на протяжении $49,7 \pm 36,0$ (Me 40) минут. В 632 (49,2%) наблюдениях выполнялась ультрафильтрация.

Дизайн исследования

По дизайну исследование ретроспективное нерандомизированное когортное. Конечными точками исследования являлись интраоперационные кровотечения и кровопотеря, послеоперационные кровотечения и кровопотеря, потребность в переливаниях препаратов крови, потребность в дополнительном хирургическом гемостазе, время интраоперационного гемостаза.

На дооперационном этапе рутинно осуществлялся общий (с подсчетом числа эритроцитов и тромбоцитов, определением концентрации гемоглобина и гематокритного числа) и биохимический (с определением концентрации общего белка, глобулинов, мочевины, креатинина) анализы крови, а также коагулограмма, включавшая протромбиновое (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое времена (АЧТВ), концентрацию фибриногена. Исходный газовый и кислотно-щелочной состав крови оценивался на операционном столе после интубации трахеи больного и его вентиляции газовой-кислородной смесью с различной фракцией кислорода. Этот факт побудил нас рассматривать всех больных с насыщением артериальной крови кислородом менее 90% и с p_aO_2 менее 100 мм рт.ст. как случаи с артериальной гипоксемией. Из рутинно выполняемых в послеоперационном периоде исследований в анализе использовались некоторые биохимические (мочевина, креатинин, аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза), а также коагуляционные (ПВ, АЧТВ, тромбиновое и рептилазное времена, концентрацию фибриногена, D-димера и растворимых фибрин-мономерных комплексов) показатели и число тромбоцитов.

В дополнение к рутинным методикам 23 пациентам в послеоперационном периоде предпринято расширенное изучение состояния системы гемостаза, включавшее оценку активности плазминогена и α_2 -антиплазмина, антитромбина III и протеинов C и S, фактора Виллебранда,

концентрации тканевого активатора плазминогена (ТАП), ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа (ИТАП) и их комплекса, 4-ого тромбоцитарного фактора, а также выполнение тромбоэластограммы (ТЭГ). Для этих анализов использовали венозную кровь пациентов, забранную тотчас после завершения операции и через 3 часа. Активность фибринолиза оценивали также в раневом отделяемом, полученном из дренажа полости перикарда.

Анализ эффективности и безопасности применения апротинина требовал формирования групп сравнения, исходя из следующих посылок. Превентивное применение апротинина, под которым мы понимаем любое введение препарата до завершения ИК, производилось в 944 наблюдениях (группа ИО). С лечебными целями в постперфузионном периоде он использовался в 225 случаях, в 37 из которых с профилактическими целями препарат не применялся (группа ПП). В послеоперационном периоде как с целью коррекции нарушений системы гемостаза, так и влияния на системный воспалительный ответ апротинин употреблялся в 513 наблюдениях, в 62 из которых он не вводился ни на каком из предыдущих этапов лечения (группа ПО). В 242 случаях апротинин не применялся ни разу в течение всего госпитального периода (группа К). Последняя группа выполняла функцию контроля. Влияние апротинина на гемостаз оценивалось по ранее представленным конечным точкам.

Результаты исследования

Кровотечения осложнили ход 25 (1,9%) операций. В раннем послеоперационном периоде геморрагические осложнения отмечены в 140 случаях (10,9%). Дополнительный хирургический гемостаз был выполнен 9 (0,7%) из 1270 пациентов без экстракорпорального обхода сердца. Периоперационные геморрагические осложнения являлись независимыми предикторами летального исхода: интраоперационные кровотечения увеличивали вероятность смерти в 6,4 раза ($p < 0,0001$), послеоперационные – в 13,3 раза ($p < 0,0001$).

Влияние демографических, педиатрических и кардиологических факторов на развитие периоперационных геморрагических осложнений.

Интраоперационные кровотечения возникали преимущественно у более старших пациентов с более сложными врожденными пороками сердца (*Aristotle-score* $9,1 \pm 2,6$ vs $7,4 \pm 2,8$, $p=0,002$), нередко предполагающих этапное хирургическое лечение.

Величины *интраоперационной кровопотери* и потребности в переливаниях эритроцитарной массы (ЭМ) и свежезамороженной плазмы (СЗП) находились в достоверной слабой положительной связи с демографическими показателями и не зависели от тяжести порока сердца. На фоне дооперационного использования ацетилсалициловой кислоты объем кровопотери возрастал с 2,5 до 8,9 мл/кг ($p=0,002$). Использование NO приводило к увеличению потребности в переливаниях СЗП с 17 до 40 мл/кг ($p=0,022$), а парентеральных нитратов - ростом трансфузий ЭМ с 30 до 59 мл/кг ($p=0,053$). Исходная потребность в искусственной вентиляции легких была сопряжена с переливанием бóльших количеств СЗП ($p=0,04$).

Тромбоцитарная масса (ТМ) и криопреципитат в постперфузионном периоде достоверно чаще применялась у пациентов с более сложными врождёнными пороками сердца. Демографические параметры и исходный отягощенный кардиологический анамнез не оказывал существенного влияния на потребность в переливаниях этих препаратов за исключением исходного применения ацетилсалициловой кислоты, которое сопровождалось увеличением частоты применения ТМ с 7,6% до 42,1% ($p=0,016$).

Интраоперационные кровотечения чаще возникали или операции сопровождались большей кровопотерей, а также большей потребностью в переливаниях в постперфузионном периоде СЗП у пациентов с исходной артериальной гипоксемией и эритроцитозом.

Кроме того, развитие интраоперационных кровотечений ($p=0,018$), а также тенденция к росту интраоперационной кровопотери отмечались на

фоне бóльших значений креатинина. Сопоставление лабораторных параметров свёртывания крови у пациентов со значениями креатинина менее и более 40 мкмоль/л выявило у вторых достоверно большие величины ПВ ($p=0,004$), более низкие показатели числа тромбоцитов ($p=0,015$), а также тенденцию к меньшей концентрации фибриногена ($p=0,07$). У пациентов с интраоперационными кровотечениями существовала тенденция к большим исходным значениям АЧТВ, а также положительная слабая корреляция между этим показателем и объёмом перелитой ЭМ.

Пациенты с *послеоперационными кровотечениями* и без таковых не имели демографических различий.

Достоверно чаще послеоперационный период осложнялся кровотечением у пациентов, которые находились на искусственном вскармливании с первого месяца жизни ($p<0,0001$). В три раза реже кровотечения возникали у детей с сопутствующими генетическими синдромами.

Лёгочная гипертензия не оказывала влияния на частоту возникновения кровотечений. Напротив, артериальная гипоксемия достоверно увеличивала риск развития геморрагических осложнений, при этом значение p_aO_2 было более чувствительным для их предсказания. Среднее значение Aristotle-score в опытной группе было выше ($p<0,0001$), чем в контроле.

Применение нитратов и оксида азота на дооперационном этапе сопровождалось достоверным увеличением числа кровотечений. Напротив, использование препаратов простагландина E_2 , ацетилсалициловой кислоты и гепарина ни как не было связано с риском геморрагических осложнений.

Ни у одного новорождённого или грудного ребёнка, у которого проводилась предоперационная гемостатическая подготовка викасолом, не отмечено кровотечений. Среди остальных 382 пациентов первого года жизни, которые достоверно не получали данного препарата, геморрагические осложнения встретились в 67 (17,5%) наблюдениях, однако эти различия не были статистически значимыми.

При создании однофакторной логистической модели выявлено, что то или иное значение на возникновение послеоперационного кровотечения оказывают величина Aristotle-score ($p < 0,0001$), исходные значения p_aO_2 ($p = 0,003$), применение нитратов ($OШ = 7,6$, $p = 0,047$) и NO ($OШ = 7,4$, $p = 0,049$) до операции и, в меньшей степени, раннее прекращение или отсутствие грудного вскармливания ($OШ = 1,023$, $p = 0,07$) и сопутствующие генетические синдромы ($OШ = 0,283$, $p = 0,09$). При использовании многофакторной модели прогностическое значение на развитие кровотечения после коррекции врождённого порока сердца сохранялось лишь в отношении Aristotle-score ($p = 0,003$).

Максимальная *послеоперационная кровопотеря* отмечена у пациентов первых трех месяцев жизни ($p = 0,029$). В дальнейшем, по мере взросления и увеличения веса пациентов отмечалось уменьшение величины кровопотери. Кроме того на её объем влияли морфологическая сложность порока ($r = 0,334$, $p < 0,0001$), а, следовательно, объём оперативного вмешательства, и тяжесть состояния пациента (на что указывали увеличение кровопотери при гиперкапнии и ацидозе), а также исходная артериальная гипоксемия ($r = -0,24$, $p < 0,0001$).

Потребность к переливанию препаратов крови находилась в связи со значением Aristotle-score и уровнем артериальной гипоксемии. При этом синюшные больные отличались меньшими числом тромбоцитов ($p = 0,002$) и концентрацией фибриногена ($p = 0,097$) и большими величинами международного нормализованного отношения ($p = 0,029$) и АЧТВ ($p = 0,034$). Исходное снижение активности протромбинового комплекса сопровождалось увеличением объема послеоперационных гемотрансфузий. Потребность в использовании ТМ возрастала по мере увеличения значений АЧТВ ($r = 0,239$, $p = 0,001$), роста исходных значений креатинина ($r = 0,206$, $p = 0,005$) и намечалась незначительная тенденция к переливанию большего количества доз препарата у больных с меньшим исходным количеством

тромбоцитов. Рост применения криопреципитата отмечен на фоне увеличения маркеров почечной дисфункции ($r_{КП:мочевина}=0,265, p<0,0001$).

Пациентов, находящихся на искусственном вскармливании с 1 месяца жизни, характеризовала большая кровопотеря ($p=0,032$) и потребность в переливаниях препаратов крови, и особенно СЗП ($p=0,007$). Они имели достоверно большие значения Aristotle-score. Кроме того, на фоне тенденции к меньшим значениям белка и глобулинов плазмы в целом дети с искусственным вскармливанием уступали пациентам, находящимся на грудном вскармливании, в уровне фибриногена ($p=0,024$).

Таким образом, анализ исходных демографических, педиатрических и кардиологических предикторов геморрагических осложнений выявил, что наибольший риск их возникновения присущ новорожденным или грудным детям, младенцам, находящимся на искусственном вскармливании, пациентам со сложным врождённым пороком сердца (Aristotle-score более 8), больным с артериальной гипоксемией и эритроцитозом, с уровнем креатинина более 40 мкмоль/л и содержанием фибриногена менее 2,5 г/л, а также получавшим в дооперационном периоде антитромботические препараты и нитраты.

Влияние хирургических факторов на развитие периоперационных геморрагических осложнений.

Интраоперационные кровотечения и кровопотеря.

Источники интраоперационных кровотечений представлены в таблице 1.

В 14 (56,0%) из этих случаев вмешательства были повторными, требовавшими кардиолиза, что было выше ($p<0,0001$), чем в группе больных, свободных от кровотечений. Среди наблюдений интраоперационных кровотечений достоверно большим был стаж хирурга ($p=0,012$). Случаи с данным осложнением чаще требовали повторного начала ИК ($p<0,0001$). Среди больных с кровотечениями достоверно чаще в ходе операции выполнялось рассечение (выходящее за рамки необходимого для

подключения аппарата ИК) того или иного магистрального сосуда или левого желудочка (таблица 2). Чаше такие операции заканчивались бивентрикулярным обходом сердца ($p=0,033$) или отсроченным ушиванием грудины ($p=0,005$).

Таблица 1.

Источники интраоперационных кровотечений.

Источники	Количество наблюдений	Доля, %
предсердия	6	24
лёгочные артерии	5	20
аорта	3	12
открытый артериальный проток/системно-лёгочный анастомоз	2	8
лёгкие/гемоторакс	2	8
левый желудочек	1	4
коронарные артерии	1	4
системные вены	1	4
большие аорто-лёгочные коллатеральные артерии	1	4
диффузная кровоточивость на фоне нарушений в системе гемостаза	3	12
Всего	25	100

Величина кровопотери во время операции увеличивалась у пациентов с повторными операциями с 2,4 до 4,2 мл/кг ($p<0,0001$).

Таблица 2.

Влияние рассечения сердца и магистральных сосудов на развитие интраоперационного кровотечения.

Факторы	Случаи кровотечений (n=25)	Случаи без кровотечений (n=1260)	p
Выделение ОАП/СЛА	8 (32%)	430 (34,1%)	0,993
Рассечение ПЖ	5 (20%)	271 (21,5%)	0,949
Рассечение ЛА	16 (64%)	347 (27,5%)	<0,0001
Рассечение ЛЖ	3 (12%)	12 (0,95%)	<0,0001
Рассечение аорты	10 (40%)	171 (13,6%)	<0,0001
Рассечение ЛП	1 (4%)	33 (2,6%)	0,839

ОАП - открытый артериальный проток, СЛА - системно-легочный анастомоз, ПЖ - правый желудочек, ЛА - лёгочная артерия, ЛЖ - левый желудочек, ЛП - левое предсердие

Время, необходимое для достижения гемостаза и сопряженное с интраоперационной кровопотерей ($r=0,45$, $p<0,0001$), возрастало при повторных операциях ($r=-0,23$, $p=0,001$), при выполнении лёгочной артериотомии ($r=-0,234$, $p=0,001$) и по мере увеличения времени ИК ($r=0,23$, $p=0,001$).

В многофакторной модели наиболее значимым хирургическим предиктором интраоперационных кровотечений является повторная операция ($OШ=4,91$, $p=0,009$).

Послеоперационные кровотечения и кровопотеря.

Частота реторакотомии и кардиолиза в группе послеоперационных кровотечений составила 24,3%, тогда как в контроле 16,4% ($p=0,027$). Сравнение исходных лабораторных параметров гемостаза первичных и повторных больных выявили наличие достоверных различий в количестве тромбоцитов ($p=0,018$) и величине МНО ($p=0,009$).

В группе послеоперационных кровотечений большим был стаж хирурга ($p<0,0001$), чаще требовались повторное подключение аппарата ИК ($p<0,0001$), существенно чаще выполнялись рассечения аорты ($p<0,0001$) или лёгочной артерии ($p<0,0001$), использовался бивентрикулярный обход сердца ($p<0,0001$) и превентивная пролонгированная стернотомия ($p<0,0001$).

Величина послеоперационной кровопотери увеличивалась: при вскрытии желудочков сердца или лёгочной артерии, по мере увеличения продолжительности ИК ($r=0,368$, $p<0,0001$) и углубления гипотермии ($r=-0,361$, $p<0,0001$).

Время ИК ($p=0,06$) и уровень гипотермии ($p=0,021$) являлись наиболее значимым интраоперационными предикторами послеоперационных кровотечений на основании многофакторной логистической модели.

Факторы, определяющие потребность в дополнительном хирургическом гемостазе.

Хирургический гемостаз был выполнен 9 (0,7%) из 1270 пациентов без обхода сердца. Шестерым повторная операция была предпринята в течение

первых двух суток, трём остальным – на 6-8 сутки после операции. В качестве источника кровотечения в двух случаях ранних реторакотомий рассматривались мягкие ткани, потребовавшие дополнительной электрокоагуляции или лигирования сосудов. В остальных четырёх случаях источник кровотечения выявлен не был. Поздние реторакотомии носили, вне всякого сомнения, травматический характер, и были обусловлены ранением внутренней грудной артерии или перикарда временными эпикардальными электродами.

Было отмечено, что большинство показателей гемостаза у пациентов с ранними реторакотомиями отличалось от нормальных: ПВ было равно $15,3 \pm 2,7$ с ($p=0,029$ по сравнению с нормой), АЧТВ – $87,2 \pm 46,8$ с ($p=0,021$), тромбиновое время – $18,2 \pm 3,1$ с, рептилазное время – $20,8 \pm 4,0$ с, фибриноген $2,3 \pm 0,4$ г/л, РФМК – $8,1 \pm 2,8$ мг/дл, тромбоциты $121,8 \pm 37,6$ ($p=0,001$).

Интраоперационными предикторами потребности в хирургической остановки кровотечения в послеоперационном периоде являлось аортотомия в ходе операции ($OШ=5,171$, $p=0,02$) и применение во время ИК ультрафильтрации ($OШ=4,827$, $p=0,053$).

Таким образом, можно утверждать, что на вероятность развития периоперационных кровотечений и величину периоперационной кровопотери наибольшее значение оказывают три хирургических фактора, связанных, так или иначе, между собой: повторный характер операции, необходимость рассечения магистральных сосудов, продолжительность и условия проведения искусственного кровообращения.

Интраоперационное кровотечение способно оказывать влияния на систему свёртывания крови, и, прежде всего, на состояние тромбоцитарного звена гемостаза, И, таким образом, существует тесная связь между интра- и послеоперационными кровотечениями, а, следовательно, адекватная профилактика и грамотная терапия первых способна ограничить возникновение вторых.

Увеличение риска послеоперационных кровотечений у пациентов с повторными операциями может быть обусловлено как бóльшим количеством потенциальных источников кровотечения за счет интимного предлежания и фиксации сердца к груди, адгезивного процесса в полости перикарда, так и исходными нарушениями гемостаза. Последние могут быть связаны с фармакологическими влияниями или объясняться комплексом патологических иммунных и биохимических процессов, лежащих в основе гепарининдуцированной тромбоцитопении.

Влияние искусственного кровообращения на развитие периоперационных геморрагических осложнений

На основании выявленных в исследовании закономерностей в зависимости от повреждающего механизма были определены следующие пути нарушения гемостаза во время ИК.

1. Контактная активация, реализуемая через XII фактор, обуславливает тромбинообразование с потреблением факторов свёртывания преимущественно внутреннего пути ($r_{ИК:АЧТВ}=0,298$, $p<0,0001$, $r_{ИК:СТin}=0,555$, $p=0,011$). С другой стороны, она же вызывает активацию тромбоцитов, сопровождающуюся их потреблением и снижением функциональной активности, что находит отражение в связях продолжительности ИК с числом тромбоцитов ($r=-0,584$, $p<0,0001$) и плотностью сгустка по данным ТЭГ ($r=-0,567$, $p=0,011$). При этом связи со временем перфузии оказываются более тесными, чем со временем пережатия аорты, что может указывать на ведущую роль именно контактной активации.

Уменьшения контактной активации может достигаться за счет модификации контуров аппарата ИК (минимизация контура, контуры с биосовместимым покрытием) и фармакологическое ингибирование тромбина.

2. Повреждение эндотелия, развивающееся, в первую очередь, за счет ишемически-реперфузионного повреждения органов и воспалительного ответа и сопряженное с периодом ишемии миокарда, обуславливает, во-

первых, экспрессию на нем тканевого фактора и активацию внешнего пути свертывания, соответственно, с дополнительным образованием тромбина и потреблением факторов внешнего пути ($r_{Ao:ПВ}=0,253$, $p<0,0001$, $r_{Ao/ИК:СТex}=0,378$, $p=0,111$). С другой стороны, этому процессу может предшествовать высвобождение из эндотелиоцитов ингибитора пути тканевого фактора, который также определяет скорость внешнего каскада свертывания. Последний механизм особенно значим в условиях гепарин-вызванной гемофилии, поскольку аффинность ингибитора пути тканевого фактора к фактору Ха в присутствии данного протеогликана резко возрастает, что может обуславливать некоторое влияние ишемии миокарда и на активность внутреннего каскада.

Во-вторых, повреждение эндотелия сопровождается появлением в токе крови тромбомодулина, комплекс которого с тромбином вызывает активацию протеина С. В-третьих, экспонирование субэндотелиального фактора Виллебранда вызывает адгезию и активацию тромбоцитов с экспрессией GrПb/IIIa на их поверхности и развитием агрегации с потреблением плазменного пула этого компонента свертывания. Развивающийся на фоне продолжающейся активации тромбоцитарного звена дефицит фактора Виллебранда ($r_{Ao:ФВ}=-0,473$, $p=0,142$) может обуславливать нарушение ретракции кровяного сгустка, снижение его механической прочности и повышение его чувствительности к фибринолизу, что находит отражение в отрицательной корреляционной связи фактора Виллебранда и продуктов деградации фибриногена ($r=-0,59$; $p=0,056$). И наконец, высвобождение из эндотелиоцитов ТАП, а также многочисленные косвенные (например, тромбин-опосредованные) влияния предопределяют активацию системы фибринолиза, которая проявлялась потреблением плазминогена по мере увеличения времени ишемии миокарда.

Риск развития эндотелий-зависимых нарушений свертывания крови резко возрастает после первого часа ишемии миокарда. Более длительное пережатие аорты требует проведения дополнительных кровосберегающих

мероприятий. Коррекция рассматриваемых нарушений свёртывания крови в постперфузионном периоде требует применения ингибиторов сериновых протеаз, способных влиять на активность протеина С и системы фибринолиза, а также криопреципитата, способного компенсировать плазменный дефицит фактора Виллебранда.

3. Развитие тромбинемии вследствие стимуляции обоих путей свертывания обуславливает инициацию системы протеина С. Известно, что снижение его уровня в плазме сопряжено с ростом активированного протеина С и, следовательно, отражает рост антикоагулянтной активности крови. Отмеченный при этом рост протеина S, объясняемый его высвобождением из связи с C4b-связывающим белком, так же свидетельствует об активации естественных антикоагулянтов, которая может быть дополнительным «активным» фактором постперфузионной кровоточивости. Уменьшение антикоагулянтной активности крови, обусловленной активацией системы протеина С на фоне тромбинемии, может быть достигнуто за счет применения ингибиторов сериновых протеаз. Однако эффективного влияния апротинина на эту систему можно ожидать при дозах, обеспечивающих концентрацию препарата в плазме не менее 200 КИЕ/мл.

4. Выше перечисленные процессы не могут не затронуть и системы фибринолиза. К пусковым её факторам, с одной стороны, могут быть отнесены компоненты «контактной фазы», поскольку XIIa и XIa факторы свертывания и калликреин способны непосредственно активировать плазминоген, а последний, кроме того, и его урокиназный активатор. С другой - рост концентрации тромбина под влиянием как внутреннего, так и, особенно, внешнего пути приводит к активации ТАП. С третьей - рассечение тканей в ране вызывает повышение уровня одноцепочечной урокиназы в медиастинальной крови, предположительно выбрасываемой клетками в месте повреждения, реинфузия в аппарат ИК которой может играть роль дополнительного триггера фибринолиза. Эти теоретические рассуждения в

целом подтверждаются нашими результатами, которые демонстрируют снижение активности плазминогена по мере увеличения времени ИК ($r=-0,616$, $p=0,043$). Однако это отражение активации фибринолиза не сопровождается ростом его маркёров, что связано с динамикой активности α_2 -антиплазмина ($r=0,451$, $p=0,164$) по мере пролонгации перфузии, источником которого, по-видимому, являются тромбоциты.

5. Бесспорно негативное влияние гипотермии на гемостаз, главным образом реализуемое через тромбоцитарное звено. Снижение числа тромбоцитов по мере снижения температуры тела показано в многочисленных исследованиях, в том числе и нашем. Второй мишенью гипотермии является система фибринолиза. Однако это воздействие не линейно, оно минимально при проведении искусственного кровообращения в условиях умеренной гипотермии и возрастает как в случаях поверхностного, так и глубокого охлаждения больного. В качестве меры уменьшения кровопотери, можно рекомендовать увеличение доли нормотермических перфузий, проведение которых должно сопровождаться применением антифибринолитиков.

6. Основной мишенью гемодилюции является этап стабилизации тромба фибрином. Снижение концентраций фибриногена, фактора Виллебранда и, возможно, XIII фактора по мере увеличения первичного объёма заполнения может обуславливать не только уменьшение количества образующегося фибрин-мономера, но, что важнее, затруднять его полимеризацию и образование связей с клеточными элементами (тромбоцитами, эндотелием, межклеточным матриксом), уменьшать устойчивость к фибринолизу. Именно низкой стабильностью фибринового сгустка можно одновременно объяснить худшие его механические свойства и большие значения маркёров фибринолиза при меньших значениях гематокрита. Заметим, что синхронные связи, одновременно выявленные между первичным объёмом заполнения, дозами ЭМ и СЗП с параметрами гемостаза, в целом отражают влияния, присущие гемодилюции.

7. Несмотря на ожидания, мы не смогли показать серьезного количественного влияния дозы гепарина на послеоперационное состояние коагуляционного гемостаза: она мало влияла на показатели основных лабораторных тестов и время реакции ТЭГ. Её увеличение сопровождалось ростом потребления антитромбина III и 4-ого тромбоцитарного фактора, некоторой активацией фибринолиза, удлинением времени коагуляции, снижением плотности сгустка и угла α . Причины этого могут быть скрыты не только в очевидных взаимодействиях (как, например, с антитромбином III и 4-ым тромбоцитарным фактором), но и в формировании связей гепарина с фибриногеном, определяющих развитие неферментативного фибринолиза, или фактором Виллебранда, способных влиять на агрегацию тромбоцитов.

8. Постперфузионная дисфункция печени, находящая свое отражение в уровне трансаминаз, может быть причиной, с одной стороны, дефицита некоторых прокоагулянтов, с другой – недостаточной скорости элиминации антикоагулянтов.

Совокупное влияние всех рассмотренных факторов обуславливает увеличение периоперационной кровопотери по мере увеличения периода ишемии миокарда, глубины гипотермии, степени гемодилюции и т.д. Поскольку время ИК интегрирует в себе практически все остальные параметры перфузии, оказывает влияние в той или иной степени на величину интра- и послеоперационной кровопотери, объём гемотрансфузий, то эта величина может рассматриваться в качестве независимого предиктора развития геморрагических осложнений, а перфузии длительностью более 150 минут требуют оптимизации гемостатических мероприятий (рисунок 1).

Наряду с такими хорошо известными влияниями ИК на гемостаз как контактная активация, искусственная гемофилия или гемодилюция, фактором, приводящим к коагуляционным нарушениям, также может являться неадекватность перфузии с развитием циркулярной гипоксии. Существование лактат-ацидоза предопределяет возможность развития кровотечений, обусловленных дисфункцией тромбоцитарного звена ($r=-$

0,284, $p < 0,0001$). Артериальная гипоксемия после операции в состоянии вызывать нарушения коагуляционного гемостаза ($r_{ИО:ПВ} = -0,246$, $p = 0,007$), а также оказывать влияние на системы антикоагулянтов ($r_{ИО:PrC} = 0,718$, $p = 0,013$, $r_{ИО:АТIII} = 0,855$, $p = 0,001$), что может обуславливать потребность в СЗП, использовании рекомбинантных факторов свертывания и ингибиторов сериновых протеаз.

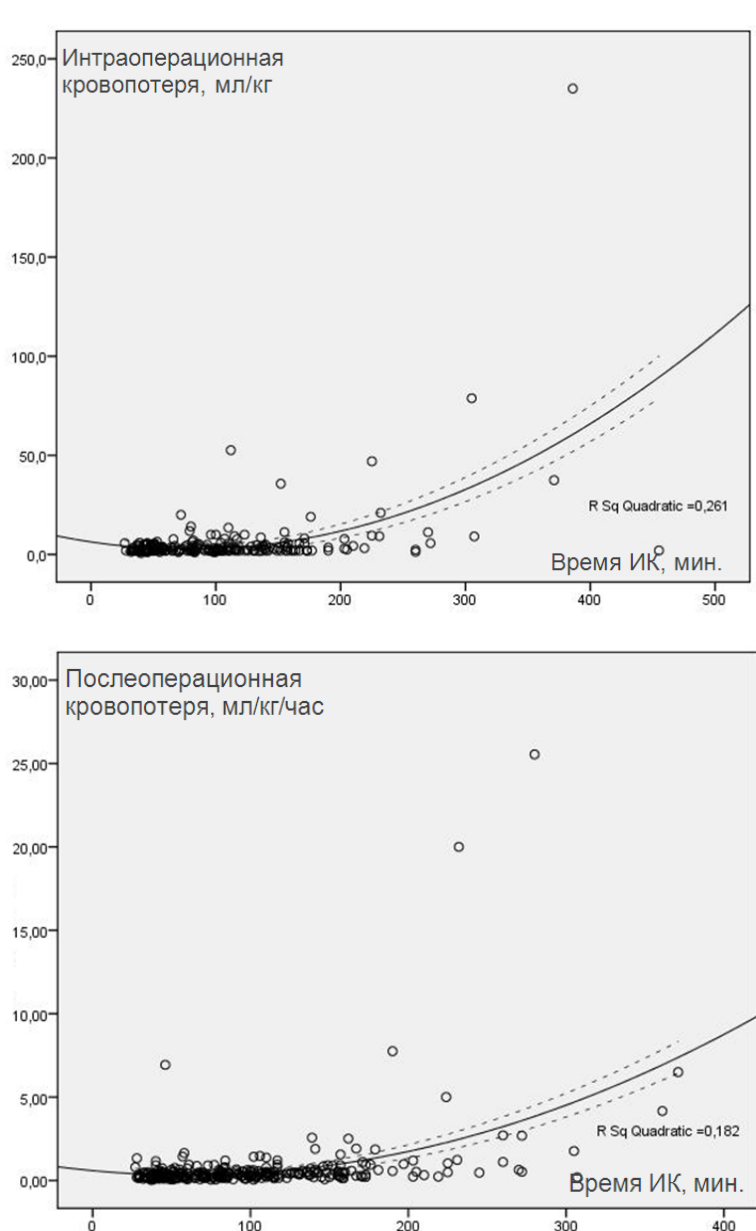


Рисунок 1. Зависимость интра- и послеоперационной кровопотери от продолжительности искусственного кровообращения.

Система свертывания крови и периоперационные геморрагические осложнения

Учитывая многоступенчатость тромбообразования, сопоставление параметров коагулограммы с показателями ТЭГ позволяет представить процесс свёртывания более объемно и оценить роль отдельных компонентов системы гемостаза в образовании сгустка. Эффективность гемостаза определяется тремя составляющими: динамикой образования фибрин-мономера, механическими свойствами формирующегося тромба и активностью фибринолиза.

В большинстве наших случаев реакции внешнего пути свёртывания не оказывали существенного влияния на скорость коагуляции в целом. Интенсивность *ферментативного этапа* свертывания после операций с ИК преимущественно определялась внутренним каскадом образования тромбина, что в значительной степени являлось отражением применения гепарина. Однако следует заметить, что активность протромбинового комплекса, учитывая наличие её связи с концентрацией фибриногена, может отражать степень глобального дефицита факторов свертывания и, таким образом, определять величину послеоперационной кровопотери, а также потребность в применении рекомбинантных факторов свертывания.

Персистирование избытка гепарина может быть связано с недостатками его инактивации протамином, рикошетным эффектом или ятрогенными причинами (переливанием остаточного перфузата, неучтенным гепарином, поступающий в организм больного при промывании артериальных или венозных магистралей и т.д.). Эмпирический расчет протамина может обуславливать как недостаточное, так избыточное его применение с увеличением тромбоцитарной дисфункции, увеличением генерации тромбина и активацией фибринолиза, что может способствовать кровоточивости.

Развитие рикошетного эффекта гепарина связывают с выходом его из связей с эндотелием, клетками и белками крови, коротким периодом

полувыведения протамина, нормализацией концентрации в крови антитромбина III с восстановлением его гепарин-кофакторной активности. Последнее мнение мы не можем поддержать, поскольку в течение первых трех часов - времени наибольшей частоты клинических проявлений рикошетного эффекта, нами не отмечено существенных изменений активности антитромбина III. Выявленная положительная связь между объемом экзогенного альбумина, примененного в ходе операции и величиной послеоперационного АЧТВ ($r=0,261$; $p<0,0001$) может служить косвенным указанием на справедливость первой гипотезы.

Все выше сказанное предопределяет необходимость индивидуального подбора дозы протамина на основании ответа организма на введение расчетной дозы гепарина, объема циркулирующей крови и первичного объема заполнения аппарата ИК, оценки свободного гепарина и т.д., а также внедрение альтернативных способов инактивации гепарина (гексадиметрина бромида, рекомбинантного 4-ого тромбоцитарного фактора, гепариназы, полиэтиленгликоль-модифицированного протамина, HepArrest). Особого внимания должен заслуживать динамический лабораторный контроль адекватности нейтрализации антикоагулянта, в том числе с использованием принципа point of care.

Механические свойства тромба преимущественно определялись состоянием тромбоцитарного гемостаза, значениями фибриногена и фактора Виллебранда. Три этих компонента, так или иначе, связаны между собой: рост активности тромбоцитов сопровождался потреблением фактора Виллебранда ($r=-0,536$), которое в свою очередь приводило к увеличению уровня продуктов деградации фибриногена/фибрина ($r=-0,59$; $p=0,056$). Последнее можно объяснить повышенной чувствительностью сгустка к фибринолизу на фоне нарушенной его ретракции при дефиците фактора Виллебранда и, следовательно, ограниченной экспрессии GpIIb/IIIa на поверхности тромбоцитов.

Подсчет числа тромбоцитов в полной мере не позволяет предсказать риск развития послеоперационных геморрагических осложнений ($B=-0,007$, $p=0,001$, $R^2=0,052$). По нашему мнению, более объективно судить о возможностях рассматриваемого звена системы свертывания можно при оценке отношения концентрации 4-ого тромбоцитарного фактора и числа тромбоцитов. Данный параметр более тесно связан с условиями проведения ИК, нежели каждое из составляющих его значений в отдельности, также как и с величиной интраоперационной кровопотери ($r=0,651$; $p=0,057$).

Говоря о молекулярных компонентах (фибриноген, фактор Виллебранда) обеспечения прочности сгустка, нельзя игнорировать и XIII фактор свёртывания, активность которого после операций с ИК существенно снижается, а его дефицит сопровождается увеличением кровоточивости.

Таким образом, этап обеспечения механической прочности тромба является второй терапевтической мишенью при лечении и профилактике послеоперационных геморрагических осложнений. Кроме выше упомянутой тромбоцитарной массы, у пациентов с низкими значениями фибриногена, как общедоступного маркера нарушения компетентности данного звена, показано использование криопреципитата, содержащего фибриноген, XIII фактор и фактор Виллебранда. В качестве альтернативы последнему возможно использование концентратов фибриногена для лечения острой гипофибриногемии или рекомбинантного XIII фактора для устранения его дефицита.

Изучение системы свёртывания крови после операции не должно сводиться к применению исключительно глобальных методик (например, времени активированного свёртывания), т.к. они обладают ограниченной ценностью для дифференцированной оценки коагуляционных нарушений. Целесообразным является проведение всем больным после нейтрализации гепарина коагуло- или тромбоэластограммы, которые могут определить глубину нарушения отдельных этапов гемостаза и, тем самым, позволят оптимизировать лечебные мероприятия.

При использовании рутинных лабораторных методик для оценки прогноза послеоперационной кровоточивости мы считаем возможным установить следующие пороговые значения: МНО более 1,5 (сопровождается достоверным увеличением кровопотери с 0,26 до 1,05 мл/кг/ч, $p=0,013$), АЧТВ более 45 с (сопровождается увеличением кровопотери с 0,58 до 0,9 мл/кг/ч), фибриногена менее 2 г/л (сопровождается увеличением кровопотери с 0,61 до 0,85 мл/кг/ч), тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ (сопровождается увеличением кровопотери с 0,46 до 1,41 мл/кг/ч, $p=0,004$).

В ходе естественного течения событий или под влиянием лечебных мероприятий в большинстве случаев в течение первых 3-х часов после операции отмечается восстановление показателей, характеризующих как этапы коагуляции, так и стабилизации тромба. Однако наличие тех или иных нарушений свертывания может приводить к потенцированию друг друга и их взаимной трансформации.

Состояние системного *фибринолиза* не вносит решающего значения в возникновении геморрагических осложнений. Однако развитие интраоперационных кровотечений приводит к его инициации (уровень D-димеров возрастал со 100 (Ме) до 300 (Ме) нг/мл, $p=0,013$), а уровень послеоперационной кровопотери был связан как с величинами ингибиторов фибринолиза, так и его активностью по данным ТЭГ ($r=0,513$, $p=0,158$). Т.е. мы вправе говорить об активации системного фибринолиза как об одной из мишеней в системе свёртывания крови при операциях с ИК и составной части генеза повышенной кровоточивости в ходе и после подобных вмешательств. Кроме того, изменения соотношения активаторов и ингибиторов фибринолиза в послеоперационном периоде предполагает возможность трансформации патогенеза кровотечений или их развитие спустя несколько часов после операции.

В противовес системному значению топического фибринолиза оказывается более существенным. С одной стороны, его активность значимо выше, с другой – она не зависит от условий перфузии и не связана с другими

звеньями системного гемостаза, с третьей – не подвержена объективному контролю.

В течение послеоперационного периода контроль со стороны ингибиторов фибринолиза (α_2 -антиплазмина, ИТАП) ослабевает, растет концентрация ТАП. Отражением пролонгированной активации системного фибринолиза служит динамика его маркёров, которая может определять возможность ранее указанной трансформации патогенеза кровотечений во времени с превалированием в нём фибринолиза или развитие отсроченных фибринолитических кровотечений. Усугублять это состояние может перенесенная или сохраняющаяся в послеоперационном периоде тканевая гипоксия.

Результаты нашего исследования позволяют считать целесообразным проведение превентивных антифибринолитических мероприятий у пациентов с исходным насыщением крови кислородом менее 90%, а также при проведении перфузии в условиях глубокой или поверхностной гипотермии. Кроме того, с целью предупреждения отсроченных фибринолитических кровотечений целесообразно применение антифибринолитиков и в послеоперационном периоде. Фактором риска их развития может служить транзиторная кровоточивость любого генеза (недостаточная инаktivация гепарина, рикошетный эффект гепарина, дефицит факторов свертывания и т.д.). Среди инструментальных методов, способных ограничить фибринолиз в ходе ИК, в первую очередь следует отметить ультрафильтрацию.

Эффективность и безопасность аprotинина

Причины интраоперационных кровотечений чаще всего обусловлены или опосредованы хирургическими факторами. Вклад аprotинина в их предупреждение оказывается незначительным, что наиболее заметно у пациентов с небольшим объёмом вмешательства, у которых не приходится предполагать тяжелых коагуляционных нарушений. Более того, бóльшая величина интраоперационной кровопотери ($5,5 \pm 10,9$ мл/кг vs $2,1 \pm 0,7$ мл/кг,

$p=0,044$) в подгруппе апротинина у пациентов с Aristotle-score менее 5 при условии её сильного варьирования ($\sigma > M$) и резко некомпактного распределения может объясняться именно случаями хирургического кровотечения. После их исключения различия между группами по данному параметру были нивелированы. Однако с увеличением объема вмешательства влияние апротинина на величину интраоперационной кровопотери возрастает, и превентивное применение препарата позволяет обеспечивать её более низкий уровень, сопоставимый с таковым у пациентов со значениями Aristotle-score в интервале 6-7.

Исходя из того, что наиболее стандартизированной по тяжести врождённого порока сердца и объёму оперативного вмешательства является подгруппа с Aristotle-score менее 5, мы склонны считать, что введение апротинина до завершения ИК позволяет контролировать величину послеоперационной кровопотери. Отсутствие подобных различий в когорте в целом и в подгруппе более тяжелых пороков в частности может иметь следующие объяснения. Во-первых, апротинин априорно мог применяться при планируемом вмешательстве значительного объёма и не использоваться при более простых операциях. Во-вторых, достоверно большие значения Aristotle-score и продолжительность ИК предполагают и бóльшую ожидаемую послеоперационную кровопотерю среди пациентов, получавших апротинин. Более того, отсутствие этих ожидаемых различий в данных подгруппах может расцениваться как позитивное влияние рассматриваемого препарата на гемостаз. На это же может указывать и отсутствие ожидаемого роста объёма переливаний крови на фоне большей кровопотери у пациентов высокого риска, у которых применялся апротинин.

На основании полученных нами результатов мы не отметили клинических преимуществ превентивного применения высоких доз апротинина. Но мы также не склонны связывать и бóльшие значения интраоперационной кровопотери у пациентов с Aristotle-score менее 5 с негативным влиянием высоких доз данного препарата. Скорее всего, в

подобных случаях причиной являлось кровотечение, а следствием - увеличение применяемой дозы аprotинина. Отмечаемое бóльшее снижение числа тромбоцитов на фоне применения аprotинина компенсируется его протективным влиянием на их функцию, с чем также связывают его влияние на послеоперационную кровопотерю. Таким образом, мы склонны считать, что низкие дозы аprotинина, из расчёта 20000 КИЕ/кг не зависимо от схемы применения оказываются достаточно эффективны и обладают меньшими побочными действиями на систему гемостаза по сравнению с более высокими. Мы не видим оснований для применения с целью обеспечения гемостаза у детей режима высоких доз.

В рамках нашего исследования аprotинин демонстрирует высокий потенциал в лечении послеоперационных кровотечений, что позволяет рекомендовать его включение во все схемы терапии данных осложнений, поскольку любое кровотечение после операции с ИК, независимо от пускового фактора, будь то гемодилюция, или недостаточная нейтрализация гепарина, или потребление факторов свёртывания и т.д., в своём патогенезе имеет фибринолитическую составляющую, которая может с определенного момента приобретать решающее значение.

В нашем исследовании мы не выявили связи между применением аprotинина в течение всего госпитального периода и развитием таких осложнений как мозговая дисфункция ($p=0,887$), дыхательная ($p=0,335$) и почечная недостаточность ($p=0,998$), а также госпитальной летальностью ($p=0,839$). Следует заметить, что пациенты, получавшие аprotинин, имели более тяжелые врожденные пороки, у них предпринимались операции большего объёма, сопровождавшиеся более длительным ИК. Эти факты могут объяснить бóльшую частоту случаев сердечной недостаточности ($OШ=3,1$, $p=0,003$) в опытной группе. Более того, исходя из той же логики, мы были вправе ожидать тех же тенденций и для остальных конечных точек. Отсутствие таковых может косвенно свидетельствовать о некоторых протективных свойствах аprotинина на функцию почек и центральной

нервной системы. В наибольшей степени эти влияния отмечены в отношении лёгких, которые отражались не только в частоте возникновения дыхательной недостаточности, но и в более высоких в подгруппе аprotинина значениях кислородного индекса ($308,9 \pm 130,1$ vs $233,4 \pm 138,4$, $p < 0,0001$).

Комплексный подход к профилактике и терапии периоперационных геморрагических осложнений

В зависимости от этапа формирования и модификации тромба можно выделить четыре потенциальные мишени *профилактических мероприятий* (рисунок 2): ферментативная стадия вплоть до образования тромбина, этап образования и стабилизации тромба, фибринолиз и система антикоагулянтов. Особого рассмотрения требуют тромбоциты, принимающие участие, как в активации свертывания, так и формировании сгустка.

Пациентами, наиболее угрожаемыми развитием в ходе операции дисфункции ферментативной стадии тромбообразования, являются новорожденные, дети с артериальной гипоксемией, почечной дисфункцией (креатинин более 40 мкмоль/л), получавшие антикоагулянты, а также больные со сложными врожденными пороками сердца (Aristotle-score более 8), коррекция которых требует длительного гипотермического ИК со временем ишемии миокарда более 60 минут.

Гемостатическая премедикация, направленная на протекцию ферментативной стадии, может быть представлена препаратами витамина К или концентрата протромбинового комплекса. Применение последнего наиболее актуально в условиях резкого ограничения времени для проведения предоперационной подготовки, т.е. в случаях экстренных или срочных вмешательств. Для создания искусственной гемофилии у этих пациентов целесообразно использование прямых ингибиторов тромбина, а при проведении ИК - использование модифицированных контуров или контуров с биосовместимым покрытием. Анестезиологическое пособие в постперфузионном периоде должно предполагать использование СЗП,

рекомбинантных факторов свертывания или концентрата протромбинового комплекса.

Нарушение формирования и стабилизации тромба с наибольшей вероятностью можно ожидать у пациентов с исходным значением фибриногена менее 2,5 г/л, который весьма характерен для младенцев, находящихся на искусственном вскармливании, у детей с креатинином более 40 мкмоль/л или артериальной гипоксемией. Среди условий проведения ИК наибольшее влияние на данный этап тромбообразования имеет гемодилюция, тесно сопряженная с уровнем гипотермии. Для премедикации в подобных случаях можно рекомендовать концентрат фибриногена, который наряду со СЗП или криопреципитатом также может использоваться для коррекции нарушений формирования и стабилизации тромба в постперфузионном периоде. Предупредить или уменьшить дисфункцию этого этапа в ходе ИК можно путем миниатюризации контура аппарата ИК, а также использованием прямых ингибиторов тромбина и ультрафильтрации.

Дисфункция тромбоцитарного гемостаза наиболее вероятна у пациентов с артериальной гипоксемией или при сложных врожденных пороках сердца, требующих большого объема коррекции с длительным ИК и пережатием аорты, а также глубокой гипотермии, при этапных или повторных операциях, у больных, получавших дезагреганты или нитраты, а также с уровнем креатинина более 40 мкмоль/л. Предоперационная подготовка таких больных должна предусматривать применение миметиков тромбопоэтинов. Во время ИК у них целесообразно использование ингибиторов протеиназо-активируемых рецепторов, а в постперфузионном периоде - тромбоцитарной массы.

Среди предикторов активации фибринолиза наибольшее значение имеет исходная артериальная гипоксемия и проведение перфузии в условиях поверхностной или глубокой гипотермии. В качестве мер, способных уменьшить активацию системного фибринолиза во время ИК, следует

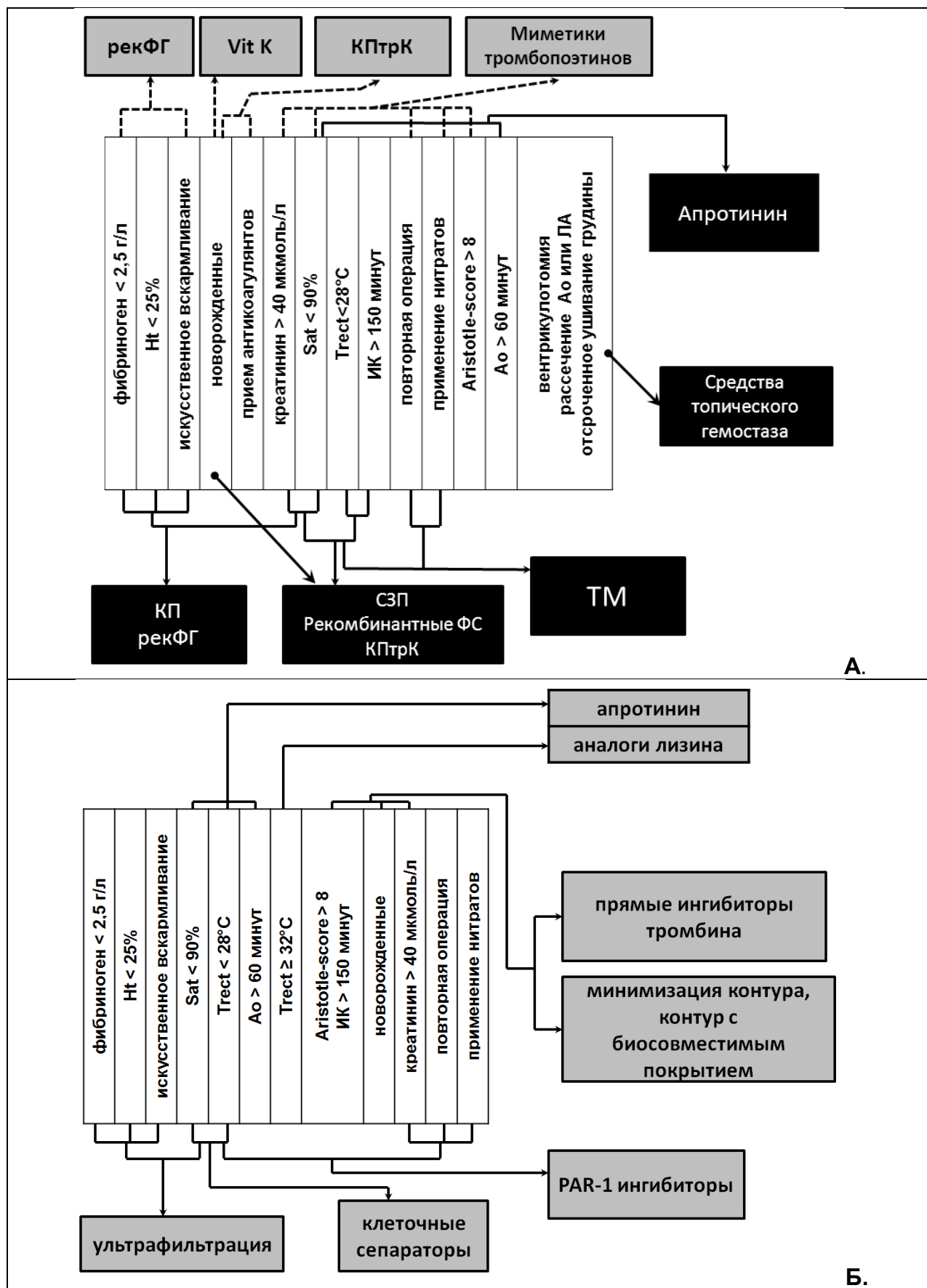


Рисунок 2. Комплексная профилактика периоперационной кровоточивости: А. дооперационный (серые блоки, пунктирные линии) и постперфузионный (черные блоки, сплошные линии) этапы, Б. - перфузионный этап.

рассматривать применение прямых ингибиторов тромбина, ультрафильтрации и клеточных сепараторов. В постперфузионном периоде у подобных пациентов необходимо применение антифибринолитиков. Аналоги лизина могут рассматриваться как препараты выбора при проведении перфузий в условиях поверхностной гипотермии без дополнительных факторов риска. В остальных случаях предпочтение следует отдавать ингибиторам сериновых протеаз типа апротинина.

Максимальную активацию протеина С необходимо ожидать у пациентов со временем пережатия аорты, превосходящим 60 минут. У таких больных необходимо применение экзогенных ингибиторов сериновых протеаз.

Операции, сопровождающиеся вентрикулотомиями или рассечением магистральных сосудов, а также завершающиеся пролонгированной стернотомией, в обязательном порядке требуют применения топических гемостатических средств.

Очевидно, что у ряда больных можно предполагать вовлечение нескольких мишеней в развитие нарушений процессов свертывания и развитии кровотечения. Протокол кровосберегающих мероприятий в таких случаях должен предполагать использование минимального достаточного количества методик, способных нивелировать максимальное количество негативных эффектов.

Лечение кровотечений в первую очередь предполагает диагностику его причины. Изучение системы свёртывания крови после операции не должно сводиться к применению исключительно глобальных методик, т.к. они обладают ограниченной ценностью для дифференцированной оценки коагуляционных нарушений. Поэтому у всех больных в постперфузионном периоде после нейтрализации гепарина, а также в раннем послеоперационном периоде мы следуем считать обязательным подсчет числа тромбоцитов, определение АЧТВ, МНО, концентрации фибриногена и D-димера. Может быть целесообразным и изучение активности протеина С.

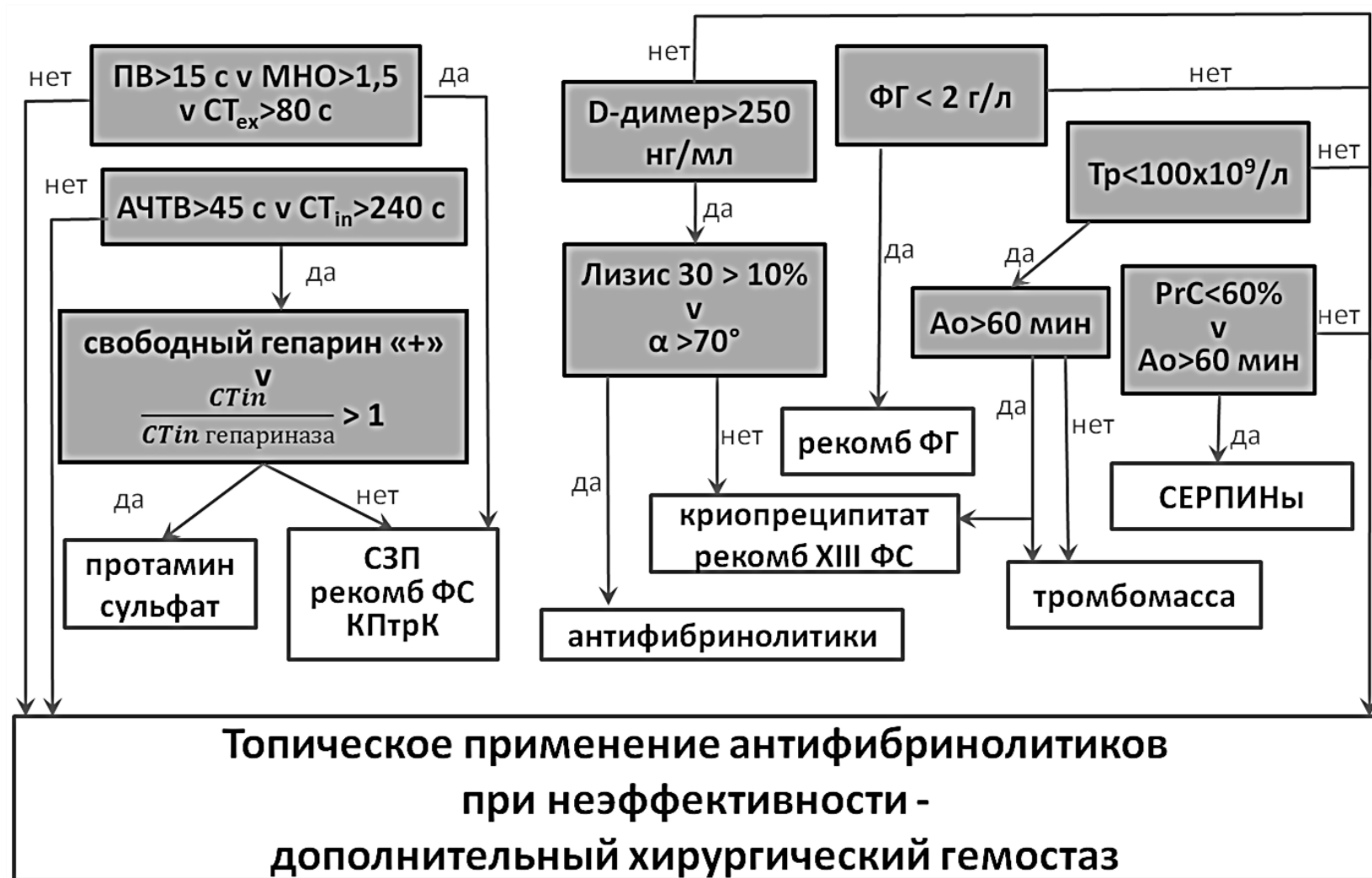


Рисунок 3. Способ дифференцированной терапии кровотечений после операций с искусственным кровотечением у детей.

При невыполнимости последнего необходимо предполагать, что все пациенты, имеющие время пережатия аорты более 60 минут, характеризуются клинически значимой активацией данной системы.

Дефицит факторов внешнего пути, требует их восполнения за счет применения СЗП, рекомбинантных факторов свертывания, концентрата протромбинового комплекса (рисунок 3). Аналогичная тактика может применяться и при дисфункции внутреннего каскада, при том условии, что признаки недостаточной инактивации гепарина отсутствуют. В противном случае необходимо принять меры по его дополнительной нейтрализации.

Высокие уровни D-димера, обусловленные либо системной активацией фибринолиза, либо являющиеся отражением нарушений финальных этапов тромбообразования, требуют в первом случае применения антифибринолитиков, а во втором - криопреципитата, концентрата фибриногена или рекомбинантного XIII фактора. Аналогичные мероприятия необходимы при значениях фибриногена менее 2 г/л, а также при тромбоцитопении в случаях длительного периода ишемии миокарда. Кроме того, во всех случаях дефицита пластинок показано переливание ТМ.

Признать целесообразным выполнение дополнительного хирургического гемостаза можно лишь в случаях продолжающегося кровотечения при нормальных лабораторных коагуляционных параметрах и неэффективности местного применения антифибринолитиков, либо в случаях резкого увеличения темпов кровопотери. Его проведение у пациентов с клиническими и инструментальными признаками синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания противопоказано.

ВЫВОДЫ.

1. Кровотечения осложняют ход 1,9% операций с ИК у детей. В раннем послеоперационном периоде геморрагические осложнения отмечены в 10,9% случаях. Потребность в дополнительном хирургическом гемостазе возникла в 0,7% наблюдений. Учитывая его выполнение на фоне выраженных нарушений системы свертывания крови, а также отсутствие значимых

источников кровотечения, необходимо признать первичность в генезе большинства кровотечений коагуляционной дисфункции либо местного гиперфибринолиза и необоснованность выполнения ревизии раны в подавляющем числе случаев.

2. Исходными факторами, в наибольшей степени сопряженными с риском развития периоперационных кровотечений и увеличением потребности в гемотрансфузиях, является Aristotle-score более 8, исходная артериальная гипоксемия и сопутствующий ей эритроцитоз, период новорожденности, раннее начало искусственного вскармливания, гипофибриногенемия (менее 2,5 г/л), в том числе обусловленная предыдущим предиктором, почечная дисфункция (креатинин более 40 мкмоль/л), а также применение антитромботических препаратов и ингаляционных или системных нитратов.

3. На вероятность развития периоперационных кровотечений и величину периоперационной кровопотери наибольшее влияние оказывают следующие интраоперационные факторы: повторный характер операции (преимущественно - интраоперационного кровотечения), необходимость рассечения желудочков сердца или магистральных сосудов, продолжительность и условия проведения ИК (преимущественно - послеоперационного кровотечения).

Наряду с необходимостью рестернотомии и наличием адгезивного процесса в полости перикарда, увеличение риска послеоперационных кровотечений у пациентов с повторными операциями может быть обусловлено и исходными нарушениями гемостаза, проявляющихся меньшим числом тромбоцитов и большим МНО.

Интраоперационные кровотечения характеризуются развитием нарушений системы гемостаза, а, следовательно, являются фактором риска послеоперационных кровотечений и определяют потребность в своевременных превентивных мероприятиях.

4. Состояние ферментативного этапа свертывания крови находится под преимущественным влиянием собственно ИК и эндотелиальной дисфункции.

Этап формирования и стабилизации тромба наиболее подвержен воздействию гемодилюции (концентрация фибриногена) и гипотермии (тромбоцитарный гемостаз). Активность системы протеина С находится под преимущественным влиянием ишемии/реперфузии миокарда. Инициацию фибринолиза с наибольшей вероятностью можно ожидать при использовании режимов поверхностной или глубокой гипотермии.

На состояние системы гемостаза способна оказывать влияние и адекватность ИК. Постперфузионная дисфункция печени обуславливает дефицит прокоагулянтов и недостаточную скорость элиминации антикоагулянтов. Лактат-ацидоз усугубляет дисфункцию тромбоцитарного звена. Артериальная гипоксемия в состоянии влиять на состояние коагуляционного гемостаза.

5. Увеличение времени ИК свыше 150 минут сопровождается прогрессивным ростом периоперационной кровопотери. К следующим по значимости ИК-ассоциированным предикторам кровотечений могут быть отнесены время пережатия аорты более 60 минут, глубокая гипотермия и гематокрит на момент завершения перфузии менее 25%.

6. Активация плазминогена во время ИК уравнивается увеличением активности α_2 -антиплазмина, что ограничивает выраженность клинических проявлений гиперфибринолиза. В постперфузионном периоде изменение соотношения между активаторами и ингибиторами фибринолиза сопровождается ростом его маркеров, что предопределяет возможный вклад данной системы в развитие послеоперационных кровотечений. Активация топического фибринолиза превосходит активацию системного, что определяет не только меньшую устойчивость тромбов в ране, но и возможное влияние на системный фибринолиз во время ИК за счет реперфузии раневой крови.

7. Своевременная коррекция постперфузионных коагуляционных нарушений сопровождается достоверным снижением потребности в переливании препаратов крови в дальнейшем.

8. Ультрафильтрация способствует оптимизации жидкостного баланса больного, и, тем самым, обеспечивает стабилизацию механических свойств тромба, а также принимает участие в контроле над активностью фибринолиза.

9. При использовании рутинных лабораторных методик для оценки прогноза послеоперационной кровоточивости пороговыми следует считать значения: МНО более 1,5, АЧТВ более 45 с, фибриногена менее 2 г/л, тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Однако определение числа тромбоцитов в полной мере не отражает состояния тромбоцитарного гемостаза. Более объективно судить о возможностях рассматриваемого звена системы свертывания можно при оценке отношения концентрации 4-ого тромбоцитарного фактора и числа тромбоцитов.

10. Апротинин является эффективным препаратом предупреждения послеоперационной кровопотери и лечения геморрагических осложнений у детей после операций с ИК. Применение его безопасно в отношении риска развития органных послеоперационных осложнений. Более того, он обладает протективным влиянием на постперфузионную лёгочную дисфункцию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Основным принципом уменьшения периоперационной кровопотери является применение комплексного подхода, предполагающего стратификацию факторов риска геморрагических осложнений и, исходя из этого, определение объема необходимых превентивных мероприятий, предполагающих гемостатическую премедикацию, рациональное комбинирование хирургических и топических способов обеспечения гемостаза, оптимизацию условий проведения К и анестезиологического пособия.

2. Учитывая бóльшие возможности прямых ингибиторов тромбина в контроле над системой гемостаза, они должны рассматриваться в качестве препаратов выбора для обеспечения искусственной гемофилии в ходе ИК.

3. Для минимизации нарушений ферментативной стадии свертывания крови план кровосберегающих мероприятий должен предполагать проведение премедикации препаратами витамина К или концентратом протромбинового комплекса (при экстренных или срочных вмешательствах), модификацию контура ИК за счет его миниатюризации или использования контуров с биосовместимым покрытием, а в постперфузионном периоде превентивное возмещение дефицита факторов свёртывания за счет их рекомбинантных препаратов, СЗП или концентрата протромбинового комплекса.
4. Сохранение функционального состояния тромбоцитарного звена достигается за счет предоперационной подготовки пациента миметиками тромбопоэтинов, применением в ходе перфузии ингибиторов протеиназо-активируемых рецепторов, а в постперфузионном периоде - ТМ.
5. Протекция этапа формирования и стабилизации тромба предполагает использование до операции и в постперфузионном периоде криопреципитата, концентрата фибриногена или рекомбинантного XIII фактора свертывания, а в ходе ИК - ультрафильтрации.
6. Предупреждение развития системного гиперфибринолиза достигается за счет использования антифибринолитиков, ультрафильтрации и клеточных сепараторов в ходе ИК. При проведении перфузии в условиях поверхностной гипотермии предпочтение следует отдавать аналогам лизина, при использовании режима глубокой гипотермии - апротинину, доза которого должна составлять 20000 КИЕ/кг.
7. Для снижения риска кровотечений в ходе повторных операций необходимо проведение превентивных (методики, направленные на уменьшение развития в полости перикарда адгезивного процесса), тактических (использование альтернативных доступов в ходе первичной или повторного вмешательства), диагностических (использование методов трехмерной визуализации для выделения наиболее опасных участков) и хирургических (прецизионная техника) мероприятий.

8. Выполнение в ходе операции вентрикулотомии или рассечения магистральных сосудов требует применения дополнительных топических средств. С целью обеспечения стабильного гемостаза, а также дополнительных антимикробных воздействий случаи пролонгированной стернотомии необходимо сопровождать рыхлой тампонадой полости перикарда и аппликацией на края грудины гемостатических губок из восстановленной оксицеллюлозы.

9. Залогом успеха в лечении кровотечений является диагностика вызвавших его причин. Минимальный достаточный объем исследований должен включать оценку активности протромбинового комплекса, АЧТВ, фибриногена, D-димера и ТЭГ. Начинать диагностику возможных нарушений гемостаза целесообразно сразу после инактивации антикоагулянтов, контроль адекватности которой должен производиться не на основании введенной дозы препарата, а исходя из значений лабораторных параметров. При клинических признаках повышенной кровоточивости требуется динамический контроль над системой свертывания крови.

10. Выбор метода лечения кровотечения на фоне замедления ферментативных реакций тромбообразования должен быть основан на оценке полноты инактивации гепарина, в зависимости от которой далее использовать либо его антидот, либо возмещать дефицит соответствующих факторов свертывания, либо обеспечить гиперкоагуляцию за счет применения рекомбинантного ФVIIa.

11. Лечение гиперфибринолитических кровотечений предполагает системное применение ингибиторов сериновых протеаз и топическое - аналогов лизина.

12. Лечение кровотечений у пациентов с длительностью пережатия аорты, превосходящей 60 минут, предполагает использование комбинации тромбоцитарной массы (при наличии тромбоцитопении), криопреципитата и ингибиторов сериновых протеаз.

13. Кровотечение на фоне высоких значений уровня D-димера требует дифференцировки активации фибринолиза, предполагающей применения антифибринолитиков, от нарушения финальных этапов формирования сгустка, нуждающихся в возмещении дефицита фибриногена, фактора Виллебранда и FXIII.

14. Дополнительный хирургический гемостаз должен быть предпринят лишь в случаях продолжающегося кровотечения на фоне нормальных лабораторных параметров гемостаза и не эффективности топического применения антифибринолитиков. Исключением являются ситуации внезапного значительного нарастания темпа кровопотери. Выполнение оперативного вмешательства с целью ревизии раны и полости перикарда с целью остановки кровотечения на фоне клинико-лабораторной картины ДВС-синдрома категорически противопоказано в связи с бесперспективностью.

15. Мерами снижения роли человеческого фактора в развитии послеоперационных осложнений следует считать обеспечение высокого уровня профессиональной подготовки специалистов и организацию работы хирургической бригады, предусматривающую возможность предшествующего полноценного отдыха (не менее 6 часов сна) всех её участников.

Список научных трудов, опубликованных по теме диссертации

1. Бокерия, Л.А. Хирургические факторы уменьшения кровопотери после коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. / Бокерия Л.А., Купряшов А.А., Козар Е.Ф., Зеленикин М.А., Прасолов С.Ю., Самсонова Н.Н. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2010. - №5. - Стр. 10-18.
2. Бокерия, Л.А. Активность системы фибринолиза после операций с искусственным кровообращением у детей (тезисы доклада). / Бокерия Л.А., Купряшов А.А., Козар Е.Ф., Климович Л.Г., Самсонова Н.Н., Зеленикин М.А.

// Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. XVI Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. – 2010. - №6. - Стр. 212.

3. Бокерия, Л.А. Взаимосвязь постперфузионных нарушений свёртывания крови и периоперационной кровопотери у детей с врождёнными пороками сердца (тезисы доклада). / Бокерия Л.А., Купряшов А.А., Козар Е.Ф., Климович Л.Г., Самсонова Н.Н., Токмакова К.А., Аверина Т.Б., Зеленикин М.А. // V Всероссийская конференция с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». - Москва. - 2011. - Стр. 72-73.

4. Бокерия, Л.А. Роль сериновых протеаз и их ингибиторов в патологии и терапии повреждений, обусловленных искусственным кровообращением. Современное состояние проблемы. / Бокерия Л.А., Купряшов А.А., Козар Е.Ф. // Клиническая физиология кровообращения. - 2011. - №3. - Стр. 5-14.

5. Бокерия, Л.А. Эффективность профилактики и терапии постперфузионных нарушений гемостаза аprotинином и безопасность его применения в детской кардиохирургии. / Бокерия Л.А., Купряшов А.А., Козар Е.Ф., Лобачева Г.В., Самсонова Н.Н. // Детские болезни сердца и сосудов. - 2011. - №3. - Стр. 27-40.

6. Бокерия, Л.А. Роль педиатрических и кардиологических факторов для прогноза кровопотери у детей с врождёнными пороками сердца после операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения. / Бокерия Л.А., Купряшов А.А., Козар Е.Ф., Дедушкина Н.Ю., Токмакова К.А., Самсонова Н.Н. // Детские болезни сердца и сосудов. - 2011. - №4. - Стр. 25-35.

7. Бокерия, Л.А. Роль искусственного кровообращения в развитии геморрагических осложнений у детей после коррекции врождённых пороков сердца. / Бокерия Л.А., Купряшов А.А., Козар Е.Ф., Климович Л.Г., Самсонова Н.Н., Токмакова К.А., Аверина Т.Б., Зеленикин М.А. // Детские болезни сердца и сосудов. - 2011. - №3. - Стр. 4-14.

8. Бокерия, Л.А. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии коагуляционных нарушений после операций с искусственным кровообращением у детей. Бокерия Л.А., Купряшов А.А., Климович Л.Г., Козар Е.Ф., Самсонова Н.Н., Токмакова К.А., Зеленикин М.А. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. - 2011. - №4. -Стр. 18-23.
9. Бокерия, Л.А. Влияние состояния системы фибринолиза на развитие периоперационных кровотечений у детей после операций с искусственным кровообращением. / Бокерия Л.А., Купряшов А.А., Козар Е.Ф., Климович Л.Г., Самсонова Н.Н., Токмакова К.А., Зеленикин М.А. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. - 2011. - №5 - стр. 41-48.
10. Бокерия, Л.А. Влияние состояния тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза на развитие периоперационных кровотечений у детей после операций с искусственным кровообращением. / Бокерия Л.А., Купряшов А.А., Козар Е.Ф., Климович Л.Г., Самсонова Н.Н., Токмакова К.А., Зеленикин М.А. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. - 2011. - №4. - Стр. 4-17.
11. Бокерия, Л.А. Предикторы геморрагических осложнений после коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения у детей в возрасте до 1 года. / Бокерия Л.А., Купряшов А.А. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. - 2011. - №6. - Стр. 31-38.
12. Бокерия, Л.А. Топические гемостатические средства в детской кардиохирургии. / Бокерия Л.А., Купряшов А.А. // Анналы хирургии. - 2011.- №4. - Стр. 28-32.
13. Бокерия, Л.А. Активность системы фибринолиза после операций с искусственным кровообращением у детей. / Бокерия Л.А., Купряшов А.А., Козар Е.Ф., Климович Л.Г., Самсонова Н.Н., Токмакова К.А., Зеленикин М.А. // Клиническая физиология кровообращения. - 2011. - №3. - Стр. 70-73.
14. Бокерия, Л.А. Система фибринолиза как мишень для уменьшения кровопотери после операций в условиях искусственного кровообращения у

- детей. Обзор литературы. / Бокерия Л.А., Купряшов А.А., Козар Е.Ф. // Детские болезни сердца и сосудов. - 2011. - №4. - Стр. 4-12.
15. Бокерия, Л.А. Предикиторы гемотрансфузий в детской кардиохирургии. / Бокерия Л.А., Купряшов А.А. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. - 2011. - №6. - Стр. 39-45.
16. Зеленикин М.А. Парез диафрагмы как фактор риска операции Фонтена. / Зеленикин М.А., Васин С.В., Купряшов А.А., Прасолов С.Ю., Дедушкина Н.Ю. // Детские болезни сердца и сосудов. - 2011. - №4. - Стр. 41-46.
17. Самсонова Н.Н. Использование рекомбинантного активированного фактора VII в кардиохирургии. / Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Диасамидзе К.Э., Купряшов А.А. / Журнал «Тромбоз, гемостаз и реология» - 2011. - №4. - стр. 41-46.
18. Бокерия, Л.А. Эффективность аprotинина в профилактике постперфузионных геморрагических осложнений у детей с цианотическими врожденными пороками сердца. / Бокерия Л.А., Купряшов А.А. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. - 2012. - №1. - Стр. 48-54.
19. Бокерия, Л.А. Предупреждение и лечение кровотечений в детской кардиохирургии. Учебное пособие для врачей. / Бокерия Л.А., Купряшов А.А., Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Козар Е.Ф. - М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2012. - 42 с.
20. Бокерия, Л.А. Контроль над фибринолизом после операций с искусственным кровообращением у детей. Учебное пособие для врачей. / Бокерия Л.А., Купряшов А.А., Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Козар Е.Ф. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2012. - 48 с.