https://doi.org/10.15690/rpj.v1i4.2190

В.А. Ластовка[1], Р.Ф. Тепаев[1, 2], О.Б. Гордеева[3, 4], А.Р. Биджиев[1, 4]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
[3] РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
[4] НИИ Педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Модель прогнозирования тромботических осложнений после операций на сердце у детей

Автор, ответственный за переписку:
Ластовка Василий Анатольевич, врач анестезиолог-реаниматолог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства Здравоохранения Российской Федерации
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, richard-brabant@mail.ru, +7 (499) 783-27-91

Аннотация.

Обоснование. *Проведение операций на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) у детей сопровождается гемодилюцией, гипотермией, контактом крови с искусственными поверхностями, а также операционной травмой. Все это приводит к повреждению клеток эндотелия, агрегации и дегрануляции тромбоцитов, активации системы врожденного иммунитета, развитию системного воспаления, потреблению факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, что в конечном итоге ассоциируется с развитием тромботических осложнений.* ***Цель.*** *На основе изучения клинических и лабораторных параметров создать математическую модель прогнозирования тромботических осложнений у детей после ИК.* ***Методы.*** *В нашей работе были изучены клинические и лабораторные данные 153 детей в возрасте от рождения до 11 мес 29 дней, оперированных в условиях ИК по поводу врожденных пороков сердца (ВПС). У всех пациентов изучены общеклинические и лабораторные показатели: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, скрининговые показатели коагулограммы, концентрация D-димера, активность фактора фон Виллебранда, антитромбина III, плазминогена, протеинов C и S, альфа-2-антиплазмина, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor; TAFI), и фибрин-мономер.* ***Результаты.*** *У 43 пациентов диагностированы тромбозы в послеоперационном периоде, что составляет 28,1%. При обследовании детей были выявлены тромбозы различной локализации: внутрисердечные, нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, ишемия конечностей и т.д. При проведении логистического регрессионного анализа построена модель развития тромботических осложнений, в которую вошло 4 параметра: активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), активность TAFI, активность фактора фон Виллебранда, активность протеина C. Чувствительность модели составила 95,3%, а специфичность – 96,4%.*

Ключевые слова: тромбоз, искусственное кровообращение, врожденные пороки сердца, ЛДГ, фактор фон Виллебранда, протеин C, TAFI

Для цитирования: Ластовка В.А., Тепаев Р.Ф., Гордеева О.Б., Биджиев А.Р. Модель прогнозирования тромботических осложнений после операций на сердце у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2020;1(4):11–17. doi: 10.15690/rpj.v1i4.2190

ОБОСНОВАНИЕ

Проведение операций на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) у детей сопровождается гемодилюцией, гипотермией, контактом крови с искусственными поверхностями, а также операционной травмой [1, 2]. Все это приводит к повреждению клеток эндотелия, агрегации и дегрануляции тромбоцитов, активации системы врожденного иммунитета, развитию системного воспаления, потреблению факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, что в конечном итоге ассоциируется с развитием тромботических осложнений [3–5].

Частота тромботических осложнений у детей, оперируемых по поводу врожденных пороков сердца (ВПС), по данным разных авторов, составляет от 11 до 40% [6]. Развитие острого нарушения мозгового кровообращения сопровождается 10-кратным увеличением риска смерти, 3-кратным увеличением длительности нахождения в стационаре и затрат на лечение [7, 8]. Несмотря на актуальность проблемы, в настоящее время не разработано эффективных предикторов развития тромботических осложнений после оперативной коррекции ВПС в условиях ИК у детей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе изучения клинических и лабораторных параметров создать математическую модель прогнозирования тромботических осложнений у детей после ИК.

МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделений реанимации и интенсивной терапии, отделения кардио-

логии, кардиохирургии и централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с 1 декабря 2017 по 31 января 2020 года. Исследование построено по типу случай–контроль. В исследование было включено 153 пациента.

Критерии включения:

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

Спектр кардиохирургической патологии включал различные формы атриовентрикулярного канала, дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, транспозицию магистральных артерий, коарктацию аорты, тетраду Фалло, аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии, различные типы атрезии легочной артерии. Учитывая гетерогоненность ВПС, проводился сравнительный анализ показателей, которые в работе были рассмотрены как предполагаемые предикторы. Исследование построено по типу случай–контроль. Дети без тромботических осложнений (контроль) объединены в группу 1, пациенты с тромботическими осложнениями (случай) — в группу 2.

В числе предполагаемых предикторов развития гемокоагуляционных осложнений изучали клинически и лабораторные показатели. Клинические показатели включали в себя пол, гестационный возраст, массу, длину тела при рождении, возраст на момент проведения операции, массу, длину тела на момент операции.

Лабораторные показатели

Мы исследовали скрининговые показатели коагулограммы, к которым относятся протромбин по Квику, протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрация фибриногена, а также концентрация D-димера, активность фактора фон Виллебранда, антитромбина III, плазминогена, протеинов C и S, альфа-2-антиплазмина, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor — TAFI), и фибрин-мономер.

Также нами были изучены показатели биохимического анализа крови (уровни прокальцитонина, С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), билирубина (фракции прямой, непрямой), креатинина, мочевины), а также клинический анализ крови.

Взятие образцов цельной крови для проведения биохимического анализа крови и коагулограммы проводилось непосредственно перед операцией, сразу после постановки центрального венозного катетера.

Тромботические осложнения диагностировали на основе клинических данных, а также с использованием инструментальных методов исследования: магнитно-резонансной, компьютерной томографии, ультразвукового исследования по назначению лечащего врача.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 26. Описание количественных показателей

Vasily A. Lastovka[1], Rustem F. Tepaev[1, 2], Olga B. Gordeeva[3, 4], Anuar R. Bidzhiev[1, 4]

[1] National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
[3] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[4] Research Institute of Pediatrics and Health Protection of Children, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

A prognostic model for thrombotic complications after pediatric cardiac surgery

Abstract.

Background. *Cardiac surgery performed on pediatric patients with the use of artificial blood circulation (ABC) is accompanied by hemodilution, hypothermia and blood contact with artificial surfaces, as well as surgical trauma. All the above lead to endothelial cell injury, platelet aggregation and degranulation, activation of innate immunity, development of systemic inflammation and consumption of clotting, anti-coagulation and fibrinolytic factors, which is ultimately associated with the occurrence of thrombotic complications.* ***Objective.*** *The study aimed at developing a mathematical model for the prognosis of thrombotic complications in children which had undergone the ABC, based on assessment of their clinical and laboratory parameters.* ***Methods.*** *We have assessed clinical and laboratory data obtained from 153 children (newborn to 11 months 29 days of age) which had undergone cardiac surgery under conditions of ABC due to congenital heart defects (CHD). For all patients the general clinical and laboratory parameters: complete blood count, comprehensive metabolic panel, parameters of screening coagulogram, D-dimer concentration, von Willebrand factor activity, levels of antithrombin III, plasminogen, protein C and protein S, alpha-2-antiplasmin, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and fibrin-monomer have been assessed.* ***Results.*** *In 43 patients (28.1%) post-operative thromboses have been diagnosed. Examination of children revealed the presence of thrombosis of various localization including the intracardiac thrombi, ischemic cerebrovascular events, limb ischemia, etc. Based on logistic regression analysis, a model of development of thrombotic complications has been built which included 4 parameters: activity of lactate dehydrogenase (LDH), TAFI activity, von Willebrand factor activity and protein C activity. Model sensitivity was 95.3%, and its specificity — 96.4%.*

Keywords: thrombosis, assisted circulation, congenital heart defects, LDH, von Willebrand factor, protein C, TAFI

For citation: Lastovka Vasily A., Tepaev Rustem F., Gordeeva Olga B., Bidzhiev Anuar R. A prognostic model for thrombotic complications after pediatric cardiac surgery. *Rossijskij pediatriecskij zurnal — Russian Pediatric Journal*. 2020;1(4):11–17. doi: 10.15690/rpj.v1i4.2190

выполнено с указанием медианы (*Me*) и квартилей; первый, или нижний, квартиль (Q_1) характеризует значение признака, меньше которого расположено 25% единиц совокупности, а больше — 75%. Третий, или верхний, квартиль (Q_3) характеризует значение признака, меньше которого расположено 75% единиц совокупности, а больше — 25%. Сравнение количественных показателей в группах проводилось с использованием критерия Манна — Уитни. Для сравнения частот качественных показателей использовался хи-квадрат Пирсона.

Для построения модели прогнозирования послеоперационных тромботических осложнений у детей с ВПС использовали логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включались показатели, указанные выше (клинические, лабораторные, в том числе показатели коагулограммы, биохимического, клинического анализа крови, показатели агрегации тромбоцитов). Построение модели прогнозирования тромботических осложнений (далее — модель) проводилось с шаговым отбором исключения факторов (обратное исключение Вальда). Для итоговой модели рассчитывалась чувствительность как доля тех, у которых модель определяет искомое состояние (тест положителен) среди всех детей с этим исходом; специфичность — как доля детей, у которых модель не прогнозирует отсутствие тромботических осложнений среди всех детей без этого исхода. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представлены в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Все приведенные значения *p* были основаны на двусторонних тестах значимости. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Оценку качества математической модели осуществляли по коэффициенту детерминации Найджелкерка (R^2), показывающему долю влияния всех предикторов, включенных в модель, на дисперсию зависимой переменной.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 153 детей, прооперированных в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с декабря 2017 по декабрь 2019 г. по поводу врожденных пороков сердца с применением ИК, у 43 детей в послеоперационном периоде развились тромботические осложнения, что составляет 28,1%.

В группу 1 (без тромботических осложнений) вошло 110 детей, из них с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) – 55 (50%); с тетрадой Фалло – 13 (11,8%); атриовентрикулярным каналом (АВК) – 11 (10%); с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) – 8 (7,3%); с аномальным отхождением левой коронарной артерии от легочной артерии (АОЛКА) – 8 (7,3%); с атрезией легочной артерии – 8 (7,3%) и с коарктацией аорты – 7 (6,3%) пациентов.

В группу 2 включено 43 ребенка с тромботическими осложнениями. Из них с дефектом межжелудочковой перегородки — 13 (30,2%); с атрезией легочной артерии — 7 (16,3%), по 6 (14%) с транспозицией магистральных сосудов, коарктацией аорты и тетрадой Фалло, а также 5 (11,5%) пациентов с аномальным отхождением левой коронарной артерии от легочной артерии.

В структуре тромботических осложнений превалировали острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу — 22 случая, у 11 пациентов послеоперационный период осложнился развитием ишемии конечности, у 6 пациентов — внутрисердечными тромбозами, у 1 — тромбозом правого поперечного синуса, кондуита, верхней полой вены и у 1 — тромбозом протеза митрального клапана.

При анализе клинических данных установлено, что различия между группами по каждому из указанных в табл. 1 показателей являются статистически достоверными ($p < 0,05$). Возраст, масса тела и рост на момент операции в группе 2 были достоверно ниже, чем в группе 1. Однако такие показатели, как гестационный возраст, масса тела и длина тела при рождении, в группе 2 были достоверно выше, чем в группе 1.

Различия частоты встречаемости детей женского и мужского пола между группами пациентов с тромбозами и без тромбозов не являются статистически достоверными ($p = 0,115$) (табл. 2).

При анализе предоперационных показателей внешнего и внутреннего путей свертывания, а также количества тромбоцитов не выявлено статистически значимых различий между группами пациентов. Активность фактора фон Виллебранда в группе 2 была достоверно выше в предоперационном периоде ($p = 0,039$).

В табл. 3 представлена динамика скрининговых показателей коагулограммы у пациентов из группы 1 и 2 и их сравнение между группами.

Нами был проведен сравнительный анализ активности естественных антикоагулянтов: антитромбина III, протеинов C и S у пациентов обеих групп. Активность протеина C до хирургического лечения в группе 2 была достоверно ниже, чем в группе 1 ($p = 0,031$). Активность антитромбина III и протеина S не имели достоверных различий между группами (табл. 4).

По данным статистического анализа активности плазминогена, показателей антифибринолитической системы (альфа-2-антиплазмин, TAFI), уровней фибрин-мономера и D-димера было выявлено, что у пациентов группы 2 концентрация продукта деградации фибрина — D-димера была значимо выше ($p = 0,027$) и, соответственно, отме-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в группах 1 и 2
Table 1. Clinical characteristics of patients from groups 1 and 2

Параметр	Группа 1 *Me* (Q_1; Q_3)	Группа 2 *Me* (Q_1; Q_3)	*p*
Возраст на момент операции, мес	6 (4; 8)	4 (2,1; 6)	0,003
Масса тела на момент операции, г	6000 (5102; 7000)	4990 (3800; 6000)	<0,001
Рост на момент операции, см	64 (60; 68)	60 (54; 62)	<0,001
Гестационный возраст, нед	39 (38; 40)	40 (39; 40)	0,009
Масса тела при рождении, г	3100 (2620; 3540)	3335 (3120; 3600)	0,011
Длина тела при рождении, см	51 (49; 52)	52 (51; 54)	0,005

Таблица 2. Распределение пациентов по полу в группах 1 и 2
Table 2. Gender distribution of patients in groups 1 and 2

Пол	Группа 1	Группа 2
Женский	50 (45%)	26 (59,1%)
Мужской	61(55%)	18 (40,9%)

чена более низкая активность плазминогена (p = 0,016) по сравнению с пациентами из группы 1 (табл. 5).

Концентрация прокальцитонина предоперационно была значимо выше у пациентов группы 2 (p = 0,046). Различия в уровне С-реактивного белка и количестве лейкоцитов не были статистически значимыми (табл. 6).

Для изучения влияния ИК на системы органов и ткани мы провели сравнительный анализ концентрации креатинина, мочевины, активности ЛДГ, креатинкиназы, АЛТ и АСТ, концентрации прямого и общего билирубина в сыворотке крови. При проведении сравнительного анализа было установлено, что активность ЛДГ (p = 0,011), а также концентрация прямого (p = 0,002) и общего билирубина (p = 0,042) была выше в группе детей с тромботическими осложнениями (табл. 7).

Модель прогнозирования тромботических осложнений

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

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

$$z = 0{,}45*X_{ЛДГ} + 0{,}43*X_{TAFI} + 0{,}2*X_{ффВ} —{,}06*X_{PC} — 15{,}72,$$

где P — вероятность развития тромботических осложнений в долях единицы; e — число Эйлера, математическая константа (≈2,718); z — показатель степени в логистической функции; $X_{ЛДГ}$ — активность ЛДГ (Ед/л); X_{TAFI} — активность TAFI (%); $X_{ффВ}$ — активность фактора фон Виллебранда (%); X_{PC} — активность протеина С (%); 15,72 — константа.

В соответствии с коэффициентами регрессии было установлено, что шансы развития тромботических осложнений повышались при увеличении активности ЛДГ в точке 1 (при увеличении показателя на 1 Ед/л шансы увеличивались в 1,05 раза), увеличении активности TAFI (при увеличении показателя на 1% шансы увеличивались в 1,04 раза), увеличении активности фактора фон Виллебранда

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей панели тестов скрининга коагулограммы и фактора фон Виллебранда у детей групп 1 и 2
Table 3. Comparative characteristics of parameters obtained using test panel for screening the coagulogram and von Willebrand factor in children from groups 1 and 2

Показатель	Группа 1 *Me* (Q_1; Q_3)	Группа 2 *Me* (Q_1; Q_3)	*p*
Протромбин по Квику (70–120%)	85 (76; 95)	80 (69; 94)	0,115
Протромбиновое время (12,3–14,9 с)	15,0 (14,1; 16)	15,4 (14,3; 17)	0,071
МНО 0,86–1,22	1,09 (1,03; 1,16)	1,13 (1,04; 1,21)	0,107
Тромбиновое время (14–21 с)	17,05 (16,10; 18,40)	16,95 (16,2; 17,9)	0,927
АЧТВ (29,1–35,5 с)	35,2 (32,3; 38,6)	35,0 (32,3; 40,3)	0,676
Фибриноген (0,83–3,83 г/л)	2,17 (1,78; 2,66)	2,09 (1,70; 2,44)	0,256
Фактор фон Виллебранда (50–160%)	98 (76; 116)	110 (96; 156)	0,039

Таблица 4. Сравнительная характеристика активности антитромбина III, протеинов С и S у пациентов групп 1 и 2
Table 4. Comparative characteristics of antithrombin III and protein C and protein S activity in patients from groups 1 and 2

Показатель	Группа 1 *Me* (Q_1; Q_3)	Группа 2 *Me* (Q_1; Q_3)	*p*
Антитромбин III (72–134%)	83 (73; 102)	82 (70; 94)	0,227
Протеин С (28–124%)	53 (43; 65)	48 (40; 54)	0,031
Протеин S (80–116%)	66 (59; 78)	61 (51; 75)	0,157

Таблица 5. Сравнительный анализ показателей фибринолитической (плазминоген), антифибринолитической систем (альфа-2-антиплазмин, TAFI), уровня фибрин-мономера и D-димера у пациентов групп 1 и 2
Table 5. Comparative analysis of parameters of fibrinolytic (plasminogen) and anti-fibrinolytic (alpha-2-antiplasmin, TAFI) systems, fibrin monomer and D-dimer levels in patients from groups 1 and 2

Показатель	Группа 1 *Me* (Q_1; Q_3)	Группа 2 *Me* (Q_1; Q_3)	*p*
D-димер (0,11–0,42 мкг/л)	0,30 (0,27; 0,43)	0,47 (0,27; 3,06)	0,027
Плазминоген (80–120%)	67 (57; 76)	59 (52; 71)	0,016
Альфа-2-антиплазмин (80–120%)	90 (69; 103)	89 (78; 100)	0,946
TAFI (55–195%)	44 (35; 51)	45 (32; 61)	0,900
Фибрин-мономер (2,46–11,96 мкг/мл)	7,28 (5,0; 13,61)	7,95 (5,0; 27,21)	0,984

Таблица 6. Сравнительная характеристика динамики прокальцитонина, С-реактивного белка и количества лейкоцитов между пациентами групп 1 и 2
Table 6. Comparative characteristics of dynamics of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count between group 1 and group 2 patients

Показатель	Группа 1 *Me* (Q_1; Q_3)	Группа 2 *Me* (Q_1; Q_3)	*p*
Прокальцитонин (<0,05 нг/мл)	0,15 (0,05; 0,50)	0,41 (0,12; 0,64)	0,046
С-реактивный белок (<5 мг/мл)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,00; 1,06)	0,117
Лейкоциты (6–15×10^9/л)	10,25 (8,12; 11,85)	11,38 (8,66; 14,1)	0,055

Таблица 7. Сравнительная характеристика показателей азотистого обмена и маркеров цитолиза в группах 1 и 2
Table 7. Comparative characteristics of parameters of nitrogen metabolism and cytolysis markers in groups 1 and 2

Показатель	Группа 1 *Me* (Q_1; Q_3)	Группа 2 *Me* (Q_1; Q_3)	*p*
Креатинин (18–35 мкмоль/л)	23 (20; 28)	25 (22; 30)	0,08
Мочевина (1,8–5,3 ммоль/л)	3,40 (2,51; 4,82)	3,22 (2,52; 4,57)	0,569
Лактатдегидрогеназа (91–225 Ед/л)	245 (217; 281)	383 (339; 483)	0,011
Креатинкиназа (25–140 Ед/л)	80 (49; 119)	60 (58; 534)	0,636
Аланинаминотрансфераза (<40 Ед/л)	23,6 (17,8; 29,9)	22,3 (18,0; 34,7)	0,939
Аспартатаминотрансфераза(<42 Ед/л)	42,3 (35,2; 49,7)	41,7 (35,7; 46,6)	0,604
Билирубин общий (3,7–20,5 мкмоль/л)	9,4 (6,9; 13,4)	13,9 (9,8; 24,9)	0,002
Билирубин прямой (<5,1 мкмоль/л)	1,98 (1,08; 3,12)	3,85 (2,22; 5,01)	0,042

Таблица 8. Влияние факторов, включенных в прогностическую модель (1), на вероятность развития тромботических осложнений (в порядке убывания величины влияния)
Table 8. The effect of factors included in the prognostic model (1) on the likelihood of development of thrombotic complications (in the descending order of magnitude of the effect)

Наименование фактора	ОШ (OR)	95% ДИ	*p*
Активность лактатдегидрогеназы, Ед/л	1,05	1,03–1,06	<0,001
Активность TAFI,%	1,04	0,99–1,1	0,09
Активность фактора фон Виллебранда,%	1,02	1,004–1,04	0,012
Активность протеина С,%	0,94	0,87–1,01	0,094

(при увеличении показателя на 1% шансы увеличивались в 1,02 раза), а также при снижении активности протеина С (при снижении показателя на 1% шансы увеличивались в 1,06 раза). Влияние каждого фактора на шансы развития тромботических осложнений представлены в табл. 8.

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

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

ОБСУЖДЕНИЕ

Дети с врожденными пороками сердца имеют высокий риск развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде [9]. Развитие тромботических осложнений ассоциируется с ухудшением течения послеоперационного периода, а также со значительным увеличением летальности [6].

В представленном исследовании изучены клинические и лабораторные показатели 153 детей с ВПС в возрасте до 1 года. У всех пациентов предоперационно были оценены клинические и лабораторные показатели (в том числе показатели коагулограммы и биохимического анализа крови). Выявлены статистически значимые различия между группами пациентов с тромбозами и без тромботических осложнений по каждому из изучаемых признаков. При проведении логистического регрессионного анализа построена модель развития тромботических осложнений, в которую вошло 4 параметра: активность ЛДГ, активность TAFI, активность фактора фон Виллебранда, активность протеина С. Повышение первых трех и снижение активности протеина С ассоциируются с повышением риска развития послеоперационных тромботических осложнений. Полученные нами результаты подтверждаются данными ранее проведенных исследований. TAFI является гликопротеином, который активируется и расщепляется при взаимодействии с тромбином и тромбомодулином в просвете кровеносных сосудов [10, 11]. Активированная форма TAFI снижает активность плазми-

на и подавляет фибринолиз [12]. Так, по данным S. Emani и соавт., повышение активности TAFI ассоциируется с развитием тромботических осложнений у детей с единственным желудочком после оперативной коррекции ВПС [13]. Фактор фон Виллебранда представляет собой крупный мультимерный гликопротеин, опосредующий адгезию тромбоцитов к тромбоцитам и тромбоцитов к субэндотелию. После высвобождения из активированных тромбоцитов и эндотелия фактор фон Виллебранда преимущественно существует в форме больших гиперреактивных мультимеров [14]. Биологическая активность фактора фон Виллебранда в первую очередь регулируется металлопротеазой плазмы ADAMTS-13, которая специфически расщепляет его на мелкие, менее тромботические формы [15–17]. В работе R. Hunt подобные изменения описаны у детей с ВПС; соотношение низкого уровня ADAMTS-13 и повышение активности фактора фон Виллебранда было расценено как предиктор послеоперационных тромбозов [18]. Протеин С — один из важнейших естественных антикоагулянтов, также обладающий нейропротективными свойствами [19]. Дефицит этого маркера хорошо известен как фактор риска развития послеоперационных тромбозов [20–24]. Однако роль дефицита протеина С в развитии послеоперационных тромбозов у детей с ВПС изучена недостаточно. ЛДГ является важным ферментом анаэробного метаболизма. Функция фермента — катализировать обратимое превращение лактата в пируват с восстановлением (никотинамидадениндинуклеотид) NAD^+ до NADH и наоборот. ЛДГ — это фермент, присутствующий практически во всех тканях организма. Состояния, которые могут вызвать повышение уровня ЛДГ в крови, включают заболевание печени, анемию, инфаркт миокарда, переломы костей, мышечные травмы, рак и инфекции, такие как энцефалит, менингит, энцефалит и вирус иммунодефицита человека [25]. По данным литературы, этот показатель является предиктором тромботических осложнений у пациентов с желудочковым аппаратом вспомогательного кровообращения.

Таким образом, используя лабораторные показатели (активность ЛДГ, активность TAFI, активность фактора фон Виллебранда, активность протеина С), можно предоперационно предвидеть развитие тромботических осложнений в послеоперационном периоде у конкретного ребенка с чувствительностью 95,3% и специфичностью 96,4%. Созданная математическая модель прогнозирования позволяет оптимизировать систему стратификации риска тромботических осложнений у детей, оперируемых по поводу врожденных пороков сердца, в условиях ИК.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.А. Ластовка — сбор материала, статистический анализ, оформление статьи.

Р.Ф. Тепаев — статистический анализ, оформление статьи.

О.Б. Гордеева — выполнение лабораторных тестов, оформление статьи.

А.Р. Биджиев — сбор материала, поиск и перевод иностранных источников.

AUTHORS' CONTRIBUTION

V.A. Lastovka — collection of data, statistical analysis, article preparation.

R.F. Tepaev — statistical analysis, article preparation.

O.B. Gordeeva — performing laboratory tests, article preparation.

A.R. Bidzhiev — collection of data, search and translation of foreign sources.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

В.А. Ластовка
https://orcid.org/0000-0002-3395-2812

Р.Ф. Тепаев
https://orcid.org/0000-0001-6667-9472

О.Б. Гордеева
https://orcid.org/0000-0001-8311-9506

А.Р. Биджиева
https://orcid.org/0000-0003-4443-345X

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cholette JM, Rubenstein JS, Alfieris GM, et al. Elevated risk of thrombosis in neonates undergoing initial palliative cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(4):1320–1325. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.05.026.

2. Odegard KC, McGowan FX Jr, Zurakowski D, et al. Procoagulant and anticoagulant factor abnormalities following the Fontan procedure: increased factor VIII may predispose to thrombosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(6): 1260–1267. doi: 10.1016/s0022-5223(02)73605-2.

3. Odegard KC, McGowan FX Jr, Zurakowski D, et al. Coagulation factor abnor-malities in patients with single-ventricle physiology immediately prior to the Fontan procedure. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(6):1770–1777. doi: 10.1016/s0003-4975(02)03580-4.

4. Horigome H, Hiramatsu Y, Shigeta O, et al. Overproduction of platelet microparticles in cyanotic congenital heart disease with polycythemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):1072–1077. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01718-7.

5. Odegard KC, Zurakowski D, Hornykewycz S, et al. Evaluation of the coagulation system in children with two-ventricle congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(5):1797–1803. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.12.030.

6. Manlhiot C, Menjak IB, Brandao LR, et al. Risk, clinical features and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. *Circulation*. 2011;124(14):1511–1519. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006304.

7. Gottesman RF, Sherman PM, Grega MA, et al. Watershed strokes after cardiac surgery: diagnosis, etiology, and outcome. *Stroke*. 2006;37(9): 2306–2311. doi: 10.1161/01.STR.0000236024.68020.3a.

8. Silvey M, Hall M, Bilynsky E, Carpenter SL. Increasing rates of thrombosis in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. *Thromb Res*. 2018;162:15–21. doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.009.

9. Zabala LM, Guzzetta NA. Cyanotic congenital heart disease (CCHD): focus on hypoxemia, secondary erythrocytosis, and coagulation alterations. *Paediatr Anaesth*. 2015;25(10): 981–989. doi: 10.1111/pan.12705.

10. Gursoy T, Tekinalp G, Yigit S, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activity (TAFIa) levels in neonates with meconium-stained amniotic fluid. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(2):123–128. doi: 10.1080/14767050801891135.

11. Bajzar L, Nesheim M, Morser J, Tracy PB. Both cellular and soluble forms of thrombomodulin inhibit fibrinolysis by potentiating

the activation of thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem*. 1998;273(5):2792–2798. doi: 10.1074/jbc.273.5.2792.
12. Bouma BN, Meijers JC. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). *J Thromb Haemost*. 2003;1(7):1566–1574. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00329.x.
13. Emani S, Zurakowski D, Baird CW, et al. Hypercoagulability markers predict thrombosis in single ventricle neonates undergoing cardiac surgery. 2013;96(2):651–656. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.061.
14. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001;413(6855):488–494. doi: 10.1038/35097008.
15. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*. 2001;98(6):1662–1666. doi: 10.1182/blood.v98.6.1662.
16. Gerritsen HE, Robles R, Lammle B, Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood*. 2001;98(6):1654–1661. doi: 10.1182/blood.v98.6.1654.
17. Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving pro-tease (ADAMTS-13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem*. 2001;276(44):41059–41063. doi: 10.1074/jbc.C100515200.
18. Hunt R, Hoffman CM, Emani S, et al. Elevated preoperative von Willebrand factor is associated with perioperative thrombosis in infants and neonates with congenital heart disease. *J Thromb Haemost*. 2017;15(12):2306–2316. doi: 10.1111/jth.13860.
19. Griffin JH, Zlokovic BV, Mosnier LO. Activated protein C, protease activated receptor 1, and neuroprotection. *Blood*. 2018;132(2):159–169. doi: 10.1182/blood-2018-02-769026.
20. Жарков П.А., Полетаев А.В., Грачёва М.А. и др. Применение метода «Тромбориск» у детей с тромбозом глубоких вен // Доктор.Ру. Гематология.— 2016.— № 5(122).— С. 48–51. [Zharkov PA, Poletaev AV, Gratcheva MA. ThromboPath Assay for Assessment of Hemostasis in Children with Deep Vein Thrombosis. *Doctor.Ru. Hematology*. 2016;(5(122)):48–51. (In Russ).]
21. Гончаров А.А., Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Рогальская Е.А. Случай интраоперационного выявления дефицита протеина С у больного, оперированного по поводу цианотического порока сердца // Гематология и трансфузиология. — 2020. — Т. 65. — № 1. — С. 61–69. [Goncharov AA, Rybka MM, Khinchagov DYa, Rogalskaya EA. A clinical case of protein C defi ciency revealed in a patient during surgery for cyanotic heart defect. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology = Gematologiya i transfuziologiya*. 2020;65(1):61–69. (In Russ).] doi: 10.35754/02345730-2020-65-1-61-69.
22. Шифрин Ю.А., Жарков П.П., Пашанов Е.Д. Применение концентрата протеина С у детей с приобретенным его дефицитом // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.— 2019.— Т. 18.— № 2.— С. 59–65. [Shifrin IA, Zharkov PV, Pashanov ED, et al. *Pediatric hematology/oncology and immunopathology*. 2019;18(2):59–65. (In Russ).] doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-59-65.
23. Siegerink B. FVIII, Protein C and the Risk of Arterial Thrombosis: More than the Sum of Its Parts. *Thromb Haemost*. 2018;118(7):1127–1129. doi:10.1055/s-0038-1661373.
24. Abd El Mabood S, Fahmy DM, Akef A, El Sallab S. Protein C and Anti-Thrombin-III Deficiency in Children With Beta-Thalassemia. *J Hematol*. 2018;7(2):62–68. doi:10.14740/jh392w.
25. Farhana A, Lappin SL. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557536. Accessed on December 11, 2020.

Статья поступила 24.10.2020, **принята к печати** 11.12.2020
The article was submitted 24.10.2020**, accepted for publication** 11.12.2020