

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-90-98

## МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ГЕМОСТАЗА И АЛГОРИТМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ

Н.Н. Колоскова<sup>1</sup>, Т.А. Халилулин<sup>1, 2</sup>, Д.В. Рябцев<sup>1</sup>, В.Н. Поццов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Хроническая сердечная недостаточность на фоне врожденных пороков сердца, преимущественно в раннем детском возрасте, или различных форм кардиомиопатий, чаще встречающихся в подростковом возрасте, представляет собой важную причину заболеваемости и смертности среди детского населения [1, 2]. Ввиду увеличения за последние два десятилетия количества пациентов, страдающих терминальной стадией хронической сердечной недостаточности, рефрактерной к медикаментозной терапии, и существующего дефицита донорских органов в педиатрической практике вопрос о применении длительной механической поддержки кровообращения становится все более актуальным. Ведение пациентов представляет собой мультидисциплинарную задачу, так как длительное применение антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии, направленной на предупреждение тромбоза искусственного желудочка сердца, имеет потенциально опасные, жизнеугрожающие осложнения, а именно острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу и кровотечения различной степени тяжести.

*Ключевые слова:* сердечная недостаточность у детей, длительная механическая поддержка кровообращения, антикоагулянтная терапия, антиагрегантная терапия.

## PEDIATRIC MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT: PATHOPHYSIOLOGY OF PEDIATRIC HEMOSTASIS AND POSTOPERATIVE MANAGEMENT ALGORITHMS

N.N. Koloskova<sup>1</sup>, T.A. Khalilulin<sup>1, 2</sup>, D.V. Ryabtsev<sup>1</sup>, V.N. Poptsov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Chronic heart failure (CHF) against the background of congenital heart disease, mostly in early childhood, or various forms of cardiomyopathies, more common in teenage age, represents an important cause of morbidity and mortality in the pediatric population [1, 2]. Due to the increase in the number of patients suffering from refractory end-stage CHF over the last two decades, and the current shortage of donor organs in pediatric practice, the issue of long-term mechanical circulatory support (MCS) is becoming increasingly a pressing problem. Patient management is a multidisciplinary task, since prolonged use of anticoagulant and antiplatelet therapy to prevent ventricular thrombosis has potentially life-threatening complications – acute hemorrhagic stroke and bleeding of varying severity.

*Keywords:* heart failure in children, long-term mechanical circulatory support, anticoagulant therapy, antiplatelet therapy.

**Для корреспонденции:** Колоскова Надежда Николаевна. Адрес: 123182, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (926) 651-40-64. E-mail: nkrasotka@mail.ru

**Corresponding author:** Nadezda Koloskova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (926) 651-40-64. E-mail: nkrasotka@mail.ru

## ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СУЩЕСТВУЮЩИХ СИСТЕМ ДЛИТЕЛЬНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Термин «механическая поддержка кровообращения» (МПК) – общее понятие, которое в настоящее время описывает различные типы механических устройств, способных полностью или частично замещать функцию сердца пациента [3]. Конкретные определения для различных типов МПК применяются в зависимости от их назначения, длительности применения, вариантов канюлирования и типа потока крови. К системам длительной механической поддержки кровообращения относятся искусственные желудочки сердца, которые могут замещать функцию левого и/или правого желудочков собственного сердца. Основные характеристики имеющихся на сегодняшний день систем длительной механической поддержки кровообращения, использующихся в педиатрической практике, представлены в табл. 1.

В начале 2010-х годов появились первые публикации об успешных имплантациях систем длительной механической поддержки кровообращения с непрерывным потоком у подростков с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности [4, 5]. На начальных этапах программы данные системы имплантировались детям весом от 50 кг, ростом более 150 см и площадью поверхности тела (BSA) >1,5 м<sup>2</sup>. В последующем антропометрические критерии, позволяющие выполнить имплантацию подобных систем, были расширены. Так, по данным четвертого ежегодного отчета педиатрического регистра по имплантации механической поддержки кровообращения детям (Pedimacs), опубликованного в 2020 году, за период с 19 сентября 2012 года по 31 декабря 2019 года было имплантировано 1031 устройство механической поддержки кровообращения пациентам в возрасте до 19 лет. Системы интракорпоральной дли-

тельной механической поддержки кровообращения с непрерывным потоком были имплантированы детям в возрасте 13,2 ± 3,9 года (n = 365). Число имплантаций паракорпоральных систем с непрерывным типом потока составило 212, средний возраст пациентов – 3,6 года. В группе детей в возрасте 2,7 года чаще всего использовались паракорпоральные системы с пульсирующим типом потока крови (n = 230). Было показано, что частота развития цереброваскулярных и геморрагических осложнений зависит от типа имплантируемого устройства [6].

## ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ГЕМОСТАЗА

По сравнению со взрослой популяцией группа педиатрических пациентов, нуждающихся в применении систем механической поддержки кровообращения, характеризуется повышенной частотой геморрагических и тромботических осложнений, что объясняется изменениями в системе гемостаза с учетом возраста ребенка, особенностями течения некоторых врожденных пороков сердца, а также влиянием компонентов системы вспомогательного кровообращения на свертывающую систему крови. Непосредственный контакт крови пациента с биоматериалами системы приводит к активации системы комплемента и продукции воспалительных цитокинов [7]. В норме эндотелиальные клетки продуцируют антикоагулянтные и прокоагулянтные факторы, способствуют поддержанию нормального гомеостаза в организме. Контакт крови с неэндотелизированными биоматериалами активирует защитную реакцию, степень выраженности которой может различаться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. В результате происходит нарушение баланса физиологической коагуляции вследствие усиленного

Таблица 1

### Системы длительной механической поддержки кровообращения в педиатрической практике

#### Long-term MCS systems in pediatric practice

Название	Насосный механизм	Тип потока	Максимальный поток	Тип поддержки	Используется у детей
Syncardia TAH	Пневматический	Пульсирующий	7–9 л/мин	Бивентрикулярная	Подростки
Berlin Heart EXCOR®	Пневматический	Пульсирующий	3–7,2 л/мин	ИЛЖ, ИПЖ, бивентрикулярная	Более 3 кг
Jarvik 2000 Jarvik 2015	Осевой	Непрерывный	7 л/мин 3 л/мин	ИЛЖ	Подростки >30 кг >8 кг
HeartMate II	Осевой	Непрерывный	3–10 л/мин	ИЛЖ	Подростки
HeartMate III	Центрифужный	Непрерывный	10 л/мин	ИЛЖ, ИПЖ, бивентрикулярная	Подростки
HeartWare	Центрифужный	Непрерывный	10 л/мин	ИЛЖ	>15 кг

*Примечание.* ИЛЖ – искусственный левый желудочек сердца; ИПЖ – искусственный правый желудочек сердца.

*Note.* ИЛЖ – left ventricular assist device; ИПЖ – right ventricular assist device.

потребления факторов антикоагуляции и стимуляции выработки прокоагулянтов [8, 9].

Необходимо отметить, что в группе новорожденных и детей первого года жизни, нуждающихся в применении механической поддержки кровообращения, проблема подбора дозировок антикоагулянтной терапии является особенно актуальной. Прежде всего это обусловлено «развивающимся гемостазом» – физиологическими изменениями свертывающей системы крови, зависящими от возраста ребенка [10]. Особенностью новорожденных является физиологически низкий уровень витамин К-зависимых и контактных факторов свертывающей системы крови, таких как факторы XI и XII, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген, уровень которых постепенно увеличивается и к шести месяцам жизни достигает значений взрослого человека. Было показано, что показатели уровня фактора фон Виллебранда (vWF) и фактора VIII повышены при рождении и в первые 3 месяца жизни [11, 12].

Помимо физиологических возрастных особенностей системы гемостаза необходимо помнить о приобретенных дефектах коагуляции. Так, у детей раннего возраста с цианотическими врожденными пороками сердца часто отмечается синдром гиперкоагуляции на фоне полицитемии и повышенного содержания тромбоцитов, фибриногена и факторов свертываемости V и VIII. В старшей возрастной группе наличие подобной патологии приводит к развитию застоя по большому кругу кровообращения на фоне хронической сердечной недостаточности, что сопровождается нарушением функции печени с развитием тромбоцитопении, снижением выработки факторов свертывания крови и повышением фибринолитической активности [13].

Устройства длительной механической поддержки кровообращения последнего поколения содержат биоматериалы, позволяющие при контакте с организмом человека достигать максимальной био- и гемосовместимости. Однако ни одна поверхность применяемых на сегодняшний день систем не имеет полной идентичности с эндотелием человеческого организма.

Наличие в анамнезе желудочно-кишечных ангиодисплазий и врожденных коагулопатий способно изменять фармакокинетику антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов на длительной механической поддержке кровообращения.

Развитие гемолиза на фоне прямого воздействия на эритроциты механического насоса сердца, характеризующегося наличием свободного гемоглобина плазмы >40 мг/дл и повышением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), приводит к выработке фактора фон Виллебранда (vWF), что играет важную роль в

нарушении гемостаза на фоне работы искусственного желудочка сердца [14, 15].

Было показано, что роликовые насосы, а также устройства с осевым потоком кратковременного и длительного действия вызывают более высокий уровень гемолиза по сравнению с устройствами с центробежным потоком крови. Так, по данным литературы, более высокие исходные уровни гемолиза были у пациентов после имплантации HeartMate II по сравнению с Heartware и HeartMate III [16]. Несмотря на полученные данные, в педиатрической практике выбор имплантируемой системы длительной механической поддержки кровообращения прежде всего зависит от антропометрических данных ребенка [17].

## АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

На сегодняшний день нет единых рекомендаций по назначению антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у педиатрических пациентов, которым была выполнена имплантация систем длительной механической поддержки кровообращения. Стандартные схемы ведения данной категории пациентов включают в себя использование нефракционированного гепарина (НФГ) или низкомолекулярного гепарина (НМГ) в раннем послеоперационном периоде с последующим переходом на варфарин в сочетании с антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота или клопидогрел).

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕПАРИНА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Применение гепарина в раннем послеоперационном периоде сопряжено с риском развития осложнений различной степени тяжести, особенно у новорожденных и детей первого года жизни, и соответственно, ряда проблем для клинициста.

1. Вариабельность дозы гепарина создает трудности поддержания стандартной терапевтической дозы препарата [18].
2. Частота развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении составляет около 1% и сопряжена с неблагоприятным прогнозом для жизни [19–21].
3. Гепарин является биологическим соединением, в связи с чем возможно развитие аллергических реакций различной степени тяжести, вплоть до анафилактического шока с летальным исходом [22].
4. Длительное применение гепарина может приводить к остеопорозу и спонтанному перелому костей, что обусловлено ингибированием образования остеобластов [23].

На сегодняшний день предложены различные мониторинговые тесты, позволяющие производить оценку эффективности терапии гепарином, наиболее распространенные представлены в табл. 2.

Мониторинг за проводимой терапией гепарином в большинстве случаев осуществляется путем определения активированного частичного тромбопластинного времени.

Известно, что для эффективной терапии гепарином необходим достаточный уровень эндогенного антитромбина III (АТ III). Однако у новорожденных уровни АТ III в сыворотке крови являются физиологически низкими, что может приводить к неэффективной гепаринизации и требует введения свежезамороженной плазмы или рекомбинантных антитромбиновых препаратов [24].

Прямой ингибитор тромбина бивалирудин ингибирует все катализируемые и индуцируемые тромбином реакции, включая образование тромбина, активацию факторов свертывания V, VIII и XIII, активацию протеина С и агрегацию тромбоцитов. Действие препарата не связано с количеством циркулирующего в плазме крови эндогенного АТ III, что позволяет обеспечить более стабильный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов [25].

Бивалирудин может быть использован:

- в качестве альтернативы гепарину при антикоагулянтной терапии, особенно в случае развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ);

- при невозможности достижения и поддержания терапевтических значений АЧТВ на фоне инфузии гепарина;
- у пациентов с признаками развивающегося тромбоза, несмотря на терапию гепарином [26].

При назначении бивалирудина в раннем послеоперационном периоде доза препарата подбирается в зависимости от рисков развития послеоперационного кровотечения. Так, при высоких рисках кровотечения рекомендуется поддержание целевого значения АЧТВ на уровне 50–60 с; при плановом течении послеоперационного периода доза препарата титруется до достижения уровня АЧТВ в диапазоне от 60 до 80 с; при высоких рисках тромбоза искусственного желудочка сердца рекомендуется поддержание целевого значения АЧТВ на уровне от 70 до 90 с [27].

На сегодняшний день в литературе можно найти единичные сообщения о назначении бивалирудина у пациентов после имплантации искусственных желудочков сердца.

Сегодня известно о трех основных протоколах антикоагулянтной терапии, использующихся при ведении педиатрических пациентов, находящихся на системах длительной механической поддержки кровообращения (табл. 3).

Каждый из трех протоколов имеет свои отличия, но все они основаны на терапии, включающей ком-

Таблица 2

**Тесты для определения эффективности терапии гепарином**  
**Tests for determining the effectiveness of heparin therapy**

Название теста	Методика определения	Преимущества теста	Недостатки теста
Активированное время свертывания (АСТ)	Измеряется время свертывания цельной крови в секундах с помощью активаторов (каолин или целит)	Широко используется в клинической практике. Получение результата в течение нескольких секунд. Возможность проведения прикроватного тестирования	В ряде случаев АСТ неточно отражает действие гепарина ввиду увеличения показателя независимо от дозы препарата на фоне: – гемодилузии, – тромбоцитопении, – гипотермии, – гипофибриногенемии, – недостаточности факторов свертывания крови
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	Оцениваются внутренние и внешние пути коагуляционного каскада. Проводится путем добавления активатора и фосфолипида к плазме пациента, с последующим добавлением кальция и измерением времени свертывания крови в секундах	Широко используется в клинической практике. Быстрый результат	Снижение точности результата при дефиците витамина К и/или фактора VIII
Анализ антифактора Ха	Используется реагент и хромофорный субстрат для количественного определения комплекса «гепарин–АТ»	Быстрый результат	Неточная оценка эффективности действия гепарина: – при гипербилирубинемии, – гемолизе, – гиперлипидемии, – высоком уровне антитромбина

бинацию антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов.

Эдмонтонский протокол стал первым подробным руководством по проведению антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у детей после имплантации паракорпоральных систем длительной механической поддержки кровообращения и включал в себя назначение НФГ, НМГ, варфарина, аспирина или клопидогрела. Доза гепарина подбиралась в зависимости от уровня анти-Ха и под контролем АЧТВ, целевые значения которого были в 1,5–2,5 раза выше от исходных показателей. Начало антитромбоцитарной терапии определялось показателями тромбозластограммы [31].

В 2016 году были опубликованы результаты проспективного исследования, в котором M.E. Steiner et al. провели анализ эффективности антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, частоты развития серьезных осложнений и потребности в замене искусственного желудочка сердца у детей на паракорпоральной длительной механической поддержке кровообращения, получавших терапию согласно Эдмонтонскому протоколу. Частота развития кровотечений составила 43% случаев, из них в 24% случаев развитие данного осложнения было связано с проводимой кроворазжижающей терапией и наблюдалось преимущественно в течение первых 14 суток после оперативного вмешательства. В период с 4-х по 30-е сутки после имплантации у 28% пациентов было диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения, в 9% связанное с проводимой медикаментозной терапией. Замена механического устройства потребовалась в 56% случаев по причине развития тромботических осложнений. Таким образом, авторы сделали вывод о необходимости поиска новых подходов при проведении антиагрегантной и антикоагулянтной терапии

у детей на длительной механической поддержке кровообращения [32].

Ed Peng et al. проанализировали результаты имплантации систем длительной механической поддержки кровообращения с непрерывным потоком HeartWare (HVAD; HeartWare, Framingham, MA) у 12 детей за период с 2010-го по 2015 год. Средний возраст детей составил 7,1 года (от 3,7 до 17,0 года), четверо пациентов были в возрасте младше 5 лет. Показаниями для имплантации искусственного левого желудочка сердца в 11 случаях была хроническая сердечная недостаточность, развившаяся на фоне дилатационной кардиомиопатии, в одном случае система была имплантирована по поводу дисфункции сердечного трансплантата на фоне острого отторжения. Средняя продолжительность механической поддержки составила 150 дней (от 16 до 638 дней). Антикоагулянтную терапию начинали через 24 часа после имплантации при условии темпа отделяемого по дренажам <1 мл/кг/ч в течение трех часов подряд. Ревизия средостения с целью остановки кровотечения потребовалась двум пациентам. В двух случаях был диагностирован тромбоз устройства без развития неврологических осложнений. Актуальная выживаемость в течение года без неврологических осложнений составила 100% [33].

David N. Rosenthal et al. сравнили влияние Эдмонтонского и Стэнфордского протокола антитромботической терапии у детей на экстракорпоральной длительной механической поддержке кровообращения на частоту развития острых нарушений мозгового кровообращения. В когорту Эдмонтонского антитромботического протокола вошли дети, которым имплантация системы длительной механической поддержки кровообращения была выполнена до сентября 2012 года. В этой группе применялась двойная антиагрегантная терапия, дозы препаратов

Таблица 3

**Протоколы антикоагулянтной терапии при длительной механической поддержке кровообращения у детей**

**Anticoagulant therapy protocols for long-term pediatric MCS**

Название протокола	Ранний п/о период	Отдаленный п/о период	Антиагреганты	Мониторинг	Другое
Эдмонтонский протокол [28]	Гепарин	Эноксапарин ≤12 месяцев Варфарин >12 месяцев	Двойная антиагрегантная терапия: Дипиридамол 4 мг/кг/день Аспирин 1 мг/кг/день	Тромбозластограмма + агрегация тромбоцитов	
Стэнфордский протокол [29]	Гепарин	Эноксапарин ≤12 месяцев Варфарин >12 месяцев	Тройная антиагрегантная терапия: Аспирин 30 мг/кг/день Дипиридамол 15 мг/кг/день Клопидогрел 1 мг/кг/день	Нет	Стероиды при системном воспалительном ответе
ACTION протокол [30]	Бивалирудин	Кумарин	Аспирин	Тромбозластограмма + агрегация тромбоцитов	Стероиды при системном воспалительном ответе

титровались в зависимости от показателей тромбоэластографии и/или агрегации тромбоцитов. Во вторую когорту – Стэнфордского модифицированного антитромботического протокола – были включены дети, которым подобные операции были выполнены с сентября 2012 года и позже. В данном случае тройная антитромбоцитарная терапия использовалась рутинно, а дозы препаратов были скорректированы до высоких целевых дозировок, основанных на весе ребенка. Таким образом, целевые дозы аспирина, клопидогрела и дипиридамола были выше и менее изменчивы у данной когорты пациентов ( $p < 0,003$ ). Частота развития ОНМК в когорте Стэнфорда была на 84% ниже, чем в сравнимой когорте (0,8 события против 4,9 на 1000 дней поддержки соответственно). Частота кровотечений также была ниже в когорте Стэнфорда ( $p = 0,015$ ) [34].

На сегодняшний день интракорпоральный искусственный желудочек сердца последнего поколения с непрерывным потоком HeartMate III (Abbott Corporation) активно имплантируется у детей с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности. Matthew J. O'Connor et al. в своей работе проанализировали результаты имплантации HeartMate III пациентам в возрасте от 8,8 до 47,3 года ( $n = 35$ , средний возраст 15,7 года) и средней площадью поверхности тела 1,74 (от 0,78 до 2,36) м<sup>2</sup>, выполненных за период с декабря 2017-го по сентябрь 2019 года в 9 центрах ACTION (The Advanced Cardiac Therapies Improving Outcomes Network). Показанием к имплантации искусственного желудочка сердца в 63% была дилатационная кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия при нервно-мышечных заболеваниях (20%) и врожденные пороки сердца (17%).

Протоколы антикоагулянтной и антиагрегантной терапии имели некоторые отличия, что было связано с опытом центра, выполняющего имплантацию HeartMate III (табл. 4).

Терапия варфарином в сочетании с аспирином была предпочтительнее и применялась практически

во всей когорте пациентов. Авторы показали, что за период наблюдения (медиана наблюдения 78 дней) не было зарегистрировано таких осложнений, как острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз искусственного желудочка и значимые кровотечения [35].

Несмотря на то что в настоящее время стандартная антикоагулянтная терапия чаще всего проводится антагонистом витамина К варфарином, это создает определенные проблемы в связи с потребностью в частом мониторинге международного нормализованного отношения, соблюдения диеты и повторными госпитализациями, связанными с осложнениями на фоне суб- или сверхтерапевтических показателей международного нормализованного отношения.

Новые пероральные антикоагулянты прямого действия (прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) или прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и бетриксабан) не требуют лабораторного мониторинга. Потенциальными недостатками данных групп препаратов являются их более высокая стоимость и более короткий период полувыведения в сравнении с варфарином, что связано с повышенным риском тромбообразования в случае пропуска приема препарата. В настоящее время новые пероральные антикоагулянты прямого действия стали рассматриваться в качестве альтернативного варианта антагонистам витамина К при ведении пациентов, находящихся на системах длительной механической поддержки кровообращения.

Единственное проведенное до настоящего времени рандомизированное исследование, сравнившее эффективность применения фенпрокумона с дабигатраном у пациентов после имплантации искусственного желудочка сердца HeartWare (HVAD), было завершено досрочно из-за развития частых тромбоэмболических осложнений в группе пациентов, принимавших дабигатран: у 3 из 8 пациентов был диагностирован тромбоз искусственного желудочка, один пациент перенес транзиторную ишемическую атаку [36].

Опыт применения ингибиторов фактора Ха у данной категории пациентов ограничивается единичными публикациями. Так, V. Parikh et al. сообщили о 7 пациентах, которым в послеоперационном периоде антикоагулянтная терапия проводилась ривароксабаном и апиксабаном (один пациент с Heartmate II принимал ривароксабан 15 мг в день, два пациента с HeartWare принимали ривароксабан 15 мг ежедневно, и четверо пациентов с HeartWare принимали апиксабан 5 мг два раза в сутки). За период наблюдения в течение 1459 дней не было зарегистрировано тромбоэмболических осложнений, в 2 случаях в отдаленном послеоперационном периоде развилось

Таблица 4

**Комбинации антикоагулянтной и антиагрегантной терапии при длительной механической поддержке кровообращения**  
**Combinations of anticoagulant and antiplatelet therapy for long-term MCS**

Препарат	n (%)
Нефракционированный гепарин	28 (77,8%)
Низкомолекулярный гепарин	4 (1,1%)
Бивалирудин	8 (22,2%)
Варфарин	31 (86,1%)
Аспирин	34 (94,4%)
Клопидогрел	0
Дипиридамол	0

желудочно-кишечное кровотечение (0,07 случая на пациента в год) [37].

В работе S. Schulte-Eistrup et al. было доложено о 22 пациентах после имплантации системы HeartWare, терапия которых была конвертирована с антагонистов витамина К на апиксобан в дозе 5 мг в сутки в сочетании с аспирином (n = 10) или клопидогрелом (n = 12) в связи с невозможностью осуществлять регулярный контроль за проводимой антикоагулянтной терапией. За период наблюдения в течение 408 ± 296 дней (45–1554) не было зарегистрировано фатальных осложнений, связанных с приемом апиксобана [39].

L. Song et al. в ретроспективном рандомизированном исследовании сравнили частоту развития острого нарушения мозгового кровообращения, кровотечений, тромботических осложнений и летальных исходов у пациентов после имплантации HeartMate III, разделив их на две группы. В первую группу было включено 20 пациентов, получавших терапию варфарином, во второй группе (n = 15) в качестве антикоагулянтной терапии назначался апиксобан. За период наблюдения в течение 6 месяцев не было зарегистрировано достоверно значимых различий в развитии осложнений и летальных исходов между двумя группами [39].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности послеоперационного ведения детей и подростков после имплантации длительной механической поддержки кровообращения имеют решающее значение для стабильной работы искусственного желудочка сердца. Осознанная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия, мониторинг в раннем и отдаленном послеоперационном периоде за проводимой медикаментозной терапией, а также контроль лабораторных показателей при конверсии с одного препарата на другой позволяют снизить риски развития кровотечений и тромбозомболических осложнений у данной категории пациентов.

До недавнего времени гепарин и варфарин использовались в качестве препаратов выбора антикоагулянтной терапии у пациентов, находящихся на длительной механической поддержке кровообращения. С появлением новых групп антикоагулянтных препаратов интерес к их использованию значительно возрос, что связано с более удобным титрованием дозы, отсутствием в необходимости регулярного мониторинга показателей системы гемостаза и низкими рисками развития послеоперационных осложнений на фоне проводимого лечения.

В работе Muhammad Bakr Ghbeis et al. сообщили о собственном опыте проведения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в послеоперационном периоде у детей, нуждающихся в имплантации сис-

тем длительной механической поддержки кровообращения.

## Обследование перед имплантацией МПК

### 1. Лабораторный мониторинг

#### *Обязательное обследование*

- Определение количества тромбоцитов, протромбинового времени, МНО, АЧТВ, уровень фибриногена, основные показатели метаболизма

#### *Дополнительные обследования*

- Тромбоэластография с картированием тромбоцитов, уровень С-реактивного белка, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), цистатин С, скрининг гепарин-индуцированной тромбоцитопении

### 2. Анамнез заболевания и семейный анамнез

- Кровотечения и тромбозы в анамнезе

#### *При отягощенном анамнезе дополнительно*

- Антикардиолипиды, бета-2 гликопротеин, волчанский антикоагулянт, фактор V Лейден, мутация гена протромбина 20210A, антитромбин 3 и белки C и S

## После имплантации МПК

### 1. Нулевые сутки после операции

- После завершения гемостаза назначение бивалирудина в дозе 0,1–0,3 мг/кг/ч при начальном целевом АЧТВ 50–60 секунд, с последующим увеличением дозы в течение нескольких дней до достижения АЧТВ в пределах от 70 до 90 секунд.

### 2. Первые послеоперационные сутки

- *Паракорпоральный тип механической поддержки кровообращения*
  - Продолжается терапия бивалирудином. Начало приема антиагрегантов в течение 1–2 недель после имплантации. При развитии признаков образования фибрина или формирования сгустка на искусственном желудочке сердца возможно более раннее начало антиагрегантной терапии.
- *Интракорпоральный тип механической поддержки кровообращения*
  - Терапия бивалирудином или нефракционированным гепарином на ранних сроках с последующим переходом на непрямые антикоагулянты с поддержанием целевых показателей МНО от 2 до 3,5. На 5–7-е сутки к терапии добавить антиагреганты.

Авторы показали эффективное применение данного протокола при ведении детей и подростков после имплантации систем длительной механической поддержки кровообращения [40].

Изменения в стратегии антикоагулянтной терапии с появлением прямого ингибитора тромбина бивалирудина, новых пероральных антикоагулянтов прямого действия и прямых ингибиторов фактора Ха открывают новые перспективы в персонализации подхода при лечении детей с имплантированными системами длительной механической поддержки кровообращения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A et al. Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *Pediatr Neonatol*. 2017; 58 (2): 303–312.
- Rossano JW, Shaddy RE. Heart failure in children: etiology and treatment. *J Pediatr*. 2014; 165 (2): 228–233.
- Kreuziger LB, Massicotte MP. Adult and pediatric mechanical circulation: a guide for the hematologist. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 30: 507–515.
- Owens WR, Bryant R 3rd, Dreyer WJ, Price JF, Morales DL. Initial Clinical Experience With the HeartMate II Ventricular Assist System in a Pediatric Institution. *Artif Organs*. 2010; 34: 600–603.
- D'Alessandro D, Forest SJ, Lamour J, Hsu D, Weinstein S, Goldstein D. First reported use of the Heartware HVAD in the US as bridge to transplant in an adolescent. *Pediatr Transplantation*. 2012; 16: 356–359.
- Morales DLS, Adachi I, Peng DM, Sinha P, Lorts A, Fields K et al. Fourth Annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (Pedimacs) Report. *Ann Thorac Surg*. 2020; 110 (6): 1819–1831.
- Ekdahl KN, Teramura Y, Hamad OA, Asif S, Duehrkop C, Fromell K et al. Dangerous liaisons: complement, coagulation, and kallikrein/kinin cross-talk act as a linchpin in the events leading to thromboinflammation. *Immunol Rev*. 2016; 274 (1): 245–269.
- Himmelreich G, Ullmann H, Riess H, Rosch R, Loebe M, Schiessler A, Hetzer R. Pathophysiologic role of contact activation in bleeding followed by thromboembolic complications after implantation of a ventricular assist device. *ASAIO J*. 1995; 41 (3): M790–M794.
- Jaffer IH, Fredenburgh JC, Hirsh J, Weitz JI. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? *J Thromb Haemost*. 2015; 13 (suppl 1): S72–S81.
- Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost*. 2006; 95: 362–372.
- Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Powers P. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987; 70: 165–172.
- Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1990; 12: 95–104.
- Williams GD, Bratton SL, Nielsen NJ, Ramamoorthy C. Fibrinolysis in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1998; 12: 633–638.
- Kreuziger LB, Massicotte MP. Adult and pediatric mechanical circulation: a guide for the hematologist. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 30: 507–515.
- Edmunds EL. The blood-surface interface. *Gravlee GP, editor. Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice* 3 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins (2008).
- Kreuziger LB, Massicotte MP. Mechanical circulatory support: balancing bleeding and clotting in high-risk patients. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2015: 61–68.
- Rosenthal DN, Almond CS, Jaquiss RD, Peyton CE, Auerbach SR, Morales DR et al. Adverse events in children implanted with ventricular assist devices in the United States: data from the pediatric interagency registry for mechanical circulatory support (PediMACS). *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35: 569–577.
- Sutor AH, Massicotte P, Leaker M, Andrew M. Heparin therapy in pediatric patients. *Semin Thromb Hemost*. 1997; 23: 303–319.
- Severin T, Sutor AH. Heparin-induced thrombocytopenia in pediatrics. *Semin Thromb Hemost*. 2001; 27: 293–299.
- Vakil NH, Kanaan AO, Donovan JL. Heparin-Induced Thrombocytopenia in the Pediatric Population: A Review of Current Literature. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012; 17 (1): 12–30.
- Avila L, Amiri N, Yenson P, Khan S, Zavareh ZT, Chan AKC et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia in a Pediatric Population: Implications for Clinical Probability Scores and Testing. *J Pediatr*. 2020; 226: 167–172.
- Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, Elankumaran S, Smith S, Pelzer K et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2457–2467.
- Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Venner TJ, Shaughnessy SG. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. *Thromb Haemost*. 1998; 80: 413–417.
- Jones AJ, O'Mara KL, Kelly BJ, Samraj RS. The impact of antithrombin III use in achieving anticoagulant goals in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017; 22: 320–325.
- Buck ML. Bivalirudin as an alternative to heparin for anticoagulation in infants and children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015; 20: 408–417.
- Campbell CT, Diaz L, Kelly B. Description of Bivalirudin Use for Anticoagulation in Pediatric Patients on Mechanical Circulatory Support. *Ann Pharmacother*. 2021; 55 (1): 59–64.
- Ghbeis MB, Vander Pluym CJ, Thiagarajan RR. Hemostatic challenges in pediatric critical care medicine – he-

- mostatic balance in VAD. *Front Pediatr.* 2021; 26: 625–632.
28. Steiner ME, Bomgaars LR, Massicotte MP. Berlin heart EXCOR pediatric VAD IDE study investigators anti-thrombotic therapy in a prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *ASAIO J.* 2016; 62: 719–727.
  29. Sylvia LM, Ordway L, Pham DT, DeNofrio D, Kieran M. Bivalirudin for treatment of LVAD thrombosis: a case series. *ASAIO J.* 2014; 60: 744–747.
  30. VanderPluym CJ, Cantor RS, Machado D, Boyle G, May L, Griffiths E et al. Utilization and outcomes of children treated with direct thrombin inhibitors on paracorporeal ventricular assist device support. *ASAIO J.* 2020; 66: 939–945.
  31. Miera O, Schmitt KL, Akintuerk H, Boet A, Cesnjevar R, Chila T et al. Antithrombotic therapy in pediatric ventricular assist devices: Multicenter survey of the European EXCOR Pediatric Investigator Group. *Int J Artif Organs.* 2018 Jul; 41 (7): 385–392.
  32. Steiner ME, Bomgaars LR, Massicotte MP. Antithrombotic therapy in a prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *ASAIO J.* 2016; 62: 719–27.
  33. Peng E, Kirk R, Wrightson N, Duong P, Ferguson L, Grisselli M et al. An extended role of continuous flow device in pediatric mechanical circulatory support. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102: 620–627.
  34. Rosenthal DN, Lancaster CA, McElhinney DB, Chen S, Stein M, Lin A et al. Impact of a modified antithrombotic guideline on stroke in children supported with a pediatric ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36: 1250–1257.
  35. O'Connor MJ, Lorts A, Davies RR, Fynn-Thompson F, Joong A, Maeda K et al. Early experience with the HeartMate 3 continuousflow ventricular assist device in pediatric patients and patients with congenital heart disease: A multicenter registry analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2020 Jun; 39 (6): 573–579.
  36. Andreas M, Moayedifar R, Wieselthaler G, Wolzt M, Riebandt J, Haberl T et al. Increased thromboembolic events with dabigatran compared with Vitamin K antagonism in left ventricular assist device patients. *Circ Heart Fail.* 2017; 10 (5): 1–6.
  37. Parikh V, Parikh U, Ramirez AM, Lamba H, George J, Fedson S et al. Novel oral anticoagulants in patients with continuous flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38: S425.
  38. Schulte-Eistrup S, Mayer-Wingert N, Reiss N, Sindermann J, Warnecke H. Apixaban in HVAD patients non-compliant to standard vitamin-k-antagonism. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38: S68.
  39. Li S, Mahr C. Anticoagulation in the HeartMate 3 Left Ventricular Assist Device: Are We Finally Moving the Needle? *ASAIO J.* 2022; 68 (3): 323–324.
  40. Ghbeis MB, Vander Pluym CJ, Thiagarajan RR. Hemostatic Challenges in Pediatric Critical Care Medicine – Hemostatic Balance in VAD. *Front Pediatr.* 2021; 9: 1–11.

Статья поступила в редакцию 15.09.2022 г.  
The article was submitted to the journal on 15.09.2022