

Факторы риска тромботических осложнений и антитромботическая терапия кардиохирургических пациентов детского возраста

Карахалис Н.Б.^{1,2}, Карахалис М.Н.¹

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, Россия); ² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» (350086, г. Иркутск, ул. 1 Мая, 167, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Карахалис Николай Борисович, e-mail: karakhalis@mail.ru

Резюме

Современное развитие кардиохирургической помощи пациентам детского и неонатального возраста претерпевает стремительный рост. Выполняемые сложные этапные реконструктивные вмешательства, частое использование инвазивного мониторинга сопряжены с высоким риском развития венозных и артериальных тромбозов.

Кардиохирургический пациент является по-своему уникальным, поскольку требует контролируемой антикоагуляции во время искусственного кровообращения. И конечно же большинство кардиохирургических пациентов предполагает антитромботическое сопровождение на протяжении всего периоперационного периода. Помимо медикаментозной поддержки оправданным считается реализация мер по управлению сосудистым доступом с целью минимизации рисков тромбоэмболических осложнений, которые могут оказывать влияние как на функциональный статус пациентов, так и на общую и межстадийную летальность.

Целью настоящего обзора явилась систематизация имеющихся данных о факторах риска, способствующих развитию тромботических осложнений у пациентов с врожденными пороками сердца.

Информационный поиск проводился с использованием Интернет-ресурсов (PubMed, Web of Science, eLibrary.ru); в анализ были включены литературные источники за период 2015–2020 гг. По результатам проведенного анализа литературных данных были описаны возраст-ассоциированные особенности системы гемостаза у пациентов с врожденными пороками сердца, и связанные с патофизиологией дефектов и выполняемых реконструктивных вмешательств. Освещены вопросы патофизиологии унiventрикулярных врожденных пороков сердца и сопряженные с ними факторы риска развития тромбоза. Кроме того, обсуждаются аспекты интраоперационного антитромботического сопровождения, а также меры по профилактике тромбоэмболических осложнений в данной популяции пациентов.

Координированные действия гематологов, кардиологов, анестезиологов и кардиохирургов позволят достичь тонкого баланса между рисками кровотечения и тромбоза в популяции пациентов детского возраста, подвергаемых сердечно-сосудистым вмешательствам.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца; детская кардиохирургия; коагуляция; тромбоз

Для цитирования: Карахалис Н.Б., Карахалис М.Н. Факторы риска тромботических осложнений и антитромботическая терапия кардиохирургических пациентов детского возраста. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 81-91. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.9.

Risk Factors of Thrombotic Complications and Antithrombotic Therapy in Paediatric Cardiosurgical Patients

Karakhalis N.B.^{1,2}, Karakhalis M.N.¹

¹ Kuban State Medical University (Mitrofan Sedina str. 4, Krasnodar 350063, Russian Federation); ² Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital N 1 (1 Maya str. 167, Krasnodar 350086, Russian Federation)

Corresponding author: Karakhalis N.B., e-mail: karakhalis@mail.ru

Abstract

The development of cardiosurgical care for paediatric and neonatal patients is undergoing the rapid growth. Complex, multi-stage reconstructive operations and the use of invasive monitoring are associated with high risk of venous and arterial thrombosis.

The cardiac surgery patient is inherently unique, since it requires controlled anticoagulation during cardiopulmonary bypass. Moreover, the most cardiovascular pediatric patients require antithrombotic measures over the perioperative period. In addition to medication support with the use of various groups of antithrombotic agents, vascular access management is justified in order to minimize the risk of thromboembolic complications, which can affect both the functional status, and common and inter-stage mortality.

The purpose of this review was to systematize the available data on risk factors contributing to the development of thrombotic complications in patients with congenital heart disease.

An information search was carried out using Internet resources (PubMed, Web of Science, eLibrary.ru); literature sources for period 2015–2020 were analysed. As a result of the analysis of the literature data age-dependent features of the haemostatic system, and associated with the defect pathophysiology, and undergone reconstructive interventions were described. The issues of pathophysiology of univentricular heart defects and risk factors associated with thrombosis were also covered.

Moreover, aspects of intraoperative anti-thrombotic support are discussed, as well as measures to prevent thromboembolic complications in this population.

Coordinated actions of haematologists, cardiologists, anaesthesiologists, intensivists, and cardiac surgeons will allow achieving a fine balance between risks of bleeding and thrombosis in the population of paediatric patients undergoing cardiovascular surgery.

Key words: congenital heart disease; paediatric cardiac surgery; coagulation; thrombosis

For citation: Karakhalis N.B., Karakhalis M.N. Risk Factors of Thrombotic Complications and Antithrombotic Therapy in Paediatric Cardiosurgical Patients. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(2): 81-91. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.9.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности как среди взрослых, так и пациентов детского и неонатального возраста. Согласно недавнему систематическому обзору и метаанализу [1], включавшему 260 исследований за период с 1970 по 2017 г., распространённость врождённых пороков сердца составляет 9,41 на 1000 живорождённых. Известно, что пациенты с врождёнными пороками сердца находятся в зоне высокого риска развития тромбоза. Современное развитие детской кардиохирургии и интервенционной кардиологии ассоциируется с частым использованием инвазивного мониторинга, применением различных внутрисосудистых устройств. Кроме того, установлено, что многие структурные аномалии могут приводить к изменениям реологии крови, снижению концентрации естественных антикоагулянтов как результат печёночной дисфункции на фоне сердечной недостаточности, что способствует формированию гиперкоагуляционного статуса. И, наконец, многочисленные реконструктивные операции, предполагают применение искусственного кровообращения, что требует управляемой антикоагуляции и частого использования компонентов крови. И конечно же у большинства сердечно-сосудистых пациентов оправдано антитромботическое сопровождение на протяжении всего периоперационного периода. При этом доля кардиохирургических вмешательств, выполненных в младенчестве, достаточно высока. Так, по данным S.M. Gilboa et al. (2016), только в США приблизительно 10 000 из 40 000 детей, рождённых с сердечными аномалиями, ежегодно подвергаются различным вмешательствам на первом году жизни [2].

Настоящий обзор идентифицирует факторы, способствующие риску развития тромбоза у пациентов с врождёнными пороками сердца, включая возраст-ассоциированные особенности системы гемостаза и сопряжённые как с патофизиологией порока, так и выполняемых реконструктивных операций. Кроме того, обсуждаются меры по профилактике тромбоэмболических осложнений в этой популяции пациентов.

ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Система гемостаза у детей физиологически отлична от таковой у взрослых. Именно во младенчестве гемостазиологический профиль характеризуется функциональной незрелостью, что требует интегрального подхода в выборе антитромботической терапии, основанной на возраст-ассоциированных стандартах [3–5]. Новорождённые и младенцы имеют сниженные концентрации как прокоагулянтов, так и естественных антикоагулянтов. Известно, что для новорождённых характерны сниженная активность антитромбина и других прокоагулянтов (II, VII, IX и X факторов), равно как и компонентов контактной

системы (XI, XII факторов, прекалликреина, а также высокомолекулярного кининогена) [5, 6] (табл. 1). При этом уровень факторов системы гемостаза достигает взрослых значений к возрасту 12 месяцев.

Нарушенная активность системы фибринолиза у новорождённых связывается с повышенной концентрацией ингибитора активатора плазминогена, что отчасти может объяснять высокую частоту тромбоэмболических событий, связанных с использованием катетеров в этой возрастной группе больных [7, 8].

ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Помимо кардиохирургических вмешательств как таковых, реализация которых сопряжена с управляемой антикоагуляцией на протяжении всего периоперационного периода и высоким риском развития тромбозов, пациенты с врождёнными аномалиями сердечно-сосудистой системы характеризуются дополнительными факторами риска. Наиболее распространённый из них – необходимость использования центрального венозного катетера и других внутрисосудистых устройств. Действительно, основным триггером тромбозов является травма сосудистой стенки. Около 90 % тромбозов ассоциировано с венозной и/или артериальной катетеризацией.

Так, при проведении зондирования полостей сердца и сосудов, широко используемом у пациентов с ВПС как для диагностических, так и для лечебных целей, доступом выбора являются бедренные сосуды. Частота венозных тромбозов, согласно опубликованным данным, варьирует от 0 до 27 %, а распространённость тромбоэмболической окклюзии бедренной артерии составляет 0,6–9,6 % [9, 10]. Факторы риска тромбозов сопряжены с малым весом и возрастом пациентов, несоответствием диаметра сосуда размеру устанавливаемого катетера, длительностью манипуляции, а также необходимостью повторных вмешательств.

Кроме того, к предрасполагающим факторам относятся недоношенность, перенесённая перинатальная асфиксия, а также гестационный сахарный диабет и наследственные нарушения системы гемостаза [11, 12]. При этом необходимо заметить, что пик тромбоэмболических событий приходится на возраст младше года с особенной клинической значимостью в отношении неонатальных пациентов [13–15].

Выполнение повторных катетеризаций, несомненно, повышает риск развития внутрисосудистого тромбоза в системе верхней и нижней полой вены. Недавним систематическим обзором было показано, что среднее время наступления тромбоэмболических событий составляет 9 дней. При этом кардио-торакальные вмешательства сопровождались самой высокой частотой тромбоэмболизма (0,72 % в популяции). Летальность в группе больных с тромбоэмболическими событиями была значительно выше – 1,2 % vs 0,2 % [16]. К другим

Таблица 1

Возраст-зависимые особенности системы гемостаза по M.D. Williams et al. с изменениями [6]

Table 1

Age-dependent features of the hemostasis system by M.D. Williams et al. with changes [6]

Показатель	1-й день	5-й день	30 дней	90 дней	180 дней	Взрослые
Факторы коагуляции						
FG, г/л	2,83 ± 0,58	3,12 ± 0,75	2,7 ± 0,54	2,43 ± 0,68	2,51 ± 0,68	2,78 ± 0,61
II, Ед./мл	0,48 ± 0,11	0,63 ± 0,15	0,68 ± 0,17	0,75 ± 0,15	0,88 ± 0,14	1,08 ± 0,19
V, Ед./мл	0,72 ± 0,18	0,95 ± 0,25	0,98 ± 0,18	0,90 ± 0,21	0,91 ± 0,18	1,06 ± 0,22
VII, Ед./мл	0,66 ± 0,19	0,89 ± 0,27	0,90 ± 0,24	0,91 ± 0,26	0,87 ± 0,20	1,05 ± 0,19
VIII, Ед./мл	1,00 ± 0,39	0,88 ± 0,33	0,91 ± 0,33	0,79 ± 0,23	0,73 ± 0,18	0,99 ± 0,25
VW, Ед./мл	1,53 ± 0,67	1,40 ± 0,57	1,28 ± 0,59	1,18 ± 0,44	1,07 ± 0,45	0,92 ± 0,33
IX, Ед./мл	0,53 ± 0,19	0,53 ± 0,19	0,51 ± 0,15	0,67 ± 0,23	0,86 ± 0,25	1,09 ± 0,27
X, Ед./мл	0,40 ± 0,14	0,49 ± 0,15	0,59 ± 0,14	0,71 ± 0,18	0,78 ± 0,20	1,06 ± 0,23
XI, Ед./мл	0,38 ± 0,14	0,55 ± 0,16	0,53 ± 0,13	0,69 ± 0,14	0,86 ± 0,24	0,97 ± 0,15
XII, Ед./мл	0,53 ± 0,20	0,47 ± 0,18	0,49 ± 0,16	0,67 ± 0,21	0,77 ± 0,19	1,08 ± 0,28
PK, Ед./мл	0,37 ± 0,16	0,48 ± 0,14	0,57 ± 0,17	0,73 ± 0,16	0,86 ± 0,15	1,12 ± 0,25
HMWK, Ед./мл	0,54 ± 0,24	0,74 ± 0,28	0,77 ± 0,22	0,82 ± 0,32	0,82 ± 0,23	0,92 ± 0,22
XIIIa, Ед./мл	0,79 ± 0,26	0,94 ± 0,25	0,93 ± 0,27	1,04 ± 0,34	1,04 ± 0,29	1,05 ± 0,25
XIIIb, Ед./мл	0,76 ± 0,23	1,06 ± 0,37	1,11 ± 0,35	1,16 ± 0,34	1,10 ± 0,30	0,97 ± 0,20
Физиологические коагулянты						
AT, г/л	0,63 ± 0,12	0,67 ± 0,13	0,78 ± 0,15	0,97 ± 0,12	1,04 ± 0,10	1,05 ± 0,13
α2-MG, г/л	1,39 ± 0,22	1,48 ± 0,25	1,50 ± 0,22	1,76 ± 0,25	1,91 ± 0,21	0,86 ± 0,17
α1-AT, г/л	0,93 ± 0,22	0,89 ± 0,20	0,62 ± 0,13	0,72 ± 0,15	0,77 ± 0,15	0,93 ± 0,19
Protein C	0,35 ± 0,09	0,42 ± 0,11	0,43 ± 0,11	0,54 ± 0,13	0,59 ± 0,11	0,96 ± 0,16
Protein S	0,36 ± 0,12	0,50 ± 0,14	0,63 ± 0,15	0,86 ± 0,16	0,87 ± 0,16	0,92 ± 0,16
Фибринолитическая система						
PG, Ед./мл	1,95 (1,25–2,65)	2,17 (1,41–2,93)	1,98 (1,26–2,70)	2,48 (1,74–3,22)	3,01 (2,21–3,81)	3,36 (2,48–4,24)
α2-AP, Ед./мл	0,85 (0,55–1,55)	1,0 (0,70–1,30)	1,0 (0,76–1,40)	1,08 (0,76–1,40)	1,11 (0,83–1,39)	1,02 (0,63–1,3)
tPA, нг/мл	9,6 (5,0–18,9)	5,6 (4,0–10,0)	4,1 (1,0–6,0)	2,1 (1,0–5,0)	2,8 (1,0–6,0)	4,9 (1,4–8,4)
PAI, Ед./мл	6,4 (2,0–15,1)	2,3 (0,0–8,1)	3,4 (0,0–8,8)	7,2 (1,0–15,3)	8,1 (6,0–13,0)	3,6 (0,0–11,0)

Примечание. FG – фибриноген; VW – фактор фон Виллебранда; PK – прекалликреин; HMWK – высокомолекулярный кининоген (high molecular weight kininogen); AT – антитромбин; α2-MG – α2-макроглобулин; α1-AT – α1-антитромбин; PG – плазминоген; α2-AP – α2-антиплазмин; PAI – ингибитор активатора плазминогена; tPA – тканевой активатор плазминогена.

факторам риска относят высокий функциональный класс по ASA (≥ 3), периоперационный сепсис, длительность респираторной поддержки, парентеральное питание, терапию стероидами, периоперационную трансфузионную терапию, гематологические нарушения, длительность хирургического вмешательства и возраст. Сниженный ответ на профилактическое назначение аспирина также рассматривается как независимый предиктор венозного тромбоза [17, 18].

Врождённые сердечные аномалии могут также сопровождаться тромбоцитопенией, которая зачастую носит многофакторный характер. Прежде всего, тромбоцитопения в популяции таких пациентов обусловлена хронической гипоксемией, подавляющей продукцию тромбоцитов, а также повышенной их деструкцией в условиях физиологии системно-лёгочного анастомоза и прочих паллиаций [19]. Есть сообщения о тромбоцитарных нарушениях при ВПС, сопровождающихся систолической дисфункцией [20]. И, наконец, некоторые врождённые пороки сердца могут сочетаться с другими генетическими нарушениями, ассоциированными

с тромбоцитарными аномалиями. Так, например, пациенты с синдромом Нунан, делецией 22q11.2 (синдром Ди Джорджи), и делецией 11q24.1 (синдром Якобсена) имеют как количественные, так и качественные тромбоцитарные нарушения, что в значительной степени повышает риски кровотечения [21, 22].

УНИВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ ВПС И ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЗА

Среди пациентов с физиологией единственного желудочка выделяют дополнительные факторы риска тромбоэмболических осложнений, к которым относят исходную сниженную контрактильность, длительность искусственного кровообращения, сниженный уровень антитромбина, а также повышенный уровень тканевого активатора плазминогена (tPA) [17]. Более того, возраст-ассоциированные особенности системы гемостаза, равно как и нарушенный гемодинамический профиль у пациентов высокого риска, особенно после унiventрикулярных паллиаций, могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику антитромботических препаратов,

что предполагает особый подход к режиму дозирования этих средств [23–25].

Системно-лёгочный анастомоз (шунт Блэлока – Тауссига) – одна из наиболее распространённых операций у новорождённых с физиологией единственного желудочка, цель которой увеличить лёгочный кровоток. В то же время в зоне анастомоза формируются участки со сниженным/турбулентным кровотоком что в результате повышает риск развития тромбоза. Необходимо заметить, что полная обструкция шунта приводит к значительному снижению лёгочного кровотока и предполагает экстренную ревизию и тромбэктомии. Частота тромботической окклюзии шунта варьирует от 1 до 17 %. Основные факторы риска включают малый размер шунта, возраст младше 14 суток, а также выполнение анастомоза в условиях искусственного кровообращения [26, 27]. Функционирование модифицированного шунта Блэлока – Тауссига может приводить к снижению диастолического давления, что способствует диастолическому обкрадыванию коронарного кровотока. Другим источником лёгочного кровотока может быть шунт Сано, предложенный как альтернатива модифицированного шунта Блэлока – Тауссига в 2003 г. В недавнем систематическом обзоре (2016) сообщалось о более высоком риске тромботических осложнений при шунте Сано в сравнении с модифицированным шунтом Блэлока – Тауссига и гибридными операциями. Ведение пациентов с шунтом Сано сопряжено с более лёгким управлением и лучшими отдалёнными результатами [28, 29]. Безусловно, недостаток стандартов стратегии тромбопрофилактики вследствие слабой доказательной базы делает трудным ведение данных пациентов.

Вторым этапом в череде паллиативных вмешательств среди пациентов с физиологией единственного желудочка является двунаправленный анастомоз Глена. Это анастомоз между верхней поллой веной и правой лёгочной артерией. Тромбоэмболические осложнения у этой категории больных чреваты повышением лёгочно-сосудистого сопротивления, что делает невозможным выполнение дальнейших реконструктивных вмешательств. Тромбоэмболические осложнения после операции Глена не частые [30]. Однако некоторыми исследователями сообщалось об относительно высокой распространённости таких осложнений от 0 до 12,5 % [31].

Заключительным этапом гемодинамической коррекции у пациентов с физиологией единственного желудочка является операция Фонтена. Цель этой операции – направить кровь из нижней поллой вены в лёгочную артерию. Операция Фонтена претерпела множество модификаций, хотя анастомоз между нижней поллой веной и лёгочной артерией остался неизменен. Пациенты, подвергнутые процедуре Фонтена, также находятся в зоне высокого риска тромбоэмболических событий, частота которых варьирует от 3 до 20 % с летальностью до 38 %. К факторам риска относят пассивный кровоток, хроническую венозную гипертензию и суправентрикулярные нарушения ритма сердца. Тромбоэмболические осложнения после операции Фонтена связаны с тромбозом кондуита, что может приводить к локальной обструкции или эмболии лёгочной артерии через фенестрацию. Более того, тромбы могут быть причиной эмболии системного кровотока, приводящей к инсульту и прочим ишемическим осложнениям [32, 33]. Для пациентов, подвергнутых

операции Фонтена, характерен повышенный уровень фактора VIII в ответ на повышенное печёночное и системное венозное давление, что, несомненно, способствует повышенному риску венозного тромбоза [19]. Другим потенциальным фактором риска тромботических осложнений у пациентов с физиологией Фонтена являются активированные вследствие эндотелиальной дисфункции и турбулентного кровотока тромбоциты [34].

АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Группа антифибринолитических средств (апротинин, транексамовая кислота, ε-аминокапроновая кислота), рутинно назначаемых перед началом искусственного кровообращения, снижает риск кровотечений посредством подавления конверсии плазминогена. При этом необходимо отметить, что использование антифибринолитических средств сопряжено с большим количеством побочных эффектов. Так, наиболее эффективный антифибринолитический препарат апротинин характеризуется наибольшим количеством осложнений и повышенной летальностью. Некоторыми исследователями установлено, что использование апротинина в популяции взрослых кардиохирургических пациентов было ассоциировано с повышенным риском инфаркта миокарда, инсульта, почечной недостаточности и смертности по сравнению с другими антифибринолитиками [35, 36]. Несколькими ретроспективными исследованиями, оценивающими распространённость послеоперационной почечной недостаточности и смертности у новорождённых и детей, не было продемонстрировано достоверного повышения летальности или почечной дисфункции среди пациентов, подвергнутых кардиохирургической коррекции [37].

Согласно недавнему систематическому обзору D. Taroni et al. (2019) есть указания, что использование транексамовой кислоты сопровождалось регистрацией судорожной активности, что может являться ограничением её использования у детей в режиме высоких доз [38]. Применение ε-аминокапроновой кислоты (ε-AKK) сопровождается наименьшим числом побочных эффектов [39, 40]. Согласно опубликованным данным, оптимальная доза транексамовой кислоты может варьировать между 10–100 мг/кг с нагрузочной дозой 10–100 мг/кг [41]. Для пациентов с почечной дисфункцией рекомендованы более низкие дозы [42]. Так, по данным фармакокинетического исследования M.C. Wesley et al., для поддержания концентрации 60 мкг/мл для новорождённых и младенцев использовалась нагрузочная доза 50 мг/кг с последующей инфузией 7 мг/кг/ч, а для детей старше 12 месяцев нагрузочная доза составляла 13 мг/кг с последующей инфузией 5,5 мг/кг/ч [43].

Фармакокинетика другого фибринолитического препарата ε-AKK была оценена M.P. Eaton et al. Авторами рекомендовано использование нагрузочной дозы 40 мг/кг с последующей инфузией 30 мг/кг/ч [44].

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Пациенты с врождёнными пороками сердца находятся в зоне высокого риска развития тромбоза и тромбоэмболических осложнений. Среди мер по профилактике осложнений оправданным считается использование ультразвуковой навигации при обеспечении сосудистого до-

ступа [45]. Чрезвычайно важным условием является соответствие размера катетера диаметру сосуда. Несомненно, замедленный кровоток с зонами застоя в значительной мере повышают риск развития тромбоза. И наиболее важным аспектом является своевременное удаление неиспользуемых катетеров и линий мониторинга [14].

С целью первичной профилактики назначаются различные антитромботические средства, включающие низкомолекулярные гепарины, антагонисты витамина К, антитромбоцитарные препараты. Как правило, режим дозирования для этих препаратов заимствован из взрослых рекомендаций, либо подбирается эмпирически [15, 23, 46]. При этом использование антитромботических средств в популяции пациентов раннего детского и неонатального возраста сопровождается большим количеством особенностей. Высокая распространенность сопутствующих коагуляционных нарушений, равно как и различия в фармакокинетике антитромботических средств, влияют на клиническую эффективность антитромботических препаратов среди детей с ВПС [47]. Более того, отсутствие соответствующих детских лекарственных форм, как например антагонистов витамина К и низкомолекулярных гепаринов, представляет собой сложности в определении корректного дозирования этих препаратов.

АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Аспирин является наиболее широко используемым антитромбоцитарным препаратом, назначаемым в качестве длительной терапии пациентам после наложения системно-лёгочного анастомоза. Кроме того, аспирин может рассматриваться как препарат первичной профилактики у пациентов после операции Фонтена [23]. Дозы назначаемого аспирина экстраполированы из взрослых рекомендаций и составляют обычно 1–5 мг/кг ежедневно; длительность терапии также варьирует. В ряде случаев, когда установлена непереносимость, либо резистентность к аспирину предполагается проведение детального анализа коагуляционного профиля и коррекции терапии [48, 49]. На сегодняшний день доступные методы оценки реактивности тромбоцитов (Multiplate®, VerifyNow®) позволяют установить адекватный ответ на назначаемый антитромбоцитарный препарат и определить соответствующий режим дозирования среди пациентов детского возраста с высоким риском развития тромбоза [18].

Согласно недавнему плацебо-контролируемому исследованию, клопидогрел, всё чаще и чаще используемый в педиатрической популяции, не продемонстрировал клинической эффективности в отношении снижения как шунт-ассоциированной, так и общей летальности среди пациентов высокого риска с ВПС [50, 51].

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

К антикоагулянтам, наиболее часто используемым у пациентов, подвергнутых кардиохирургической коррекции, относятся нефракционированный гепарин и антагонисты витамина К. Нефракционированный гепарин остаётся антикоагулянтом выбора в силу его эффективности, скорости наступления эффекта, возможности простой инактивации и низкой стоимости. Нефракционированный гепарин оказывает прямое антикоагулянтное действие, связываясь с антитромбином, тем самым вызы-

вая подавление генерации тромбина и других сериновых протеаз (Ха и XIa) более чем в 100 раз [52].

Гепарин, как правило, рассматривается как препарат выбора при первичной тромбопрофилактике, особенно в случаях периперационного ведения пациентов с системно-лёгочными анастомозами и повышенным риском развития тромбоза. В таких случаях оправдана комбинация системной гепаринизации и антитромбоцитарной терапии. Если необходима длительная антикоагулянтная терапия, нефракционированный гепарин может быть заменён на низкомолекулярные гепарины (НМГ) [53]. НМГ всё чаще используются в качестве стартовой терапии острого тромбоза в силу сниженной потребности в мониторинге, отсутствия взаимодействия с другими препаратами и низкой частоты гепарин-индуцированной тромбоцитопении [54]. Низкомолекулярные гепарины преимущественно вводятся подкожно дважды в сутки. Согласно современным рекомендациям, стартовая доза эноксапарина для детей составляет 1 мг/кг и 1,5 мг/кг для младенцев младше 2 месяцев [53].

Использование антагонистов витамина К у детей также сопряжено с рядом особенностей, связанных с необходимостью мониторинга на стадии подбора дозы, равно как и с отсутствием соответствующих лекарственных форм. Варфарин может быть использован в качестве стартовой терапии для пациентов после операции Фонтена с продолжительностью терапии от 3 до 12 месяцев. При наличии факторов риска развития тромбоза терапия может быть продолжена на более длительный срок. Режим дозирования экстраполирован из взрослых рекомендаций. Стартовая нагрузочная доза составляет 0,2 мг/кг с целевыми значениями МНО 2,0–3,0 [53].

Прямые оральные антикоагулянты пока не одобрены для клинического применения у детей, однако опубликованные результаты исследований демонстрируют клиническую эффективность этих препаратов [55–57].

Использование имплантируемых устройств, как краткосрочных (ЭКМО), так и долгосрочных (HeartMate™, HVAD™, EXCOR™), стало неотъемлемой частью терапии критических пациентов. Число выполненных ЭКМО неуклонно растёт год от года. Около 50 % детей, терапия которых сопровождалась использованием механической поддержки, были выписаны из клиники [58]. И если принципы антикоагулянтной стратегии при использовании экстракорпоральной механической поддержки для взрослых сформулированы в рекомендациях EuroELSO, то в отношении пациентов неонатального и раннего детского возраста принятых подходов не существует. Как правило, большинством центров используются протоколы, экстраполированные из взрослых рекомендаций. И, конечно же, поддерживающая терапия у неонатальных пациентов с ЭКМО-поддержкой требует детального анализа как с точки зрения возраст-специфических особенностей системы гемостаза, так и в отношении дальнейшего мониторинга [59]. Управление системой гемостаза у новорождённых с механической поддержкой требует постоянного мониторинга про- и антитромботических факторов. Рутинная антитромботическая терапия во время механической поддержки предполагает использование нефракционированного гепарина, доза которого может варьировать.

Прямые ингибиторы тромбина также используются при неонатальном ЭКМО. Прямые ингибиторы тромбина

(бивалирудин, аргатробан и лепаирудин) являются АТ III независимыми антикоагулянтами и подавляют как свободный, так и связанный тромбин. Однако клиническое использование прямых ингибиторов тромбина у детей ограничивается лишь в случаях установленной аллергии к нефракционированному гепарину, гепарин-индуцированной тромбоцитопении и гепарино-резистентности [60]. В доступной литературе сообщается лишь о единичных случаях использования прямых ингибиторов тромбина. Согласно недавнему систематическому обзору, скорость инфузии бивалирудина варьировала от 0,05 до 0,15 мг/кг/ч без нагрузочной дозы или с минимальным болюсом 0,5 мг/кг [61]. Подходы к мониторингу также разнятся (от целевых 1,5–2 нормы АЧТВ, до АВС 180–220 с или ТЭГ).

Несмотря на проводимую системную гепаринизацию и прочие меры, формирование кровяных сгустков в различных участках контура регистрируется у 40 % неонатальных пациентов [62]. Помимо тромбоза, кровотечение является частым и грозным осложнением среди неонатальных пациентов с ЭКМО-поддержкой [58]. Поэтому оправдана вспомогательная терапия, направленная на контроль кровотечения (апротинин, транексамовая кислота, ϵ -АКК, рекомбинантный фактор VIIa) и/или коагуляции (антитромбоцитарные препараты: аспирин; антикоагулянты: варфарин).

Ежедневная детальная оценка активности АТ III, D-димеров, количества тромбоцитов, уровня продуктов деградации фибриногена должна быть частью любого локального протокола. Вопрос методов альтернативного мониторинга по-прежнему дискуссионен. Помимо рутинного определения активированного времени свёртывания (АВС), используются все доступные методы диагностики (ПВ, АЧТВ, анти-Ха активность, TEG/ROTEM) [63].

Согласно рекомендательному протоколу Extracorporeal Life Support Organization Anticoagulation Management Expert Consensus, используется нефракционированный гепарин в виде болюса от 50 до 100 Ед./кг с последующей постоянной инфузией 7,5–20 Ед./кг/ч для достижения целевых значений АВС 180–220 с. Оправданность использования исходного болюса гепарина остаётся предметом дискуссии.

Имплантируемые вспомогательные устройства у детей используются как мост к трансплантации, восстановлению миокардиальной производительности. Антитромботическая терапия при реализации длительной экстракорпоральной поддержки экстраполирована из взрослых рекомендаций и предполагает использование терапии антагонистами витамина К вместе и без антитромбоцитарных средств, согласно протоколу Edmonton [64] или его модифицированной версии Stanford [65, 66], отличающихся возрастом назначения терапии антагонистами витамина К и использования стероидов при повышенном уровне фибриногена.

Антагонисты витамина К являются стандартным протоколом антикоагулянтной терапии. Нефракционированный гепарин может быть рекомендован как мост к терапии антагонистами витамина К после имплантации вспомогательных устройств [67].

Периоперационное использование антитромботических средств предполагает строгое следование показаниям и противопоказаниям их применения с учётом возраст-ассоциированного дозирования и исходных параметров тестов системы гемостаза.

Недостаток доказательной базы и клинических рекомендаций, адаптированных к кардиохирургии в педиатрической популяции, создаёт некоторые сложности в реализации антитромботической терапии. Таблица 2 обобщает данные об использовании антитромботических средств при различных кардиохирургических сценариях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка клинического статуса и лабораторных данных в педиатрической популяции кардиохирургического профиля должна быть основана на возраст-ассоциированных нормативах. В отсутствие убедительной доказательной базы и строгих рекомендательных протоколов периоперационное управление системой гемостаза представляется значимой мультидисциплинарной проблемой. И потому лишь тесное взаимодействие гематологов, кардиологов, анестезиологов, кардиохирургов и генетиков позволит достичь деликатного баланса между рисками кровотечения и тромбоза у педиатрических и неонатальных пациентов.

Антитромботическая терапия у педиатрических и неонатальных кардиохирургических пациентов

Таблица 2

Table 2

Antithrombotic therapy in pediatric and neonatal cardiosurgical patients

Операция/диагноз	Препарат/режим дозирования	Комментарии	Мониторинг	Ссылки
мВТ шунт	Гепарин, 7–10 Ед./кг/ч интраоперационно	Последующая терапия НМГ/аспирин 1–5 мг/кг	АЧТВ (50–70 с), анти-Ха (0,3–0,7 Ед./мл)	[4, 26]
Операция Норвуда (мВТ/Сано)	Гепарин, 7–10 Ед./кг/ч со 2-го послеоперационного дня	Последующая терапия НМГ/аспирин 1–5 мг/кг	АЧТВ (50–70 с), анти-Ха (0,3–0,7 Ед./мл)	[68]
Первичная лёгочная гипертензия	Варфарин, 0,2 мг/кг ежедневно	Снижение ЛСС, контроль пролиферативных процессов	МНО (1,7–2,5)	[69, 70]
ДКМП	Варфарин, 0,2 мг/кг ежедневно	Длительное наблюдение; ЭХО-контроль тромбов в полостях сердца	МНО (2,0–3,0)	[71, 72]
Био/механический протез	Варфарин, 0,2 мг/кг ежедневно, длительно	Допускается стартовая терапия НФГ и антиагрегантами	МНО (2,0–3,0)	[4, 73, 74]
Неонатальный тромбоз почечных артерий	Гепарин, 7–10 Ед./кг/ч НМГ	Эноксапарин может вводиться в/в; в случае неэффективности – тромболизис	АЧТВ; анти-Ха;	[75]

Примечание. мВТ шунт – модифицированный шунт Блэлока – Таусига; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; НМГ – низкомолекулярный гепарин; ЛСС – лёгочно-сосудистое сопротивление; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; НФГ – нефракционированный гепарин; МНО – Международное нормализованное отношение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy M-K, Li N, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: Updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 2019; 48(2): 455-463. doi: 10.1093/ije/dyz009
2. Gilboa SM, Devine OJ, Kucik JE, Oster ME, Riehle-Colarusso T, Nembhard WN, et al. Congenital heart defects in the United States: Estimating the magnitude of the affected population in 2010. *Circulation*. 2016; 134(2): 101-109. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019307
3. Карахалис Н.Б., Ефимочкин Г.А., Шадрин А.К., Синьков С.В. Антитромботическая терапия у детей. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 63(1): 46-53. doi: 10.18821/0201-7563-2018-63-1-46-55
4. Young G, Male C, van Ommen CH. Anticoagulation in children: Making the most of little patients and little evidence. *Blood Cells Mol Dis*. 2017; 67: 48-53. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.05.003
5. Romantsik O, Bruschetti M, Zappettini S, Ramenghi LA, Calevo MG. Heparin for the treatment of thrombosis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11(11): CD012185. doi: 10.1002/14651858.CD012185.pub2
6. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BES. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol*. 2002; 119(2): 295-309. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03674.x
7. Chin VM, Holland M-LL, Parker MM, Holtby HM, O'Leary JD. Antithrombin activity and heparin response in neonates and infants undergoing congenital cardiac surgery: A retrospective cohort study. *Can J Anaesth*. 2016; 63(1): 38-45. doi: 10.1007/s12630-015-0500-2
8. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. *Int J Lab Hem*. 2016; 38(1): 66-77. doi: 10.1111/ijlh.12531
9. Glatz AC, Keashen R, Chang J, Balsama L-A, Dori Y, Gillespie MJ, et al. Outcomes using a clinical practice pathway for the management of pulse loss following pediatric cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015; 85(1): 111-117. doi: 10.1002/ccd.25686
10. Alexander J, Yohannan T, Abutineh I, Agrawal V, Lloyd H, Zurakowski D, et al. Ultrasound-guided femoral arterial access in pediatric cardiac catheterizations: A prospective evaluation of the prevalence, risk factors, and mechanism for acute loss of arterial pulse. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016; 88(7): 1098-1107. doi: 10.1002/ccd.26702
11. Bacciedoni V, Attie M, Donato H, Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Thrombosis in newborn infants. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(2): 159-166. doi: 10.5546/aap.2016.eng.159
12. Silvey M, Brandão LR. Risk factors, prophylaxis, and treatment of venous thromboembolism in congenital heart disease patients. *Front Pediatr*. 2017; 19(5): 146. doi: 10.3389/fped.2017.00146
13. Biss TT. Venous thromboembolism in children: is it preventable? *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42(6): 603-611. doi: 10.1055/s-0036-1581100
14. Haley KM. Neonatal venous thromboembolism. *Front Pediatr*. 2017; 5: 136. doi: 10.3389/fped.2017.00136
15. Карахалис Н.Б., Каде А.Х., Братова А.В. Возраст-зависимые изменения параметров системы гемостаза у пациентов педиатрической популяции кардиохирургического профиля. *Инновационная Медицина Кубани*. 2020; 17(1): 23-29. doi: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-23-29
16. Sherrod BA, McCluggage SG, Mortellaro VE, Aban IB, Rocque BG. Venous thromboembolism following inpatient pediatric surgery: Analysis of 153,220 patients. *J Pediatr Surg*. 2019; 54(4): 631-639. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.09.017
17. Hehir DA, Easley RB, Byrnes J. Noncardiac challenges in the cardiac ICU: Feeding, growth, and gastrointestinal complications, anticoagulation, and analgesia. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2016; 7(2): 199-209. doi: 10.1177/2150135115615847
18. Emami S, Trainor R, Zurakowski D, Baird CW, Fynn-Thompson FE, Pigula FA, et al. Aspirin unresponsiveness predicts thrombosis in high-risk pediatric patients after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148(3): 810-814. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.06.016
19. Callegari A, Christmann M, Albisetti M, Kretschmar O, Quandt D. Single ventricle physiology patients and coagulation abnormalities: Is there a relationship with hemodynamic data and postoperative course? A pilot study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019; 25: 1-8. doi: 10.1177/1076029619888695
20. Bailly D, Boskovic L, Zubair M, Rogers VJ, Lantz G, Armsby L, et al. Congenital cardiac lesions involving systolic flow abnormalities are associated with platelet dysfunction in children. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98(4): 1419-1424. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2014.05.035
21. Loeffelbein F, Funk D, Nakamura L, Zieger B, Grohmann J, Siepe M, et al. Shear-stress induced acquired von Willebrand syndrome in children with congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014; 19: 926-932. doi: 10.1093/icvts/ivu.305
22. Romlin B, Söderlund F, Wåhländer H, Nilsson B, Baghaei F, Jeppsson A. Platelet count and function in paediatric cardiac surgery: A prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2014; 113(5): 847-854. doi: 10.1093/bja/aeu194
23. Attard C, Huang J, Monagle P, Ignjatovic V. Pathophysiology of thrombosis and anticoagulation post Fontan surgery. *Thromb Res*. 2018; 172: 204-213. doi: 10.1016/j.thromres.2018.04.011
24. Bhatt MD, Paes BA, Chan AK. How to use unfractionated heparin to treat neonatal thrombosis in clinical practice. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016; 27(6): 605-614. doi: 10.1097/MBC.0000000000000469
25. Massicotte MP, Bauman M. Developmental hemostasis and ventricular assist devices: A troubled relationship. *Prog Pediatr Cardiol*. 2017; 47: 14-20. doi: 10.1016/j.pppedcard.2017.08.006
26. Sasikumar N, Hermuzi A, Fan CS, Lee K-J, Chaturvedi R, Hickey E, et al. Outcomes of Blalock-Taussig shunts in current era: A single center experience. *Congenit Heart Dis*. 2017; 12(6): 808-814. doi: 10.1111/chd.12516
27. Bove T, Vandekerckhove K, Panzer J, De Groote K, De Wolf D, François K. Disease-specific outcome analysis of palliation with the modified Blalock-Taussig shunt. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2015; 6(1): 67-74. doi: 10.1177/2150135114558690
28. Perez ER, Riveros R. Mathematical analysis and physical profile of Blalock-Taussig shunt and Sano modification procedure in hypoplastic left heart syndrome: Review of the literature and implications for the anesthesiologist. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017; 21(2): 152-164. doi: 10.1177/1089253216687857
29. Agarwal A, Firdouse M, Brar N, Yang A, Lambiris P, Chan AK, et al. Incidence and management of thrombotic and thromboembolic complications following the Norwood procedure: A literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017; 23(8): 911-921. doi: 10.1177/1076029616679506
30. Agarwal A, Firdouse M, Brar N, Yang A, Lambiris P, Chan AK, et al. Incidence and management of thrombotic and thromboembolic complications following the superior cavopulmonary anastomosis procedure: A literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(3): 405-415. doi: 10.1177/1076029617739702
31. Manlihot C, Brandão LR, Schwartz SM, Sivarajan VB, Williams S, Collins TH, et al. Management and outcomes of patients with occlusive thrombosis after pediatric cardiac surgery. *J Pediatr*. 2016; 169: 146-153. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.046
32. Firdouse M, Agarwal A, Chan AK, Mondal T. Thrombosis and thromboembolic complications in Fontan patients: A literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014; 20(5): 484-492. doi: 10.1177/1076029613520464
33. Idorn L, Jensen AS, Juul K, Reimers JI, Johansson PI, Sørensen KE, et al. Thromboembolic complications in Fontan patients: Population-based prevalence and exploration of the etiology. *Pediatr Cardiol*. 2013; 34(2): 262-272. doi: 10.1007/s00246-012-0431-4
34. McCrindle BW, Manlihot C, Cochrane A, Roberts R, Hughes M, Szechtman B, Weintraub R, et al. Factors associated

with thrombotic complications after the Fontan procedure: A secondary analysis of a multicentre, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(3): 346-353. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1023

35. Schneeweiss S, Seeger JD, Landon J, Walker AM. Aprotinin during coronary-artery bypass grafting and risk of death. *N Engl J Med*. 2008; 358(8): 771-783. doi: 10.1056/NEJMoa0707571

36. Shaw AD, Stafford-Smith M, White WD, Phillips-Bute B, Swaminathan M, Milano C, et al. The effect of aprotinin on outcome after coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med*. 2008; 358(8): 784-793. doi: 10.1056/NEJMoa0707768

37. Pasquali SK, Li JS, He X, Jacobs ML, O'Brien SM, Hall M, et al. Comparative analysis of antifibrinolytic medications in pediatric heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 143(3): 550-557. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.06.048

38. Taroni D, Rahe C, Cybulski KA. Use of antifibrinolytics in pediatric cardiac surgery: Where are we now? *Paediatr Anaesth*. 2019; 29(5): 435-440. doi: 10.1111/pan.13533

39. Dhir A. Antifibrinolytics in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2013; 16(2): 117-125. doi: 10.4103/0971-9784-109749

40. Nouraei SM. What are the optimal dose of administration and time of drainage for topical tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery? *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 50(6): 477-478. doi: 10.5090/kjtcvs.2017.50.6.477

41. Faraoni D, Goobie SM. New insights about the use of tranexamic acid in children undergoing cardiac surgery: From pharmacokinetics to pharmacodynamics. *Anesth Analg*. 2012; 117(4): 760-762. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182a22278

42. Myles PS, Smith JA, Painter T. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med*. 2017; 376(19): 1893. doi: 10.1056/NEJMc1703369

43. Wesley MC, Pereira LM, Scharp LA, Emani SM, McGowan FX Jr., DiNardo JA. Pharmacokinetics of tranexamic acid in neonates, infants, and children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2015; 122(4): 746-758. doi: 10.1097/0000000000000570

44. Eaton MP, Alfieri GM, Sweeney DM, Angona RE, Cholley JM, Venuto C, et al. Pharmacokinetics of ε-aminocaproic acid in neonates undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2015; 122(5): 1002-1009. doi: 10.1097/ALN.0000000000000616

45. Rastogi A, Agarwal A, Goyal P, Priya V, Dhiraaj S, Halder R. Ultrasound guided internal jugular vein cannulation in infants: Comparative evaluation of novel modified short axis out of plane approach with conventional short axis of plane approach. *Indian J Anaesth*. 2018; 62(3): 208-213. doi: 10.4103/ija.IJA_676_17

46. Kutty S, Jacobs ML, Thompson WR, Danford DA. Fontan circulation of the next generation: Why it's necessary, what it might look like. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(1): e013691. doi: 10.1161/JAHA.119.013691

47. Murphy LD, Benneyworth BD, Moser EAS, Hege KM, Valentine KM, Mastropietro CW. Analysis of patient characteristics and risk factors for thrombosis after surgery for congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(12): 1146-1152. doi: 10.1097/PCC.0000000000001743

48. Mir A, Frank S, Journeycake J, Wolovitis J, Guleserian K, Heinstein L, et al. Aspirin resistance in single-ventricle physiology: Aspirin prophylaxis is not adequate to inhibit platelets in the immediate postoperative period. *Ann Thorac Surg*. 2015; 99(6): 2158-2164. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.02.026

49. Saini A, Joshi AD, Cowan KM, et al. High acetylsalicylic acid dosing in infants after modified Blalock-Taussig shunt. *Cardiol Young*. 2019; 29(3): 389-397. doi: 10.1017/S1047951118002536

50. Hanke CA, Stiller B, Nakamura L, et al. Prophylactic use of clopidogrel in paediatric cardiac patients. *Klin Padiatr*. 2012; 224(3): 166-169. doi: 10.1055/s-0032-1306345

51. Wessel D, Berger F, Li J, Dähnert I, Rakhit A, Fontecave S, et al. Clopidogrel in infants with systemic-to-pulmonary shunts. *N Engl J Med*. 2013; 368(25): 2377-2384. doi: 10.1056/NEJMoa1114588

52. Lander H, Zammert M, FitzGerald D. Anticoagulation management during cross-clamping and bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016; 30(3): 359-370. doi: 10.1016/j.bpa.2016.07.002

53. Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: Practical use of anticoagulants in children. *Hematol Educ Program*. 2018; 2018(1): 399-404. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.399

54. Klaassen ILM, Sol JJ, Suijker MH, Fijnvandraat K, van de Wetering MD, van Ommen CH. Are Low-Molecular-Weight-Heparins safe and effective in children? A systematic review. *Blood Rev*. 2019; 33: 33-42. doi: 10.1016/j.blre.2018.06.003

55. Radulescu VC. Anticoagulation therapy in children. *Semin Thromb Hemost*. 2017; 43(8): 877-885. doi: 10.1055/s-0036-1598004

56. Payne RM, Burns KM, Glatz AC, Li D, Li X, Monagle P, et al. A multi-national trial of a direct oral anticoagulant in children with cardiac disease: Design and rationale of the Safety of Apixaban on Pediatric Heart disease On the prevention of Embolism (SAXOPHONE) study. *Am Heart J*. 2019; 217: 52-63. doi: 10.1016/j.ahj.2019.08.002

57. Esch JJ, Hellinger A, Friedman KG, VanderPluym CJ. Apixaban for treatment of intracardiac thrombosis in children with congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020; 30(6): ivaa041. doi: 10.1093/icvts/ivaa041

58. Paden ML, Rycus PT, Thiagarajan RR, ELSO Registry. Update and outcomes in extracorporeal life support. *Semin Perinatol*. 2014; 38(2): 65-70. doi: 10.1053/j.semperi.2013.11.002

59. Stocker CF, Horton SB. Anticoagulation strategies and difficulties in neonatal and paediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Perfusion*. 2016; 31(2): 95-102. doi: 10.1177/0267659115590626

60. Saini A, Spinella PC. Management of anticoagulation and hemostasis for pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Lab Med*. 2014; 34(3): 655-673. doi: 10.1016/j.cll.2014.06.014

61. Cashen K, Meert K, Dalton H. Anticoagulation in neonatal ECMO: An enigma despite a lot of effort! *Front Pediatr* 2019; 13(7): 366. doi: 10.3389/fped.2019.00366

62. Dalton HJ, Garcia-Filion P, Holubkov R, Moler FW, Shanley T, Heidemann S, et al. Association of bleeding and thrombosis with outcome in extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16(2): 167-174. doi: 10.1097/PCC.0000000000000317

63. Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, Raman L, Ryerson LM, Alexander P, et al. Pediatric Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J*. 2017; 63(4): 456-463. doi: 10.1097/MAT.0000000000000603

64. Fraser CD Jr., Jaquiss RDB, Rosenthal DN, Humpl T, Canter CE, Blackstone EH, et al. Prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2012; 367(6): 532-541. doi: 10.1056/NEJMoa1014164

65. Rosenthal DN, Lancaster CA, McElhinney DB, Chen S, Stein ML, Lin A, et al. Impact of a modified anti-thrombotic guideline on stroke in children supported with a pediatric ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36(11): 1250-1257. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.020

66. Steiner ME, Bomgaars LR, Massicotte MP, Berlin Heart EX-COR Pediatric VAD IDE study investigators. Antithrombotic therapy in a prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *ASAIO J*. 2016; 62(6): 719-727. doi: 10.1097/MAT.0000000000000434

67. Maltais S, Kilic A, Nathan S, Keebler M, Emani S, Ransom J, et al. Prevention of HeartMate II pump thrombosis through clinical management: The PREVENT multi-center study. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36(1): 1-12. doi: 10.1016/j.healun.2016.10.001

68. Chang YM, Huang SC, Chen SJ, Wu E-T, Wang J-K, Wu M-H. An usual cause of chylothorax after Norwood stage one reconstruction. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 57(2): 120-122. doi: 10.1055/s-2008-1038668

69. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Torbicki A, Simonneau G, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric

and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317

70. Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khaliq H, Alastalo T-P, Beerbaum P, Bonnet D, et al. Executive Summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. European Paediatric Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016; 102(2): ii86-ii100. doi: 10.1136/heartjnl-2015-309132

71. Irdem A, Baspinar O, Kervancioglu M, Kilinç M. Intracardiac thrombus in children with dilated cardiomyopathy. *Turk Kardiol Dern Ars*. 2014; 42(2): 161-167. doi: 10.5543/tkda.2014.81593

72. Chen K, Williams S, Chan AKC, Mondal TK. Thrombosis and embolism in pediatric cardiomyopathy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013; 24(3): 221-230. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835b5fd85

73. Hepponstall M, Chan A, Monagle P. Anticoagulation therapy in neonates, children and adolescents. *Blood Cells Mol Dis*. 2017; 67: 41-47. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.05.008

74. Moudgil A. Renal venous thrombosis in neonates. *Curr Pediatr Rev*. 2014; 10(2): 101-106. doi: 10.2174/157339631002140513101845

75. Bidadi B, Nageswara Rao AA, Kaur D, Khan SP, Rodriguez V. Neonatal renal vein thrombosis: Role of anticoagulation – an institutional review. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 33(1): 59-66. doi: 10.3109/08880018.2015.1132801

REFERENCES

1. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy M-K, Li N, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: Updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 2019; 48(2): 455-463. doi: 10.1093/ije/dyz009

2. Gilboa SM, Devine OJ, Kucik JE, Oster ME, Riehle-Colarusso T, Nembhard WN, et al. Congenital heart defects in the United States: Estimating the magnitude of the affected population in 2010. *Circulation*. 2016; 134(2): 101-109. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019307

3. Karakhalis NB, Efimochkin GA, Schadrin AK, Sinkov SV. Antithrombotic therapy in children. *Anesteziol Reanimatol*. 2018; 63(1): 46-55. (In Russ.). doi: 10.18821/0201-7563-2018-63-1-46-55

4. Young G, Male C, van Ommen CH. Anticoagulation in children: Making the most of little patients and little evidence. *Blood Cells Mol Dis*. 2017; 67: 48-53. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.05.003

5. Romantsik O, Bruschetti M, Zappettini S, Ramenghi LA, Calevo MG. Heparin for the treatment of thrombosis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11(11): CD012185. doi: 10.1002/14651858.CD012185.pub2

6. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BES. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol*. 2002; 119(2): 295-309. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03674.x

7. Chin VM, Holland M-LL, Parker MM, Holtby HM, O'Leary JD. Antithrombin activity and heparin response in neonates and infants undergoing congenital cardiac surgery: A retrospective cohort study. *Can J Anaesth*. 2016; 63(1): 38-45. doi: 10.1007/s12630-015-0500-2

8. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. *Int J Lab Hem*. 2016; 38(1): 66-77. doi: 10.1111/ijlh.12531

9. Glatz AC, Keashen R, Chang J, Balsama L-A, Dori Y, Gillespie MJ, et al. Outcomes using a clinical practice pathway for the management of pulse loss following pediatric cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015; 85(1): 111-117. doi: 10.1002/ccd.25686

10. Alexander J, Yohannan T, Abutineh I, Agrawal V, Lloyd H, Zurakowski D, et al. Ultrasound-guided femoral arterial access in pediatric cardiac catheterizations: A prospective evaluation of the prevalence, risk factors, and mechanism for acute loss of arterial pulse. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016; 88(7): 1098-1107. doi: 10.1002/ccd.26702

11. Bacciedoni V, Attie M, Donato H, Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Thrombosis

in newborn infants. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(2): 159-166. doi: 10.5546/aap.2016.eng.159

12. Silvey M, Brandão LR. Risk factors, prophylaxis, and treatment of venous thromboembolism in congenital heart disease patients. *Front Pediatr*. 2017; 19(5): 146. doi: 10.3389/fped.2017.00146

13. Biss TT. Venous thromboembolism in children: is it preventable? *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42(6): 603-611. doi: 10.1055/s-0036-1581100

14. Haley KM. Neonatal venous thromboembolism. *Front Pediatr*. 2017; 5: 136. doi: 10.3389/fped.2017.00136

15. Karakhalis NB, Kade AKH, Bratova AV. Age-dependent changes of coagulation system parameters in pediatric patients of cardiosurgical profile. *Innovatsionnaya Meditsina Kubani*. 2020; 17(1): 23-29. (In Russ.). doi: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-23-29

16. Sherrod BA, McClugage SG, Mortellaro VE, Aban IB, Rocque BG. Venous thromboembolism following inpatient pediatric surgery: Analysis of 153,220 patients. *J Pediatr Surg*. 2019; 54(4): 631-639. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.09.017

17. Hehir DA, Easley RB, Byrnes J. Noncardiac challenges in the cardiac ICU: Feeding, growth, and gastrointestinal complications, anticoagulation, and analgesia. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2016; 7(2): 199-209. doi: 10.1177/2150135115615847

18. Emani S, Trainor R, Zurakowski D, Baird CW, Fynn-Thompson FE, Pigula FA, et al. Aspirin unresponsiveness predicts thrombosis in high-risk pediatric patients after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148(3): 810-814. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.06.016

19. Callegari A, Christmann M, Albisetti M, Kretschmar O, Quandt D. Single ventricle physiology patients and coagulation abnormalities: Is there a relationship with hemodynamic data and postoperative course? A pilot study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019; 25: 1-8. doi: 10.1177/1076029619888695

20. Bailly D, Boskovic L, Zubair M, Rogers VJ, Lantz G, Armsby L, et al. Congenital cardiac lesions involving systolic flow abnormalities are associated with platelet dysfunction in children. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98(4): 1419-1424. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2014.05.035

21. Loeffelbein F, Funk D, Nakamura L, Zieger B, Grohmann J, Siepe M, et al. Shear-stress induced acquired von Willebrand syndrome in children with congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014; 19: 926-932. doi: 10.1093/icvts/ivu.305

22. Romlin B, Söderlund F, Wählander H, Nilsson B, Baghaei F, Jeppsson A. Platelet count and function in paediatric cardiac surgery: A prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2014; 113(5): 847-854. doi: 10.1093/bja/aeu194

23. Attard C, Huang J, Monagle P, Ignjatovic V. Pathophysiology of thrombosis and anticoagulation post Fontan surgery. *Thromb Res*. 2018; 172: 204-213. doi: 10.1016/j.thromres.2018.04.011

24. Bhatt MD, Paes BA, Chan AK. How to use unfractionated heparin to treat neonatal thrombosis in clinical practice. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016; 27(6): 605-614. doi: 10.1097/MBC.0000000000000469

25. Massicotte MP, Bauman M. Developmental hemostasis and ventricular assist devices: A troubled relationship. *Prog Pediatr Cardiol*. 2017; 47: 14-20. doi: 10.1016/j.ppedcard.2017.08.006

26. Sasikumar N, Hermuzi A, Fan CS, Lee K-J, Chaturvedi R, Hickey E, et al. Outcomes of Blalock-Taussig shunts in current era: A single center experience. *Congenit Heart Dis*. 2017; 12(6): 808-814. doi: 10.1111/chd.12516

27. Bove T, Vandekerckhove K, Panzer J, De Groote K, De Wolf D, François K. Disease-specific outcome analysis of palliation with the modified Blalock-Taussig shunt. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2015; 6(1): 67-74. doi: 10.1177/2150135114558690

28. Perez ER, Riveros R. Mathematical analysis and physical profile of Blalock-Taussig shunt and Sano modification procedure in hypoplastic left heart syndrome: Review of the literature and implications for the anesthesiologist. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017; 21(2): 152-164. doi: 10.1177/1089253216687857

29. Agarwal A, Firdouse M, Brar N, Yang A, Lambiris P, Chan AK, et al. Incidence and management of thrombotic and thromboembolic complications following the Norwood proce-

ture: A literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017; 23(8): 911-921. doi: 10.1177/1076029616679506

30. Agarwal A, Firdouse M, Brar N, Yang A, Lambiris P, Chan AK, et al. Incidence and management of thrombotic and thromboembolic complications following the superior cavopulmonary anastomosis procedure: A literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(3): 405-415. doi: 10.1177/1076029617739702

31. Manlihot C, Brandão LR, Schwartz SM, Sivarajan VB, Williams S, Collins TH, et al. Management and outcomes of patients with occlusive thrombosis after pediatric cardiac surgery. *J Pediatr*. 2016; 169: 146-153. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.046

32. Firdouse M, Agarwal A, Chan AK, Mondal T. Thrombosis and thromboembolic complications in Fontan patients: A literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014; 20(5): 484-492. doi: 10.1177/1076029613520464

33. Idorn L, Jensen AS, Juul K, Reimers JI, Johansson PI, Sørensen KE, et al. Thromboembolic complications in Fontan patients: Population-based prevalence and exploration of the etiology. *Pediatr Cardiol*. 2013; 34(2): 262-272. doi: 10.1007/s00246-012-0431-4

34. McCrindle BW, Manlihot C, Cochrane A, Roberts R, Hughes M, Szechtman B, Weintraub R, et al. Factors associated with thrombotic complications after the Fontan procedure: A secondary analysis of a multicentre, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(3): 346-353. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1023

35. Schneeweiss S, Seeger JD, Landon J, Walker AM. Aprotinin during coronary-artery bypass grafting and risk of death. *N Engl J Med*. 2008; 358(8): 771-783. doi: 10.1056/NEJMoa0707571

36. Shaw AD, Stafford-Smith M, White WD, Phillips-Bute B, Swaminathan M, Milano C, et al. The effect of aprotinin on outcome after coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med*. 2008; 358(8): 784-793. doi: 10.1056/NEJMoa0707768

37. Pasquali SK, Li JS, He X, Jacobs ML, O'Brien SM, Hall M, et al. Comparative analysis of antifibrinolytic medications in pediatric heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 143(3): 550-557. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.06.048

38. Taroni D, Rahe C, Cybulski KA. Use of antifibrinolytics in pediatric cardiac surgery: Where are we now? *Paediatr Anaesth*. 2019; 29(5): 435-440. doi: 10.1111/pan.13533

39. Dhir A. Antifibrinolytics in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2013; 16(2): 117-125. doi: 10.4103/0971-9784-109749

40. Nouraei SM. What are the optimal dose of administration and time of drainage for topical tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery? *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 50(6): 477-478. doi: 10.5090/kjtcvs.2017.50.6.477

41. Faraoni D, Goobie SM. New insights about the use of tranexamic acid in children undergoing cardiac surgery: From pharmacokinetics to pharmacodynamics. *Anesth Analg*. 2012; 117(4): 760-762. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182a22278

42. Myles PS, Smith JA, Painter T. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med*. 2017; 376(19): 1893. doi: 10.1056/NEJMc1703369

43. Wesley MC, Pereira LM, Scharp LA, Emani SM, McGowan FX Jr., DiNardo JA. Pharmacokinetics of tranexamic acid in neonates, infants, and children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2015; 122(4): 746-758. doi: 10.1097/0000000000000570

44. Eaton MP, Alfieri GM, Sweeney DM, Angona RE, Chellette JM, Venuto C, et al. Pharmacokinetics of ε-aminocaproic acid in neonates undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2015; 122(5): 1002-1009. doi: 10.1097/ALN.0000000000000616

45. Rastogi A, Agarwal A, Goyal P, Priya V, Dhiraaj S, Haldar R. Ultrasound guided internal jugular vein cannulation in infants: Comparative evaluation of novel modified short axis out of plane approach with conventional short axis of plane approach. *Indian J Anaesth*. 2018; 62(3): 208-213. doi: 10.4103/ija.IJA_676_17

46. Kutty S, Jacobs ML, Thompson WR, Danford DA. Fontan circulation of the next generation: Why it's necessary, what it might

look like. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(1): e013691. doi: 10.1161/JAHA.119.013691

47. Murphy LD, Benneyworth BD, Moser EAS, Hege KM, Valentine KM, Mastropietro CW. Analysis of patient characteristics and risk factors for thrombosis after surgery for congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(12): 1146-1152. doi: 10.1097/PCC.0000000000001743

48. Mir A, Frank S, Journeycake J, Wolovits J, Guleserian K, Heistein L, et al. Aspirin resistance in single-ventricle physiology: Aspirin prophylaxis is not adequate to inhibit platelets in the immediate postoperative period. *Ann Thorac Surg*. 2015; 99(6): 2158-2164. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.02.026

49. Saini A, Joshi AD, Cowan KM, et al. High acetylsalicylic acid dosing in infants after modified Blalock-Taussig shunt. *Cardiol Young*. 2019; 29(3): 389-397. doi: 10.1017/S1047951118002536

50. Hanke CA, Stiller B, Nakamura L, et al. Prophylactic use of clopidogrel in paediatric cardiac patients. *Klin Padiatr*. 2012; 224(3): 166-169. doi: 10.1055/s-0032-1306345

51. Wessel D, Berger F, Li J, Dähnert I, Rakhit A, Fontecave S, et al. Clopidogrel in infants with systemic-to-pulmonary shunts. *N Engl J Med*. 2013; 368(25): 2377-2384. doi: 10.1056/NEJMoa1114588

52. Lander H, Zammert M, FitzGerald D. Anticoagulation management during cross-clamping and bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016; 30(3): 359-370. doi: 10.1016/j.bpa.2016.07.002

53. Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: Practical use of anticoagulants in children. *Hematol Educ Program*. 2018; 2018(1): 399-404. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.399

54. Klaassen ILM, Sol JJ, Suijker MH, Fijnvandraat K, van de Wetering MD, van Ommen CH. Are Low-Molecular-Weight-Heparins safe and effective in children? A systematic review. *Blood Rev*. 2019; 33: 33-42. doi: 10.1016/j.blre.2018.06.003

55. Radulescu VC. Anticoagulation therapy in children. *Semin Thromb Hemost*. 2017; 43(8): 877-885. doi: 10.1055/s-0036-1598004

56. Payne RM, Burns KM, Glatz AC, Li D, Li X, Monagle P, et al. A multi-national trial of a direct oral anticoagulant in children with cardiac disease: Design and rationale of the Safety of Apixaban on Pediatric Heart disease On the prevention of Embolism (SAXOPHONE) study. *Am Heart J*. 2019; 217: 52-63. doi: 10.1016/j.ahj.2019.08.002

57. Esch JJ, Hellinger A, Friedman KG, VanderPluym CJ. Apixaban for treatment of intracardiac thrombosis in children with congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020; 30(6): ivaa041. doi: 10.1093/icvts/ivaa041

58. Paden ML, Rycus PT, Thiagarajan RR, ELSO Registry. Update and outcomes in extracorporeal life support. *Semin Perinatol*. 2014; 38(2): 65-70. doi: 10.1053/j.semperi.2013.11.002

59. Stocker CF, Horton SB. Anticoagulation strategies and difficulties in neonatal and paediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Perfusion*. 2016; 31(2): 95-102. doi: 10.1177/0267659115590626

60. Saini A, Spinella PC. Management of anticoagulation and hemostasis for pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Lab Med*. 2014; 34(3): 655-673. doi: 10.1016/j.cll.2014.06.014

61. Cashen K, Meert K, Dalton H. Anticoagulation in neonatal ECMO: An enigma despite a lot of effort! *Front Pediatr*. 2019; 13(7): 366. doi: 10.3389/fped.2019.00366

62. Dalton HJ, Garcia-Filion P, Holubkov R, Moler FW, Shanley T, Heidemann S, et al. Association of bleeding and thrombosis with outcome in extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16(2): 167-174. doi: 10.1097/PCC.0000000000000317

63. Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, Raman L, Ryerson LM, Alexander P, et al. Pediatric Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J*. 2017; 63(4): 456-463. doi: 10.1097/MAT.0000000000000603

64. Fraser CD Jr., Jaquiss RDB, Rosenthal DN, Humpl T, Canter CE, Blackstone EH, et al. Prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2012; 367(6): 532-541. doi: 10.1056/NEJMoa1014164

65. Rosenthal DN, Lancaster CA, McElhinney DB, Chen S, Stein ML, Lin A, et al. Impact of a modified anti-thrombotic guideline on stroke in children supported with a pediatric ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36(11): 1250-1257. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.020
66. Steiner ME, Bomgaars LR, Massicotte MP, Berlin Heart EX-COR Pediatric VAD IDE study investigators. Antithrombotic therapy in a prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *ASAIO J*. 2016; 62(6): 719-727. doi: 10.1097/MAT.0000000000000434
67. Maltais S, Kilic A, Nathan S, Keebler M, Emani S, Ransom J, et al. Prevention of HeartMate II pump thrombosis through clinical management: The PREVENT multi-center study. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36(1): 1-12. doi: 10.1016/j.healun.2016.10.001
68. Chang YM, Huang SC, Chen SJ, Wu E-T, Wang J-K, Wu M-H. An usual cause of chylothorax after Norwood stage one reconstruction. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 57(2): 120-122. doi: 10.1055/s-2008-1038668
69. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Torbicki A, Simonneau G, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
70. Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khaliq H, Alastalo T-P, Beerbaum P, Bonnet D, et al. Executive Summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. European Paediatric Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016; 102(2): ii86-ii100. doi: 10.1136/heartjnl-2015-309132
71. Irdem A, Baspinar O, Kervancioglu M, Kiling M. Intracardiac thrombus in children with dilated cardiomyopathy. *Turk Kardiol Dern Ars*. 2014; 42(2): 161-167. doi: 10.5543/tkda.2014.81593
72. Chen K, Williams S, Chan AKC, Mondal TK. Thrombosis and embolism in pediatric cardiomyopathy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013; 24(3): 221-230. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835bfd85
73. Hepponstall M, Chan A, Monagle P. Anticoagulation therapy in neonates, children and adolescents. *Blood Cells Mol Dis*. 2017; 67: 41-47. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.05.008
74. Moudgil A. Renal venous thrombosis in neonates. *Curr Pediatr Rev*. 2014; 10(2): 101-106. doi: 10.2174/157339631002140513101845
75. Bidadi B, Nageswara Rao AA, Kaur D, Khan SP, Rodriguez V. Neonatal renal vein thrombosis: Role of anticoagulation – an institutional review. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 33(1): 59-66. doi: 10.3109/08880018.2015.1132801

Сведения об авторах

Карахалис Николай Борисович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением реанимации и анестезиологии № 9, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», e-mail: karakhalis@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6266-4799>

Карахалис Марк Николаевич – клинический ординатор, кафедра лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mark_karakhalis@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0604-4744>

Information about the authors

Nikolay B. Karakhalis – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology Department for Advanced Training, Kuban State Medical University; Head of Anesthesiology and Resuscitation Department N 9, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital N 1, e-mail: karakhalis@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6266-4799>

Mark N. Karakhalis – Resident, Radiodiagnostics Department, Kuban State Medical University, e-mail: mark_karakhalis@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0604-4744>

Статья получена: 04.03.2021. Статья принята: 11.05.2021. Статья опубликована: 15.06.2021.
Received: 04.03.2021. Accepted: 11.05.2021. Published: 15.06.2021.