

Оценка эффективности системной гепаринопрофилактики у детей кардиохирургического профиля

Для корреспонденции:

Николай Борисович Карахалис, karakhalis@mail.ru

Поступила в редакцию 25 августа 2020 г. Исправлена 18 декабря 2020 г. Принята к печати 22 декабря 2020 г.

Цитировать:

Карахалис Н.Б. Оценка эффективности системной гепаринопрофилактики у детей кардиохирургического профиля. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2021;25(1):33-41. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2021-1-97-106>

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ORCID ID

Н.Б. Карахалис, <https://orcid.org/0000-0002-6266-4799>

© Н.Б. Карахалис, 2021

Статья открытого доступа, распространяется по лицензии [Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Н.Б. Карахалис

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация

Цель. Оценить эффективность профилактики тромботических событий, ассоциированных с использованием сосудистого доступа, в периоперационном периоде у пациентов, подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам.

Методы. В исследование включены 433 пациента детского и неонатального возраста, поступившие в отделение интенсивной терапии с января по декабрь 2018 г. Всем пациентам проводилась антитромботическая профилактика в виде системной гепаринизации.

Результаты. У 36 пациентов (8,31 %) зарегистрированы тромбозы в послеоперационном периоде. Выявленные признаки тромбоза: у 28 пациентов — венозный тромбоз, у 6 — тромбоз системно-легочного анастомоза, у 2 — артериальный тромбоз. У пациентов с зарегистрированными тромбозами летальность была выше, чем в группе без тромбозов ($p = 0,01$).

Заключение. Режим дозирования у пациентов детского и неонатального возраста должен опираться на возраст-ассоциированные нормативы антитромботических препаратов и требует интегрального подхода в оценке эффективности мер профилактической и терапевтической направленности.

Ключевые слова: антитромботическая профилактика; врожденный порок сердца; периоперационный период; тромбоз

Введение

Использование инвазивного мониторинга, различных доставляющих вспомогательных и внутрисосудистых устройств стало неотъемлемой частью современной сердечно-сосудистой хирургии пациентов детского и неонатального возраста. Система гемостаза этой возрастной группы характеризуется функциональной незрелостью, что предполагает реализацию интегрального подхода в выборе антитромботической терапии, основанной на возраст-специфических нормативах [1; 2].

Кардиохирургический пациент уникален, поскольку предполагает управляемую антикоагуляцию во время искусственного кровообращения и (в силу необходимости антитромботической терапии) на протяжении всего периоперационного периода, что требует детального мониторинга, подбора адекватных доз антитромботических средств.

Основным триггером формирования тромбозов, частота которых варьирует от 1,7 до 81 %, является травма сосудистой стенки [3–5]. Подавляющее большинство сосудистых тромбозов связано именно с катетеризацией

вен и артерий [6; 7]. При этом распространенность венозного тромбоза в общей популяции среди детей составляет от 0,7 до 4,9 случая на 100 000 человек [8]. К другим факторам относятся недоношенность, перенесенная перинатальная асфиксия, а также гестационный диабет и наследственные нарушения [9]. Сосудистый тромбоз может приводить к каскаду осложнений, связанных как с функциональным статусом сосудистого доступа, так и риском инфекционных осложнений. Кроме того, тромботические события в малом круге могут приводить к неблагоприятному, часто необратимому повышению легочно-сосудистого сопротивления, при котором выполнение реконструктивных вмешательств невозможно. Эмболии в большом круге кровообращения разных локализаций приводят к развитию ишемических нарушений в мозге и других зонах.

Наиболее оправданным способом профилактики тромботических осложнений является системная гепаринизация с использованием нефракционированного гепарина: по мнению S.-J.N. Опуеата и соавт., постоянная инфузия гепарина 0,5 ед./кг/ч снижает риск тромботических событий в популяции новорожденных [10]. Использование гепарина в промывочных растворах, по мнению С.К. Park и соавт., способствует продлению функциональности используемых катетеров [11]. S. Emani и соавт. отдают предпочтение линейному введению гепарина в дозе 10 ед./кг/ч без использования лабораторного контроля подтверждения эффективности гепаринизации [12]. Вопрос выбора дозы вводимого гепарина остается открытым. Выявление как оптимальной дозы, так и вероятных факторов риска способствует повышению безопасности ведения рассматриваемой когорты больных.

Цель — оценка эффективности профилактики тромботических событий в периоперационном периоде, ассоциированных с использованием сосудистого доступа у пациентов, подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам.

Методы

Дизайн исследования и забор проб крови

В исследование включены 433 пациента детского и неонатального возраста, поступившие в отделение интенсивной терапии с января по декабрь 2018 г. С учетом того, что исследование носило описательный характер, разрешения локального этического комитета не требовалось. Для проведения всех манипуляций и

исследований было получено письменное информированное согласие у родителей или официальных представителей пациентов. У больных не отмечалось проявлений острых респираторных заболеваний и прочих инфекций, в анамнезе отсутствовали кровотечения или тромботические события и / или антитромботическая терапия.

В соответствии с установленными требованиями и протоколом показаниями для выполнения анализов были скрининг перед плановым хирургическим вмешательством, а также контроль антитромботической профилактики на 3-й, 7-й и 14-й послеоперационные дни.

Все включенные в исследование пациенты были разделены на две группы по критерию наличия или отсутствия тромботических событий: пациенты с тромбозами ($n = 36$) и без тромбозов ($n = 397$) (табл. 1).

Катетеризация магистральных сосудов выполнялась в условиях ультразвуковой навигации (Philips CX50). У всех пациентов неонатального возраста и маловесных младенцев отдавалось предпочтение бедренным сосудам. Для венозной катетеризации использовались катетеры Certofix Paed S508 Trio (B. Braun Medical Ltd, Германия) и Certofix Paed S513 Trio (B. Braun Medical Ltd, Германия); для новорожденных пациентов весом ≤ 3 кг применялись катетеры меньшего диаметра Certofix Paed S408 Duo (B. Braun Medical Ltd, Германия). Для обеспечения артериального доступа использовались Arteriofix 22G (B. Braun Medical Ltd, Германия) или Certofix Paed Mono V110 22G (B. Braun Medical Ltd, Германия). В ряде случаев с целью мониторинга давления в левом предсердии и легочной артерии интраоперационно устанавливались линии мониторинга Medtronic DLP 3 Fr. Длительность использования катетеров определялась клиническим статусом пациентов, необходимостью инотропных и вазоактивных препаратов, парентерального питания, инфузионной и заместительной терапии, а также гемодинамического мониторинга. Показания для удаления сосудистого доступа: невостробованность на фоне клинического улучшения; изменение функционального статуса катетера; воспалительные изменения места пункции, регистрируемые при ежедневной смене асептических повязок; плановая смена венозного и / или артериального доступа не позднее 10-х сут. с момента катетеризации.

Анти тромботическая профилактика

Согласно принятому в НИИ – ККБ № 1 стандарту, всем пациентам с артериальными и / или венозными катетерами проводилась анти тромботическая

Табл. 1. Сравнительная характеристика клинических групп

Показатель	Тромбоз, n = 36	Без тромбоза, n = 397	p
Женский пол, n (%)	15 (41,66)	172 (43,32)	1
Возраст, мес.	28 ± 7	28 ± 6	0,45
Летальность, n (%)	2 (5,5)	0 (0)	0,01
Искусственное кровообращение, n (%)	27 (75)	306 (77,1)	1
Время ИК, мин	145 ± 52	134 ± 56	0,75
Время ишемии, мин	112 ± 43	109 ± 51	0,68
Время в анестезиолого-реанимационное отделение, дни	12 (7–18)	10 (5–14)	0,21

профилактика в виде системной гепаринизации. Во все промывочные растворы линий мониторинга высокого давления, подаваемые через систему Combitrans B.braun, добавлялся гепарин из расчета 2 ед./мл, то есть на каждые 500 мл 0,9% раствора NaCl вводился 1 000 ед. гепарина. Подобным образом проводился расчет и для парентерального питания. Пациентам после наложения системно-легочного анастомоза в течение 1-х сут. дополнительно вводили гепарин в стартовой дозе 10 ед./кг/ч с контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Со 2-х сут. по достижении целевых значений АЧТВ (55–85 с) и после перевода в хирургическое отделение пациентам с наложенным системно-легочным анастомозом продолжалась антитромботическая профилактика с использованием эноксапарина 1 мг/кг каждые 12 ч.

Оценка тромботических событий

Пациенты оценивались исходно и наблюдались на протяжении 30 дней или до момента выписки из стационара. Эхокардиографическую оценку (Philips CX50) проводили сразу после операции, на 7-й и 14-й послеоперационные дни. При необходимости проводили дополнительное ультразвуковое исследование. Клиническую оценку состояния проводили ежедневно: ишемические изменения конечностей, неврологический статус, функциональный статус системно-легочных анастомозов и прочее.

Забор оцениваемых проб

Забор проб крови выполняли рутинно, согласно современным рекомендациям преаналитической фазы [13–15]. Лабораторное обследование включало определение базовых показателей системы

коагуляции: протромбиновое время (ПВ), АЧТВ, уровень фибриногена, международное нормализованное отношение; ACL TOP 700 Instrumentation Laboratory (Бедфорд, США). ПВ и АЧТВ оценивались с использованием HemosIL RecombiPlasTin 2G и HemosIL SynthASil соответственно.

Протромбиновое время и АЧТВ выражались в секундах и как отношение пациент / контроль: протромбиновое отношение и АЧТВ-отношение. Качественный контроль выполняли с использованием нормального и аномального контроля плазмы. Референсные значения, использованные в анализе, установлены в соответствии с имеющимися лабораторными рекомендациями.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием пакета Statistica 10 (Statsoft Inc., США). Соответствие нормальному закону распределения было изучено с использованием критерия χ^2 Пирсона. Все эмпирические плотности распределения не соответствовали нормальному закону, поскольку уровни значимости p критерия χ^2 принимали значения меньше 0,05. Таким образом, в качестве альтернативной оценки средней арифметической использовались медианы, а при сравнении показателей — непараметрические критерии сравнения. Сравнение результатов в группах проводилось с использованием непараметрических критериев: критерия знаков, критерия Краскела – Уоллиса и критерия Вилкоксона. Значение $p < 0,05$ считалось значимым. Данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение и как медиана (25-й и 75-й процентиля). Факторный анализ проводился методом главных компонент с вращением (варианс исходный).

Табл. 2. Исходные показатели гемостаза

Показатель	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации	Стандартные ошибки
Протромбиновое время	12,112	11,900	9,400	21,500	11,400	12,600	1,158	9,562	0,056
Протромбиновое отношение	1,099	1,050	0,830	12,710	1,010	1,120	0,569	51,752	0,027
Международное нормализованное отношение	1,099	1,050	0,830	12,720	1,010	1,120	0,569	51,771	0,027
Активированное частичное тромбопластиновое время	34,774	34,300	12,730	63,900	31,500	37,700	5,522	15,878	0,266
Активированное частичное тромбопластиновое время – отношение	1,220	1,170	0,740	12,740	1,080	1,290	0,586	48,063	0,028
Фибриноген	2,839	2,750	0,600	6,370	2,430	3,180	0,663	23,341	0,032

Результаты

Сравнительные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. У 36 из 433 пациентов (8,31 %) были зарегистрированы тромбозы в послеоперационном периоде.

Из 36 пациентов установлены признаки тромбоза: у 28 (77,8 %) — венозный тромбоз, у 6 (16,7 %) — тромбоз системно-легочного анастомоза, у 2 (5,5 %) — артериальный тромбоз (неонатальные пациенты с дуктус-зависимой циркуляцией с функционально единым желудочком сердца после катетеризации бедренной артерии). Наибольшая частота венозных тромбозов регистрировалась у 10 пациентов (27,77 %) после радикальной коррекции тетрады Фалло. У 5 пациентов (13,88 %) выполнялась пластика дефекта межжелудочковой перегородки. Признаки венозного тромбоза отмечались у 3 пациентов (8,33 %) после артериального переключения при транспозиции магистральных сосудов. Доля пациентов с тромбозами после радикальной коррекции двойного отхождения сосудов от правого желудочка — 11,11 %, после коррекции тотального аномального дренажа легочных вен — 5,55 %. Также признаки венозного тромбоза зарегистрированы у 1 пациента (2,78 %) после коррекции прерванной дуги с дефек-

том межжелудочковой перегородки и у 1 больного (2,78 %) с множественными дефектами межжелудочковой перегородки после суживания легочной артерии. Венозный тромбоз, связанный с техническими сложностями при выполнении пункции, зарегистрирован у 1 пациента (2,78 %) после баллонной пластики критического стеноза аортального клапана и у 1 (2,78 %) — после лигирования открытого артериального протока. У пациентов с тромбозами летальность была выше, чем в группе без тромбозов ($p = 0,01$). Оба летальных исхода в группе с тромбозами связаны с тяжелой миокардиальной недостаточностью в послеоперационном периоде. Время манифестации тромбозов — 5-й послеоперационный день (1–14-й день).

При проведении сравнения в клинических группах мы не выявили значимых возрастных и гендерных различий. При этом такие вероятные факторы риска, как частота использования искусственного кровообращения, время ишемии миокарда, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии, также не отличались в сравниваемых группах.

При анализе исходных показателей среди пациентов, включенных в исследуемую группу, установлено, что протромбиновое время составило $12,112 \pm 1,158$ с, коэффициент вариации 9,562. Среднее значе-

Табл. 3. Динамика показателей гемостаза

Показатель	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации	Стандартные ошибки
Протромбиновое время	12,682	11,800	10,300	34,800	11,100	12,600	3,856	30,406	0,581
Протромбиновое отношение	1,123	1,040	0,910	3,080	0,980	1,120	0,342	30,416	0,051
Международное нормализованное отношение	1,122	1,040	0,910	3,050	0,980	1,120	0,337	30,070	0,051
Активированное частичное тромбопластиновое время	34,752	34,450	18,700	43,500	32,000	37,700	4,535	13,049	0,700
Активированное частичное тромбопластиновое время-отношение	1,192	1,180	0,640	1,560	1,100	1,290	0,159	13,349	0,025
Фибриноген	2,869	2,905	1,450	4,710	2,530	3,260	0,588	20,487	0,091

ние АЧТВ для всей изучаемой популяции — $34,774 \pm 5,552$ с, коэффициент вариации 15,878. Коэффициент вариации международного нормализованного отношения ($M \pm SD$; $1,099 \pm 0,586$) составил 51,771. Схожая тенденция отмечалась и для протромбинового отношения, что могло быть связано с возрастной неоднородностью исследуемой группы пациентов (табл. 2).

При сравнении динамики показателей мы обращаем внимание на незначительные изменения сред-

них значений и медиан, при этом указанные изменения сопровождались снижением коэффициентов вариации всех регистрируемых показателей (табл. 3).

Протромбиновое время в динамике ($11,800 \pm 3,856$) не изменилось по сравнению с исходным ($11,900 \pm 1,158$, $p = 0,912$). Изменения протромбинового отношения также оказались статистически незначимыми: $1,050 \pm 0,569$ исходно и $1,040 \pm 0,342$ в динамике ($p = 0,866$).

Рис. 1. Динамика средних значений протромбинового времени за период наблюдения

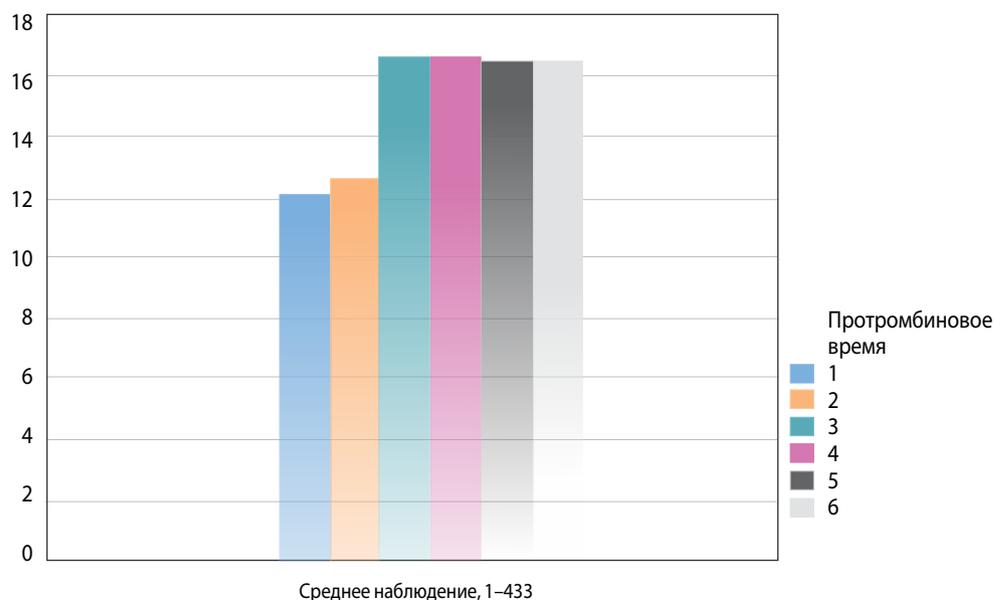
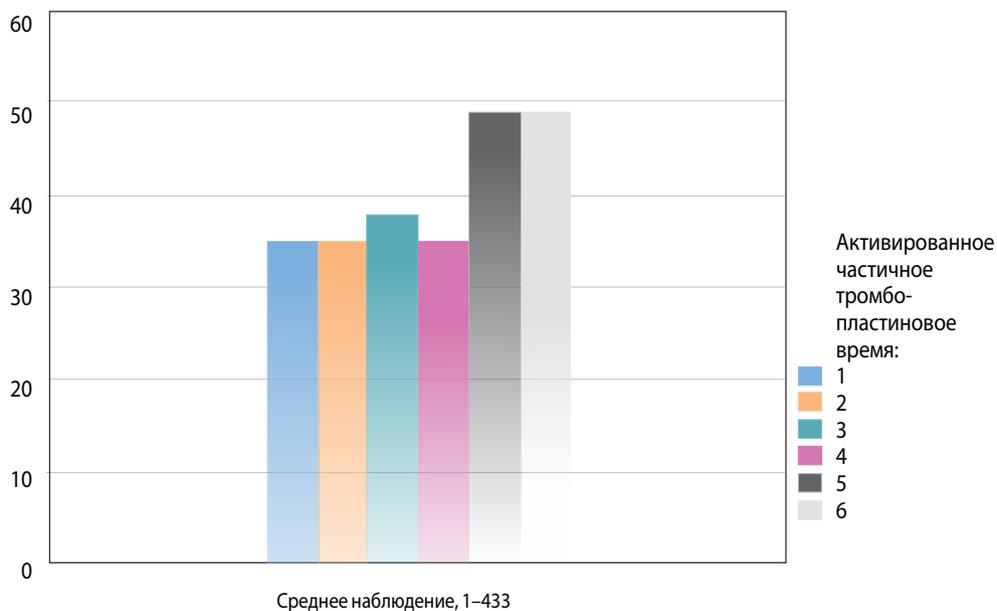


Рис. 2. Динамика средних значений активированного частичного тромбопластинового времени за период наблюдения



Ожидаемого увеличения АЧТВ на фоне проводимой системной гепаринизации не произошло. При оценке непараметрических критериев знаков и Вилкоксона уровни значимости были $p > 0,05$, что позволяет говорить об отсутствии статистически значимых изменений.

При использовании критерия знаков в сравнении исходных значений АЧТВ-отношения и динамики на фоне антитромботической профилактики получен

уровень значимости $p = 0,154$, при использовании критерия Вилкоксона $p = 0,424$, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых изменений.

При сравнении изменений уровня фибриногена с использованием критерия знаков уровень значимости $p = 0,089$, при использовании критерия Вилкоксона $p = 0,0526$. Это позволяет оценивать наблюдаемые изменения как статистически незначимые.

Рис. 3. Динамика средних значений фибриногена за период наблюдения

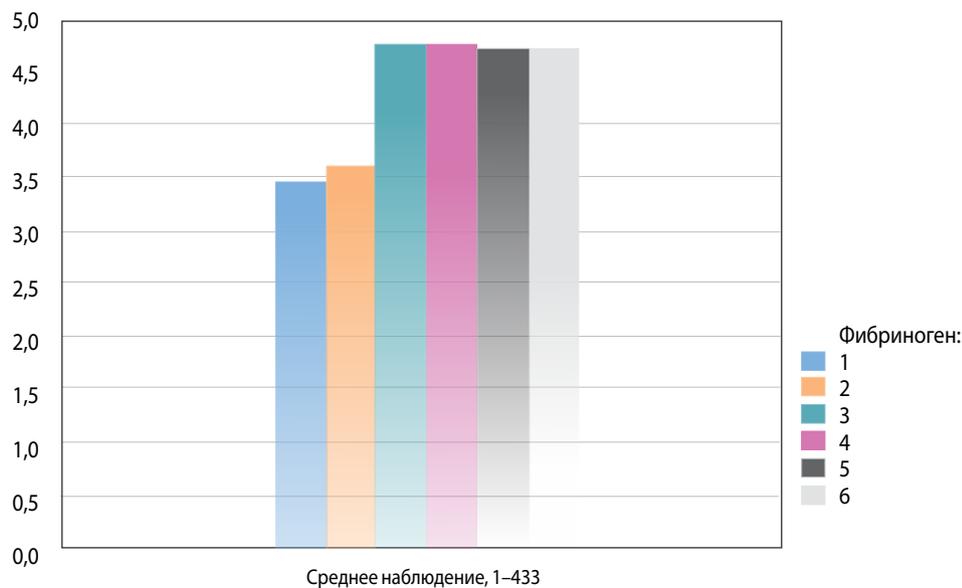


Табл. 4. Факторные нагрузки в группе тромбозов

Показатель	Факторные нагрузки (варимакс исходный)		
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Протромбиновое время	0,279	0,777	-0,275
Протромбиновое отношение	0,990	0,007	0,004
Международное нормализованное отношение	0,989	0,006	0,004
Фибриноген	-0,037	-0,009	-0,949
Активированное частичное тромбопластиновое время	-0,245	0,765	0,291
Хроническая гипоксемия	0,285	-0,237	0,757
Общая дисперсия	2,097	1,155	1,061
Доля общей дисперсии	0,419	0,231	0,212

Примечание. Жирным выделены нагрузки > 0,700.

При этом межквартильный размах на фоне проводимой антитромботической терапии снизился.

Динамика изменений на фоне антитромботической профилактики

Осуществление антитромботической профилактики приводило к увеличению средних значений ПВ, АЧТВ и фибриногена на 7-й, 14-й дни и последующие этапы оценки базовых параметров коагуляционного профиля (рис. 1–3).

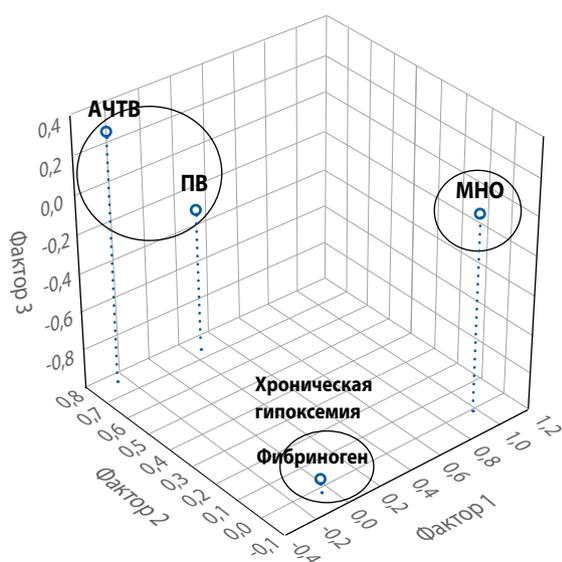


Рис. 4. Факторные нагрузки (варимакс исходный)

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.

При этом говорить о статистической значимости изменений достаточно сложно ввиду малого количества. Однако обращает внимание тот факт, что даже минимальный статистически незначимый рост средних значений АЧТВ и ПВ регистрируется лишь к 14-му дню наблюдения.

Факторный анализ методом главных компонент в группе тромбозов позволил выделить латентные факторы [16]. В табл. 4 приведены факторные нагрузки: корреляции протромбинового отношения и международного нормализованного отношения наиболее сильны ($p < 0,05$) для фактора 1, тогда как статистически значимые корреляции ПВ и АЧТВ сопряжены с фактором 2, а корреляции фибриногена и хронической гипоксемии наиболее сильны для фактора 3.

Графическая визуализация факторных нагрузок показателей, доминирующих в выделенных латентных факторах, наглядно демонстрирует группы однородности, образованные ими (рис. 4).

Обсуждение

Частота развития тромбоза в исследуемой когорте больных — 8,31 %. Наиболее частая причина развития тромбоза (28 пациентов) — венозный тромбоз. Непосредственной причиной тромбоза являлась травма сосудистой стенки при катетеризации, что подтверждается данными других исследователей [16; 17]. У пациентов неонатального и раннего детского возраста, у которых запланированы кардиохирургические вмешательства, отдается предпочтение бедренным сосудам при соблюдении соответствующих требований к размерности

устанавливаемых катетеров, что является главным условием предупреждения катетер-ассоциированных осложнений. Используемая нами ультразвуковая навигация повышает эффективность катетеризации, снижает риск осложнений. Важно своевременно удалить неволебно доступный доступ как триггер тромбообразования [17].

Признаки тромбоза системно-легочного анастомоза установлены в результате появления клинических изменений и верифицированы при ультразвуковом исследовании. У 4 из 6 пациентов с тромбозом системно-легочного анастомоза потребовалась ревизия шунта с повторным наложением легочного конца анастомоза. Частота тромботической окклюзии при использовании модифицированного шунта Блэока – Тауссиг варьирует от 1 до 17 % [18; 19], что подтверждается нашим исследованием. При этом наиболее распространенными факторами риска являются низкий вес пациентов, малый размер шунта, высокий уровень гемоглобина. Это часто наблюдается у пациентов с хронической гипоксемией [18; 19]. У 2 пациентов с физиологически единым желудочком сердца после наложения анастомоза Гленна лизис сгустка произошел на фоне системной гепаринотерапии. Частота тромботических окклюзий при операциях у пациентов с физиологически единым желудочком сердца и этапной гемодинамической коррекцией варьирует, достигая 33 % [20]. По нашему мнению, это дополнительный фактор риска развития коагуляционных нарушений в периоперационном периоде.

Артериальный тромбоз верифицирован у 2 неонатальных пациентов с дуктус-зависимой циркуляцией и физиологически единым желудочком сердца после катетеризации бедренной артерии. Ишемические изменения конечностей регрессировали на фоне гепаринотерапии эноксапарином в дозе 1,5 мг/кг каждые 12 ч. Использование эноксапарина у маловесных, низкого гестационного возраста детей оправдано возможностью внутривенного введения с фармакокинетикой, схожей с таковой при подкожном введении [21; 22].

Два летальных исхода в группе с тромбозами связаны с тяжелой миокардиальной недостаточностью, возникшей в послеоперационном периоде. Время манифестации тромбозов — 5-й послеопе-

рационный день (1–14-й день). Безусловно, ограничение данного исследования в виде небольшой исследуемой популяции не позволяет достоверно установить значимость изменений мониторируемых показателей. Однако даже минимальный рост средних значений АЧТВ и ПВ регистрируется лишь к 14-му дню наблюдения. Это предполагает пересмотр режима дозирования нефракционированного гепарина для достижения целевых значений данных показателей. Опираясь на полученные в исследовании результаты, мы внесли изменения в стандарт антитромботической профилактики, принятый в НИИ – ККБ № 1. Доза гепарина, добавляемого во все промывочные растворы линий мониторинга высокого давления, а также в парентеральное питание, увеличена вдвое — до 4 ед./мл, то есть на каждые 500 мл вводимых растворов 2 000 ед. гепарина. Внесенные изменения позволили достичь целевых значений мониторируемых показателей гемостазиологического профиля пациентов.

Заключение

Необходимость в создании управляемой антикоагуляции и реализации различных вариантов антитромботической терапии в периоперационном периоде делает кардиохирургических пациентов уникальными. Подбор режима дозирования у пациентов детского и неонатального возраста должен опираться на возраст-ассоциированные нормативы антитромботических препаратов и требует интегрального подхода к оценке эффективности мер профилактической и терапевтической направленности. Использование нефракционированного гепарина оправдано лишь при достижении целевых значений мониторируемых базовых параметров системы коагуляции с учетом персонализированных аспектов пациентов педиатрической популяции.

Список литературы

1. Young G., Male C., van Ommen C.H. Anticoagulation in children: making the most of little patients and little evidence. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;67:48-53. PMID: 28552476. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.05.003>
2. Карахалис Н.Б., Ефимочкин Г.А., Шадрин А.К., Синьков С.В. Антитромботическая терапия у детей. *Анестезиология и реаниматология.* 2018;63(1):46-55. [Karakhalis N.B., Efimochkin G.A., Shadrin A.K., Sinkov S.V. Antithrombotic therapy in children. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i reanimatologiya.*

- 2018;63(1):46-55. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2018-63-1-46-55>
3. Hrdy O., Strazevska E., Suk P., Vach R., Karlik R., Jarkovsky J., Sas I., Gal R. Central venous catheter-related thrombosis in intensive care patients – incidence and risk factors: a prospective observational study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017;161(4):369-373. PMID: 28839334. <https://doi.org/10.5507/bp.2017.034>
 4. Menéndez J.J., Verdú C., Calderón B., Gómez-Zamora A., Schüffelmann C., de la Cruz J.J., de la Oliva P. Incidence and risk factors of superficial and deep vein thrombosis associated with peripherally inserted central catheters in children. *J Thromb Haemost.* 2016;14(11):2158-2168. PMID: 27558946. <https://doi.org/10.1111/jth.13478>
 5. Chopra V., Kaatz S., Conlon A., Paje D., Grant P.J., Rogers M.A.M., Bernstein S.J., Saint S., Flanders S.A. The Michigan risk score to predict peripherally inserted central catheter-associated thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2017;15(10):1951-1962. PMID: 28796444. <https://doi.org/10.1111/jth.13794>
 6. Kim J., Sun Z., Benrashid E., Southerland K.W., Lawson J.H., Fleming G.A., Hill K.D., Tracy E.T. The impact of femoral arterial thrombosis in paediatric cardiac catheterisation: a national study. *Cardiol Young.* 2017;27(5):912-917. PMID: 27821192. <https://doi.org/10.1017/S104795111600161X>
 7. Vidovich M.I. Ulnar artery catheterization: is this our second access site or is it still femoral? *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(10):91. PMID: 30128754. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1039-y>
 8. Biss T.T. Venous thromboembolism in children: is it preventable? *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(6):603-611. PMID: 27272961. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1581100>
 9. 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. PMID: 27079395. <https://doi.org/10.5546/aap.2016.eng.159>
 10. Onyeama S.-J.N., Hanson S.J., Dasgupta M., Hoffmann R.G., Faustino E.V.S., Prophylaxis against Thrombosis Practice Study Investigators. Factors associated with continuous low-dose heparin infusion for central venous catheter patency in critically ill children worldwide. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(8):e352-e361. PMID: 27362853, PMCID: PMC4980163. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000854>
 11. Park C.K., Paes B.A., Nagel K., Chan A.K., Murthy P., Thrombosis and Hemostasis in Newborns (THiN) Group. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management and outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25(2):97-106. PMID: 24477225. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e328364f9b0>
 12. Emani S., Zurakowski D., Baird C.W., Pigula F.A., Trenor C. 3rd, Emani S.M. Hypercoagulability panel testing predicts thrombosis in neonates undergoing cardiac surgery. *Am J Hematol.* 2014;89(2):151-155. PMID: 24123221. <https://doi.org/10.1002/ajh.23607>
 13. Walker I.D. *Blood collection and sample preparation: pre-analytical variation.* In: Jespersen J., Bertina R.M., Haverkate F., editors. *Laboratory techniques in thrombosis – A manual.* 2nd revised edition of ECAT assay procedures. Dordrecht: Kluwer Academic Publ., 1999. p. 21-28. https://doi.org/10.1007/978-94-011-4722-4_3
 14. Polack B., Schved J.F., Boneu B., Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose' (GEHT). Preanalytical recommendations of the 'Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose' (GEHT) for venous blood testing in hemostasis laboratories. *Haemostasis.* 2001;31(1):61-68. PMID: 11408751. <https://doi.org/10.1159/000048046>
 15. *Guidelines for thromboplastin and plasma used to control oral anticoagulant therapy.* WHO Technical Report series. Annex 3. 1999. No. 889. Available from: https://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO_TRS_889_A3.pdf
 16. Sol J.J., Knoester H., de Neef M., Smets A.M., Betlem A., van Ommen C.H. Chronic complications after femoral central venous catheter-related thrombosis in critically ill children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(6):462-467. PMID: 26056799. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000370>
 17. Jones S., Butt W., Monagle P., Cain T., Newall F. The natural history of asymptomatic central venous catheter-related thrombosis in critically ill children. *Blood.* 2019;133(8):857-866. PMID: 30377196. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-849737>
 18. Vitanova K., Leopold C., von Ohain J.P., Wolf C., Beran E., Lange R., Cleuziou J. Reasons for failure of systemic-to-pulmonary artery shunts in neonates. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(1):2-7. PMID: 29351695. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1621706>
 19. Vitanova K., Leopold C., Pabst von Ohain J., Wolf C., Beran E., Lange R., Cleuziou J. Risk factors for failure of systemic-to-pulmonary artery shunts in biventricular circulation. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(7):1323-1329. PMID: 29756161. <https://doi.org/10.1007/s00246-018-1898-4>
 20. Kiran U., Aggarwal S., Choudhary A., Uma B., Kapoor P.M. The Blalock and Taussig Shunt Revisited. *Ann Card Anaesth.* 2017;20(3):323-330. PMID: 28701598, PMCID: PMC5535574. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_80_17
 21. Chen G., Shi W., He X., Lou W., Chen L., Gu J. Feasibility of continuous, catheter-directed thrombolysis using low-dose urokinase in combination with low molecular-weight heparin for acute iliofemoral venous thrombosis in patients at risk of bleeding. *Exp Ther Med.* 2017;13(2):751-758. PMID: 28352362, PMCID: PMC5348685. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4023>
 22. Dinh C.N., Moffett B.S., Galati M., Lee-Kim Y., Yee D.L., Mahoney D. A critical evaluation of enoxaparin dose adjustment guidelines in children. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019;24(2):128-133. PMID: 31019405, PMCID: PMC6478360. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.2.128>

Effectiveness of antithrombotic prophylaxis in paediatric cardiosurgical patients

Nikolay B. Karakhalis

Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region, Krasnodar, Russian Federation

Corresponding author. Nikolay B. Karakhalis, karakhalis@mail.ru

Aim. To evaluate the effectiveness of prevention measures for thrombotic catheter-associated events in the perioperative management of patients undergoing cardiac surgery.

Methods. A total of 433 paediatric and neonatal patients were included in the study during the period from January to December 2018. All patients received antithrombotic prophylaxis via systemic heparin administration.

Results. Thirty-six patients displayed signs of thrombosis during the postoperative period (8.31%): 28 patients had venous thrombosis, while 6 had the Blalock-Taussig shunt thrombosis, and 2 had arterial thrombosis. The mortality rate was higher in the group with registered thrombosis than in the group without thrombosis ($p = 0.01$).

Conclusion. The dosage regimen for children and neonatal patients should be according to age-associated antithrombotic drug standards. It requires an integral approach for evaluating the effectiveness of preventive and therapeutic measures.

Keywords: antithrombotic prophylaxis; congenital heart disease; perioperative period; thrombosis

Received 25 August 2020. Revised 18 December 2020. Accepted 22 December 2020.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: Author declares no conflict of interest.

ORCID ID

N.B. Karakhalis, <https://orcid.org/0000-0002-6266-4799>

Copyright: © 2021 Karakhalis et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

How to cite: Karakhalis N.B. Effectiveness of antithrombotic prophylaxis in paediatric cardiosurgical patients. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2021;25(1):97-106. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2021-1-97-106>