

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-61-69>

СЛУЧАЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ПРОТЕИНА С У БОЛЬНОГО, ОПЕРИРОВАННОГО ПО ПОВОДУ ЦИАНОТИЧЕСКОГО ПОРОКА СЕРДЦА

Гончаров А. А.^{*}, Рыбка М. М., Хинчагов Д. Я., Рогальская Е. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Дефицит протеина С является редким заболеванием. Однако у недоношенных детей с цианотическими пороками сердца данная патология может встречаться часто.

Цель — представить клиническое наблюдение интраоперационного выявления дефицита протеина С у новорожденного больного, оперированного по поводу цианотического порока сердца.

Основные сведения. Описано клиническое наблюдение интраоперационного рецидивирующего тромбоза системно-легочных шунтов у новорожденного больного с цианотическим пороком сердца. Новорожденные и недоношенные дети с цианотическими пороками сердца являются категорией высокого риска развития интраоперационных тромбозов из-за дефицита естественных антикоагулянтов, который может возникнуть как вследствие генетически обусловленного дефицита протеина С, так и вследствие недоношенности ребенка, незрелости печени, снижения ее синтетической функции, сердечной недостаточности и гипоксемии. Необходим дополнительный предоперационный скрининг на наличие дефицита естественных антикоагулянтов у данной группы больных, а в стационарах, в которых им выполняют операции, должна быть возможность проведения заместительной терапии концентратом протеина С.

Ключевые слова: дефицит протеина С, естественные антикоагулянты, врожденные цианотические пороки сердца

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гончаров А.А., Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Рогальская Е.А. Случай интраоперационного выявления дефицита протеина С у больного, оперированного по поводу цианотического порока сердца. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1): 61–69. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-61-69>

A CLINICAL CASE OF PROTEIN C DEFICIENCY REVEALED IN A PATIENT DURING SURGERY FOR CYANOTIC HEART DEFECT

Goncharov A. A.^{*}, Rybka M. M., Khinchagov D. Ya., Rogalskaya E. A.

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 121552, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Protein C deficiency is a rare condition. However, this pathology occurs more frequently in premature babies with cyanotic heart disease.

Aim. To present a clinical case of an intraoperative detection of protein C deficiency in a patient operated for cyanotic heart disease.

General findings. A clinical case of an intraoperative recurrent thrombosis of systemic-to-pulmonary shunts in a newborn patient with cyanotic heart disease is described. Newborn and premature babies with cyanotic heart defects belong to a high risk group of developing intraoperative thrombosis due to a deficiency of natural anticoagulants, which can occur as a result of genetically conditioned protein C deficiency, prematurity, immaturity of the liver or its reduced synthetic function, heart failure and hypoxemia. Additional pre-operative screening is required for detecting a deficiency of natural anticoagulants in this group of patients. The hospitals that perform such surgery should be equipped with protein C concentrates.

Keywords: protein C deficiency, natural anticoagulants, congenital cyanotic heart defects

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Goncharov A.A., Rybka M.M., Khinchagov D.Ya., Rogalskaya E.A. A clinical case of protein C deficiency revealed in a patient during surgery for cyanotic heart defect. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(1): 61–69 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-61-69>

Введение

Система гемостаза представляет собой комплекс факторов и механизмов, обеспечивающих оптимальное состояние агрегатного состояния форменных элементов крови. Она включает: свертывающую систему, обеспечивающую коагуляцию белков крови и тромбообразование; противосвертывающую систему, обуславливающую торможение или блокаду коагуляции белков плазмы и процесс тромбообразования; фибринолитическую систему, реализующую процессы лизиса фибрина [1].

Противосвертывающая система состоит из первичных и вторичных антикоагулянтов. Первичные антикоагулянты (антитромбин III, гепарин, протеин С,

протеин S, антитромбопластины, липидный ингибитор) всегда присутствуют в циркулирующей крови. Вторичные антикоагулянты (антитромбин I, продукты деградации фибрина) образуются в результате протеолитического расщепления факторов свертывания, в процессе образования и растворения фибринового сгустка [2].

В первые 5–7 дней жизни у здоровых доношенных детей наблюдается уменьшение в плазме крови концентрации витамин К-зависимых факторов свертывания и развитие физиологической гипокоагуляции, что сопряжено с транзитным дефицитом естественных физиологических антикоагулянтов и основных

компонентов фибринолиза. Такое соотношение свидетельствует о сбалансированности между отдельными звеньями системы гемостаза, хотя и на более низком функциональном уровне, чем у взрослых. В дальнейшем концентрация факторов свертывания и естественных антикоагулянтов начинает постепенно нарастать. Протромбиновый тест, зависящий от активности факторов свертывания X, V, VII и II, нормализуется к 14-му дню жизни. К этому же сроку восстанавливается фибринолитическая активность крови [3].

В период новорожденности, когда снижена продукция плазминогена, жидкое состояние крови поддерживается с помощью полиморфноядерных лейкоцитов, то есть альтернативным механизмом фибринолиза [4].

Установлено, что у новорожденных, приложенных к груди в первые два часа после рождения, концентрация в крови витамин К-зависимых прокоагулянтов в среднем на 25% больше, чем у детей, получивших грудное молоко через 8–10 часов после рождения [5]. В таблице 1 приведены данные о динамике активности протеина С в зависимости от возраста.

В 1976 г. J. Stenflo из бычьей плазмы выделил протеин С [7]. Однако его функция в физиологии регуляции гемостаза была определена J. H. Griffin и соавт. в 1982 г. [8]. Протеин С находится в плазме в качестве предшественника сериновой протеазы в концентрации 3–5 мг/л. Период его полураспада в циркулирующей крови короткий и составляет около 8 часов [9]. Активность протеина С у новорожденных гораздо ниже, чем у взрослых. Средняя плазменная активность протеина С и протеина S у здоровых доношенных детей составляет 35%. Плазменная активность протеина С у недоношенных детей более низкая, чем у доношенных. Она увеличивается после рождения и достигает нижней границы референтных значений для взрослых (~50 МЕ/дл) в течение от 6 месяцев до 1 года [4].

Протеин С синтезируется в печени при помощи витамина К и циркулирует в кровотоке в неактивной форме. Активация происходит при участии небольшого количества тромбина [6]. Значительное ускорение этой реакции происходит при воздействии тромбомодулина — поверхностного белка эндотелиальных клеток, связывающегося с тромбином. В присутствии своего кофактора, протеина S, активированный протеин С на фосфолипидной поверхности расщепляет, а затем и инактивирует факторы Va и VIIIa. Этот механизм эффективно предупреждает дальнейшее образование тромбина и трансформирует его в активатор антикоагулянтного механизма. Оба естественных антикоагулянта (протеин С и протеин S) являются важными модуляторами активации свертывания крови. Поэтому у больных, имеющих врожденный их дефицит, имеется склонность к тяжелым тромботическим нарушениям [6, 9].

Второй важной функцией протеина С является подавление продукции эндотелиальными клетками ин-

Таблица 1. Изменение активности протеина С в зависимости от возраста [6]

Table 1. Changes in the plasma activity of protein C depending on age [6]

Возраст Age	Активность протеина С (%) Activity of protein C (%)
До 5-го дня жизни Before 5th day of life	17–53
5–30 дней 5–30 days	20–64
1–3 месяца 1–3 months	21–65
3–6 месяцев 3–6 months	28–80
6–12 месяцев 6–12 months	37–81
1–6 лет 1–6 years	40–92
6–10 лет 6–10 years	45–93
10–16 лет 10–16 years	55–111
>16 лет >16 years	70–140

Таблица 2. Классификация степени тяжести дефицита протеина С [12]

Table 2. Classification of the severity of protein C deficiency [12]

Плазменная активность протеина С Plasma protein C activity		Выраженность дефицита протеина С Severity of PC deficiency
МЕ/дл IU/dL	%	
65–135 МЕ/дл 65–135 IU/dL	64–135	Норма Healthy adult
>20 МЕ/дл >20 IU/dL	>20	Умеренный Mild
20–1 МЕ/дл 20–1 IU/dL	1–20	Средней тяжести Moderately severe
<1 МЕ/дл <1 IU/dL	< 1	Тяжелый Severe

гибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) по механизму обратной отрицательной связи, что выводит из-под контроля тканевой активатор плазминогена (ТАП). Следствием этого является косвенная стимуляция системы фибринолиза и усиление антикоагулянтной активности активированного протеина С [10].

Протеин С можно определять различными методами: хромогенными, клоттинговыми и иммунохимическими. Оптимальные для клинической интерпретации результаты получаются при использовании хромогенного метода [6, 11].

Уменьшение синтеза протеина С и протеина S у недоношенных детей может быть следствием заболевания печени или ее «незрелости». Выделяют два основных состояния, влияющих на активность протеина С в плазме: дефицит витамина К и инфекция. Оба этих состояния нередко встречаются в раннем

младенчестве. Аутоиммунные синдромы могут также ассоциироваться с приобретенным дефицитом протеина С и протеина S вследствие наличия аутоантител [3].

P. Tientadakul и соавт. [12] предложили классификацию дефицита протеина С в зависимости от уровня активности (табл. 2).

Хотя частота тяжелых генетически обусловленных гомозиготных форм дефицита протеина С низкая и составляет примерно 1: 4 000 000 населения [13], распространенность других форм выше и составляет 1 на 20 000 [9]. Ген дефицита протеина С передается по наследству представителям обоего пола (до 0,5 % случаев). Определяется два типа носительства мутированного гена: гомозиготное носительство — диагностируется у новорожденных и сопровождается синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, неонатальной пурпурой и т. д.; и гетерозиготное носительство — проявляется после полового созревания [14].

Различают два типа дефицитных состояний протеина С: тип I — количественный дефицит, при котором снижен синтез протеина С, и тип II, при котором нарушена структура протеина С [9]. В соответствии с этим при диагностике патологии, обусловленной дефицитом или структурными изменениями протеина С, определяют два показателя: количество и активность протеина С в плазме крови. У новорожденных с тяжелым дефицитом протеина С прогноз неблагоприятный. Осложнения от частых трансфузий плазмы способствуют высокому уровню детской смертности [15]. Имеются ограниченные данные об отдаленных результатах лечения больных с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С [16].

Общенациональное исследование в Японии включило 301 случай детских тромбозов у больных с 2006 по 2010 гг. У 48 (15 %) больных была диагностирована врожденная тромбофилия. Среди них дефицит протеина С был выявлен у 22 (46 %) больных, протеина S — у 7 (15 %), антитромбина III — у 5 (10 %), другие причины — у 14 (29 %) больных. Отмечено, что 25 % больных с врожденным дефицитом протеина С родились у здоровых родителей, у которых была нормальная активность протеина С. Низкая активность протеина С у этих детей постепенно увеличивалась и достигала с возрастом нормальных значений. У таких больных может быть диагностирован неонатальный ненаследственный дефицит протеина С [17].

Анализ на протеин С также проводят для определения прогноза при септических состояниях. Если плазменная активность протеина С у больных сепсисом снижается менее 40 % и в динамике уменьшается на 10 % в сутки, то прогноз неблагоприятный [9].

В 1993 г. была обнаружена устойчивость к активированному протеину С, что чаще всего являлось причиной в мутации фактора V Лейдена [18]. Фактор V

становится не чувствительным к ингибирующему воздействию протеина С, что и определяет склонность к тромбозам.

Устойчивость к активированному протеину С выявляется и у детей с низким насыщением артериальной крови кислородом [19].

S. Ohga и D. Kang [20] при метаанализе исследований, в которые были включены дети с артериальным ишемическим инсультом, установили, что для детей с дефицитом протеина С отношение рисков составляет 8,46. Эти данные свидетельствуют о важности скрининга наследственной тромбофилии, в первую очередь дефицита протеина С, у молодых больных с артериальными тромботическими осложнениями. Уменьшение плазменной активности протеина С в послеоперационном периоде является одним из факторов риска развития тромботических осложнений.

M. L. Moster [21] показал, что больные с дефицитом протеина С, перенесшие инфаркт миокарда и ишемический инсульт, были на 10 лет моложе по сравнению с больными, не имевшими дефицита протеина С.

Описан случай артериального тромбоза брюшной аорты с переходом на подвздошные артерии у девятидневного ребенка, при обследовании у него был выявлен дефицит протеина С [22].

Y. Matsunaga и соавт. [23] описали случай острого почечного повреждения у новорожденного, ассоциированного с изолированным ненаследственным дефицитом протеина С. Активность протеина С у этого младенца составила 6 %, активность протеина S — 61 %, при этом не было выявлено генетически обусловленных мутаций в гене, кодирующем протеин С. Гиперкоагуляция и различие в величине активностей протеина С и протеина S были необъяснимы. Это состояние сопровождалось также высокой концентрацией D-димера. Авторы расценили это состояние как неонатальный ненаследственный дефицит протеина С, проявляющийся тромбофилией и имитирующий наследственный дефицит протеина С [23].

Установлено, что дети с врожденными пороками сердца, в отличие от здоровых, чаще подвержены риску тромбообразования в результате снижения активности протеина С ($71,1 \pm 29,8$ против $117,8 \pm 24,8$ %, $p = 0,02$) [11]. У подростков с цианотическими пороками сердца (средний возраст 15 лет) активность протеина С была ниже, чем у подростков с врожденными пороками сердца, не сопровождающимися цианозом ($88,8$ против 106 %, $p < 0,01$) [24].

Взаимосвязь между случаями тромбоза системно-легочных анастомозов/шунтов и тромбофилиями до конца не изучена. Тромбоз анастомоза/шунта может возникнуть вследствие механических и гемодинамических причин, но их причиной может быть и тромбофилия. С 2010 по 2012 гг. было проведено исследование, включавшее 77 детей, которым была проведена

операция наложения системно-легочных анастомозов. При тромбозе анастомоза выполнялось исследование на наличие тромбофилии. Тромбоз возник у 8 (10%) из 77 детей. Тромбофилия была выявлена у 3 из этих 8 детей: у одного ребенка с антифосфолипидным синдромом, у одного с мутацией V фактора и у одного с дефицитом протеина С [25]. Дефицит протеина С также может явиться причиной тромбоза ветвей аорты у новорожденных детей [26].

Средством для лечения дефицита протеина С являются свежезамороженная плазма и концентрат протеина С [15]. Описано применение прямого ингибитора X фактора эндоксабана для лечения врожденного дефицита протеина С [27].

Эффективность внутривенного введения концентрата протеина С для предотвращения дальнейших тромботических эпизодов у лиц, страдающих тяжелым дефицитом протеина С, была впервые описана М. Dreyfus и соавт. [28] в 1991 г. В 2002 г. В. Moritz и соавт. [29] описали еще один случай успешного введения внутривенного введения концентрата протеина С, приведя режим проведения поддерживающей терапии с помощью внутривенного введения концентрата протеина С по 30–50 МЕ/кг каждые 1–3 дня [9]. Введение концентрата протеина С подкожно было впервые описано А. Minford и соавт. в 1996 г. [30]. Позднее последовали и другие сообщения о подкожном введении протеина С [31–33]. Единого подхода к использованию этой формы препарата до сих пор нет [6].

Существует несколько вариантов поддерживающей терапии при тяжелом дефиците протеина С. Это может быть комбинация пероральных антикоагулянтов с препаратами протеина С или монотерапия пероральными антикоагулянтами.

При использовании одного только варфарина иногда возникали трудности с подбором дозы при лечении маленьких детей с дефицитом протеина С [34]. Такой вариант лечения приемлем у детей старшего возраста и оказался экономически выгодным. Для проведения длительной заместительной терапии внутривенной формой протеина С у детей раннего возраста обычно требуется центральный венозный доступ. Эти больные имеют склонность к гиперкоагуляции, поэтому при наличии центрального венозного катетера риск тромбоза и инфекции у них очень высок. Отсутствие осложнений, ассоциированных с центральным венозным катетером, является главным преимуществом подкожного пути введения протеина С. Если у больных отсутствует необходимость в центральном венозном доступе по причинам, не связанным с терапией внутривенной формой препарата протеина С, то применение подкожной формы протеина С в такой группе больных является оправданным [9].

Эффективность скрининга больных группы риска изучается, и для обоснования эффективности тако-

го скрининга требуются дополнительные исследования [35].

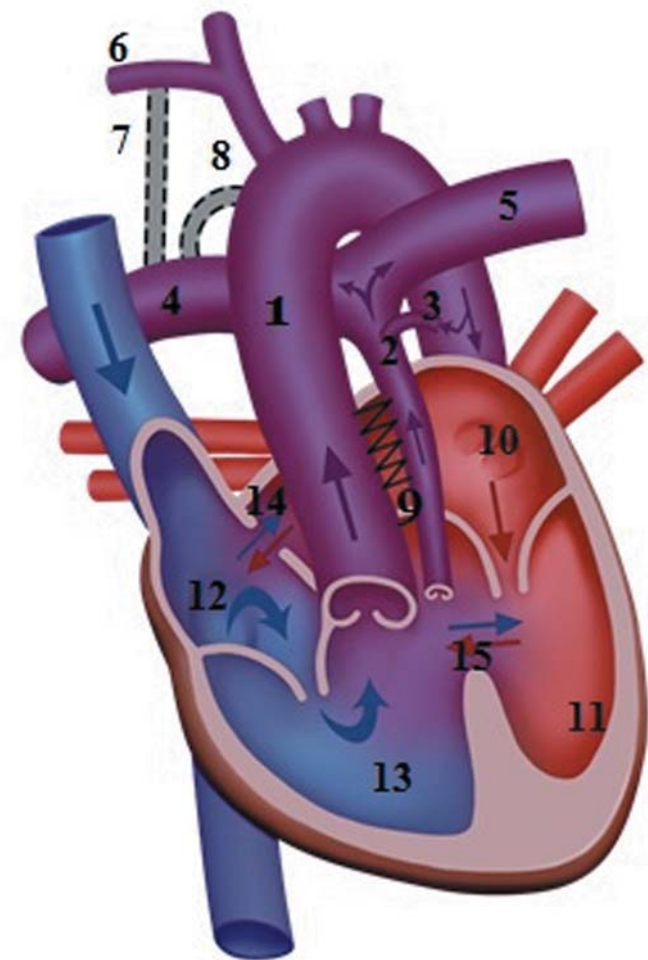
Цель работы — представить клиническое наблюдение интраоперационного выявления дефицита протеина С у больного, оперированного по поводу цианотического порока сердца.

Клиническое наблюдение

Больной Б., возраст — 6 дней, масса тела — 2,7 кг. Диагноз: «Атрезия легочной артерии I тип, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, межпредсердное сообщение, недостаточность кровообращения 2 Б степени, церебральная ишемия I степени, синдром церебральной депрессии, внутрижелудочковое кровоизлияние I степени, синдром гипотонии. Недоношенность, родился на 36-й неделе беременности».

Больному была запланирована плановая операция: реконструкции путей оттока из правого желудочка. Состояние ребенка было крайне тяжелым, тяжесть обусловлена врожденным пороком сердца. Гемодинамика стабильная: артериальное давление (АД) 68/40 мм рт. ст., ритм сердца синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 130 уд/мин. Насыщение гемоглобина крови кислородом, по данным пульсоксиметрии (SpO_2), составляло 82%. Индукция в анестезию прошла без особенностей. В ходе оперативного вмешательства план операции был изменен в связи с анатомическими особенностями больного: коронарная артерия пересекала выводной отдел правого желудочка. Было принято решение о наложении подключично-легочного анастомоза справа для увеличения кровотока по малому кругу кровообращения. Был введен гепарин в дозе 100 ед/кг, начат основной этап операции, который проходил без особенностей. С помощью синтетического протеза Gore-tex № 3,5 создан подключично-легочный анастомоз справа (рис. 1).

Отпущен анастомоз, отмечен прирост насыщения крови кислородом. Пальпаторно ощущалась пульсация работающего анастомоза. Через 5 минут после отпущения анастомоза стала прогрессировать артериальная гипотония до 50/33 мм рт. ст., уменьшился показатель SpO_2 до 40%, выросла брадикардия до 90 уд/мин. Была налажена инсuffляция оксида азота, инфузия вазопростана со скоростью 0,01 мкг/кг/мин, повторно введен гепарин в дозе 100 ед/кг, увеличена доза кардиотонических препаратов: адреналин 0,1 мкг/кг/мин, норадреналин 0,1 мкг/кг/мин. В результате была достигнута стабилизация гемодинамики: АД 72/44 мм рт. ст., SpO_2 56%. Ситуация расценена как тромбоз анастомоза. Оперировавший хирург отметил, что пальпаторно перестал ощущать пульсацию работающего анастомоза. Было принято решение о наложении центрального аортолегочного анастомоза с правой легочной артерией



1 — аорта/aorta; 2 — ствол легочной артерии/truncus of pulmonary artery; 3 — открытый артериальный проток/persistent arterial duct; 4 — правая легочная артерия/right pulmonary artery; 5 — левая легочная артерия/left pulmonary artery; 6 — правая подключичная артерия/right subclavian artery; 7 — подключично-легочный анастомоз справа из синтетического протеза/systemic-to-pulmonary shunt (right subclavian artery to right pulmonary artery) Gore-tex; 8 — центральный анастомоз между аортой и правой легочной артерией из синтетического протеза/central-to-pulmonary shunt (aorta to right pulmonary artery) Gore-tex; 9 — центральный анастомоз между аортой и стволом легочной артерии/central shunt (aorta to truncus of pulmonary artery); 10 — левое предсердие/left atrium; 11 — левый желудочек/left ventricle; 12 — правое предсердие/right atrium; 13 — правый желудочек/right ventricle; 14 — дефект межпредсердной перегородки/atrial septal defect; 15 — дефект межжелудочковой перегородки/ventricular septal defect

Рисунок 1. Схема операции (Хинчагов Д.Я., Гончаров А.А.)
Figure 1. Plan of operation (Khinchagov D.Ya., Goncharov A.A.)

синтетическим протезом Gore-tex (рис. 1). После наложения и запуска анастомоза отмечено увеличение показателя SpO_2 и стабилизация гемодинамики. Однако через 3 мин после наложения анастомоза вновь резко снизился показатель SpO_2 , наросли брадикардия и гипотония. Диагностирован тромбоз центрального анастомоза. Выполнены прямой массаж сердца, увеличены дозы кардиотонических препаратов (адреналин 0,15 мкг/кг/мин, норадреналин 0,3 мкг/кг/мин), болюсно введены мезатон, гидрокарбонат натрия, атропин, дексаметазон в возрастных дозах, повторно введен гепарина в дозе 100 ед/кг. Проведенные мероприятия вновь привели к стабилизации гемодинамики и окси-

Таблица 3. Результаты клоттинговых тестов
Table 3. Clotting test results

Показатель Parameter	Результаты Results	Референсные значения Reference range
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	21	10–15
МНО INR	1,99	0,8–1,1
Концентрация фибриногена, г/л Fibrinogen concentration, g/l	2,17 г/л	1,6–4,2
АЧТВ, сек APTT, s	Не свернулось No clotting	27–74

Примечание. МНО — международное нормализованное соотношение, АРТТ — активированное частичное время тромбопластина.

Note. INR — International Normalized Ratio, APTT — Activated Partial Thromboplastin Time.

Таблица 4. Активности естественных антикоагулянтов
Table 4. Activity of natural anticoagulants

Показатель Parameter	Результаты Results
Протеин, С % Protein, C %	<10
Протеин S, % Protein S, %	46
Антитромбин III, % Antithrombin III, %	32
D — димеры мкг/л D — dimer mcg/l	1812

генации: АД 75/41 мм рт. ст., SpO_2 54 %. Было принято решение о наложении центрального аортолегочного анастомоза с подшиванием ствола легочной артерии к восходящей аорте без использования синтетического протеза Gore-tex. После окончания операции гемодинамика была компенсирована инфузией адреналина в дозе 0,15 мкг/кг/мин, норадреналина 0,3 мкг/кг/мин, АД 69/42 мм рт. ст., ритм сердца — синусовый с ЧСС 112 уд./мин, SpO_2 49 %. Для дальнейшего наблюдения и лечения больной был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

При поступлении в ОРИТ состояние ребенка было крайне тяжелым: гемодинамика — нестабильная, АД 55/32 мм рт. ст. при постоянной инфузии адреналина 0,2 мкг/кг/мин, норадреналина 0,3 мкг/кг/мин. Ритм был синусовый, ЧСС 120 уд./мин, SpO_2 65 %, кожные покровы цианотичные. Результаты клоттинговых тестов при поступлении в ОРИТ приведены в таблице 3.

Полученные данные можно было интерпретировать как гипокоагуляцию, обусловленную введением гепарина. Однако, учитывая клиническую картину, обследование было дополнено определением активности естественных антикоагулянтов (табл. 4).

Вероятнее всего, причиной рецидивирующих интраоперационных тромбозов явился дефицит протеина С. Можно предположить, что тромбообразование на синтетической поверхности протеза, не выстланной эндотелием, происходило в течение нескольких минут, даже в условиях системной гипокоагуляции, вызванной введением гепарина. Эндотелизированная поверхность центрального анастомоза оказалась более устойчивой к тромбообразованию. Однако в течение суток, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, тромбоз произошел и там, что привело к смерти ребенка.

Обсуждение

В описанном клиническом наблюдении причиной тромбирования анастомозов послужил дефицит протеина С. Невозможно однозначно утверждать, был этот дефицит врожденным или приобретенным. Частота тя-

желого генетически обусловленного дефицита протеина С составляет 1:4 000 000 [8]. Вероятнее всего, в приведенном клиническом наблюдении физиологический дефицит был усугублен недоношенностью ребенка, «незрелостью» печени, снижением ее синтетической функции, сердечной недостаточности, гипоксемии. Дефицит естественных антикоагулянтов — это нередкое явление у новорожденных с пороками сердца. Новорожденные и недоношенные дети с цианотическими пороками сердца являются категорией высокого риска развития интраоперационных тромбозов по причине дефицита естественных антикоагулянтов. Поэтому необходим дополнительный скрининг наличия дефицита естественных антикоагулянтов у данной группы больных, а в стационарах, в которых осуществляется хирургическое лечение таких пациентов, должна быть возможность проведения заместительной или корригирующей терапии концентратом протеина С.

Литература

1. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология. Том 2. М.: ГЭОТАР-Мед, 2011. 64 с.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. 27 с.
3. Чупрова А.В. Система неонатального гемостаза в норме и при патологии (научный обзор). Бюллетень СО РАМН. 2005; (4): 13–19.
4. Чупрова А.В. Состояния фибринолитической системы новорожденных. Педиатрия. 1987; (9): 13–16.
5. Чупрова А.В., Баркаган Л.З., Малаховский Ю.Е. Роль раннего кормления и введение викасола в становлении гемокоагуляции у новорожденных. Педиатрия. 1983; (10): 8–10.
6. Ohga S., Ishiguro A., Takahashi Y. et al. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int.* 2013; 55(3): 267–71. DOI: 10.1111/ped.12102.
7. Stenflo J. A new vitamin K-dependent protein: purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chem.* 1976; 251: 355–63.
8. Griffin J.H., Evatt B., Zimmerman T.S. et al. C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981; 68: 1370–3. DOI: 10.1172/jci110385.
9. Goldenberg N.A., Manco-Johnson M.J. Protein C deficiency. *Haemophilia.* 2008; 14(6): 1214–21. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x.
10. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: НьюДиамед, 2001. 36 с.
11. Kajimoto H., Nakazawa M., Murasaki K. et al. Increased thrombogenesis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Circ J.* 2007; 71(6): 948–53. DOI: 10.1253/circj.71.948.
12. Tientadakul P., Chinthamit Y., Sanpakit K. et al. Inappropriate use of protein C, protein S, and antithrombin testing for hereditary thrombophilia screening: an experience from a large university hospital. *Int J Lab Hematol.* 2011; 33(6): 593–600. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2011.01332.x.
13. Dahlbäck B. The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res.* 1995; 77(1): 1–43. DOI: 10.1016/0049-3848(94)00138-4.
14. Marlar R.A., Neumann A. Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C or protein S deficiencies *Semin Thromb Hemost.* 1990; 16(4): 299–309. DOI: 10.1055/s-2007-1002683.

Reference

1. Litvitsky P.F. Pathophysiology Vol. 2. Moscow: GEOTAR Med, 2011. 64 p. (In Russian).
2. Barkagan Z.S. Hemorrhagic diseases and syndromes. Moscow: Medicine, 1988. 27 p. (In Russian).
3. Chuprova A.V. System of neonatal hemostasis in norm and pathology. *Bulletin of SB RAMS.* 2005; (4): 13–19. (In Russian).
4. Chuprova A.V. Conditions of the fibrinolytic system of newborns. *Pediatrics.* 1987; (9): 13–6. (In Russian).
5. Chuprova A.V., Barkagan L. Z., Malakhovsky Yu. E. The role early nutrition and the injection of vicasol in the formation of hemocoagulation in newborns. *Pediatrics.* 1983; (10): 8–10. (In Russian).
6. Ohga S., Ishiguro A., Takahashi Y. et al. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int.* 2013; 55(3): 267–71. DOI: 10.1111/ped.12102.
7. Stenflo J. A new vitamin K-dependent protein: purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chem.* 1976; 251: 355–63.
8. Griffin J.H., Evatt B., Zimmerman T.S. et al. C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981; 68: 1370–3. DOI: 10.1172/jci110385.
9. Goldenberg N.A., Manco-Johnson M.J. Protein C deficiency. *Haemophilia.* 2008; 14(6): 1214–21. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x.
10. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled therapy of hemostatic disorders. Moscow: NewDiamed, 2001. 22, 36 p. (In Russian).
11. Kajimoto H., Nakazawa M., Murasaki K. et al. Increased thrombogenesis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Circ J.* 2007; 71(6): 948–53. DOI: 10.1253/circj.71.948.
12. Tientadakul P., Chinthamit Y., Sanpakit K. et al. Inappropriate use of protein C, protein S, and antithrombin testing for hereditary thrombophilia screening: an experience from a large university hospital. *Int J Lab Hematol.* 2011; 33(6): 593–600. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2011.01332.x.
13. Dahlbäck B. The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res.* 1995; 77(1): 1–43. DOI: 10.1016/0049-3848(94)00138-4.
14. Marlar R.A., Neumann A. Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C or protein S deficiencies *Semin Thromb Hemost.* 1990; 16(4): 299–309. DOI: 10.1055/s-2007-1002683.

15. Watanabe K., Kato M., Ishimru T., et al. Perioperative management of severe congenital protein C deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017; 28(8): 646–9. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000654.
16. Alhenc-Gelas M., Gandrille S., Aubry M.L., et al. Thirty-three novel mutations in the protein C gene. French INSERM network on molecular abnormalities responsible for protein C and protein S. *Thromb Haemost*. 2000; 83(1): 86–92.
17. Ishiguro A., Taki M. The first national survey of thrombotic disorders in Japanese children (OS-3-116). *Jan. J. Clin. Hematol*. 2011; 52: 1139.
18. Dahlbäck B., Carlsson M., Svensson P.J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90(3): 1004–8. DOI: 10.1073/pnas.90.3.1004.
19. Sambasivan A., Tibble A., Donahue B.S. Low arterial saturation is associated with increased sensitivity to activated protein C in children with congenital heart disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006; 20(1): 38–42. DOI: 10.1053/j.jvca.2005.03.025.
20. Ohga S., Kang D. Paediatric presentation and outcome of congenital protein C deficiency in Japan. *Haemophilia*. 2013; 19(3): 378–84. DOI: 10.1111/hae.12097.
21. Moster M.L. Coagulopathies and arterial stroke. *J Neuroophthalmol*. 2003; 23(1): 63–71. DOI: 10.1097/00041327-200303000-00012.
22. Chakravarty S., Acharyya S., Mahapatra M.K. Congenital protein C deficiency causing major arterial thrombosis in a neonate. *BMJ Case Rep*. 2019; 12(7): e230034. DOI: 10.1136/bcr-2019-230034.
23. Matsunaga Y., Ohga S., Kinjo T. et al. Neonatal asphyxia and renal failure as the presentation of severe Protein C deficiency. *J Perinatol*. 2013; 33: 239–41. DOI: 10.1038/jp.2012.55.
24. Horigome H., Murakami T., Isobe T. et al. Soluble P-selectin and thrombomodulin-protein C-Protein S pathway in cyanotic congenital heart disease with secondary erythrocytosis. *Thromb Res*. 2003; 112(4): 223–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2003.12.011.
25. Ergul Y., Kiplapinar N., Tanidir I.C. et al. Role of thrombophilia factors in acute systemic-pulmonary shunt obstruction. *Pediatr Int*. 2015; 57(6): 1072–7. DOI: 10.1111/ped.12727.
26. Wieland I., Jack T., Seidemann K. et al. Neonatal aortic arch thrombosis: analysis of thrombophilic risk factors and prognosis. *Cardiol Young*. 2014; 24(1): 33–9. DOI: 10.1017/S1047951112002077.
27. Watanabe K., Arakawa Y., Yanagi M. et al. Management of severe congenital protein C deficiency with a direct oral anticoagulant, edoxaban. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(6): e27686 DOI: 10.1002/pbc.27686.
28. Dreyfus M., Magny J., Bridey F. et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. *N Engl J Med*. 1991; 325: 1565–8. DOI:10.1056/NEJM199111283252207.
29. Moritz B., Rogy S., Tonetta S. et al. Efficacy and Safety of a High Purity Protein C Concentrate in the Management of Patients with severe Congenital Protein C Deficiency. 31st Hemophilia Symposium Hamburg 2000: Epidemiology Inhibitors in Hemophilia Therapy and Monitoring of Bleeds in Acute and Intensive Care Medicine Pediatric Hemostaseology Case Reports (pp. 101–109). DOI: 10.1007/978-3-642-59383-3_12.
30. Minford A.M., Parapia L.A., Stainforth C. et al. Treatment of homozygous protein C deficiency with subcutaneous protein C concentrate. *Br J Haematol*. 1996; 93(1): 215–6. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.4691021.x.
31. Hertfelder H.-J., Horneff S., Rey M. et al. Longterm treatment of a severely protein C deficient infant by protein C concentrate substitution. 53rd annual meeting of the Gesellschaft fuer Thrombose und Haemostaseforschung (GTH) Vienna. 2009: A86, abstract PP6.5-2.
15. Watanabe K., Kato M., Ishimru T., et al. Perioperative management of severe congenital protein C deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017; 28(8): 646–9. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000654.
16. Alhenc-Gelas M., Gandrille S., Aubry M.L., et al. Thirty-three novel mutations in the protein C gene. French INSERM network on molecular abnormalities responsible for protein C and protein S. *Thromb Haemost*. 2000; 83(1): 86–92.
17. Ishiguro A., Taki M. The first national survey of thrombotic disorders in Japanese children (OS-3-116). *Jan. J. Clin. Hematol*. 2011; 52: 1139.
18. Dahlbäck B., Carlsson M., Svensson P.J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90(3): 1004–8. DOI: 10.1073/pnas.90.3.1004.
19. Sambasivan A., Tibble A., Donahue B.S. Low arterial saturation is associated with increased sensitivity to activated protein C in children with congenital heart disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006; 20(1): 38–42. DOI: 10.1053/j.jvca.2005.03.025.
20. Ohga S., Kang D. Paediatric presentation and outcome of congenital protein C deficiency in Japan. *Haemophilia*. 2013; 19(3): 378–84. DOI: 10.1111/hae.12097.
21. Moster M.L. Coagulopathies and arterial stroke. *J Neuroophthalmol*. 2003; 23(1): 63–71. DOI: 10.1097/00041327-200303000-00012.
22. Chakravarty S., Acharyya S., Mahapatra M.K. Congenital protein C deficiency causing major arterial thrombosis in a neonate. *BMJ Case Rep*. 2019; 12(7): e230034. DOI: 10.1136/bcr-2019-230034.
23. Matsunaga Y., Ohga S., Kinjo T. et al. Neonatal asphyxia and renal failure as the presentation of severe Protein C deficiency. *J Perinatol*. 2013; 33: 239–41. DOI: 10.1038/jp.2012.55.
24. Horigome H., Murakami T., Isobe T. et al. Soluble P-selectin and thrombomodulin-protein C-Protein S pathway in cyanotic congenital heart disease with secondary erythrocytosis. *Thromb Res*. 2003; 112(4): 223–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2003.12.011.
25. Ergul Y., Kiplapinar N., Tanidir I.C. et al. Role of thrombophilia factors in acute systemic-pulmonary shunt obstruction. *Pediatr Int*. 2015; 57(6): 1072–7. DOI: 10.1111/ped.12727.
26. Wieland I., Jack T., Seidemann K. et al. Neonatal aortic arch thrombosis: analysis of thrombophilic risk factors and prognosis. *Cardiol Young*. 2014; 24(1): 33–9. DOI: 10.1017/S1047951112002077.
27. Watanabe K., Arakawa Y., Yanagi M. et al. Management of severe congenital protein C deficiency with a direct oral anticoagulant, edoxaban. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(6): e27686 DOI: 10.1002/pbc.27686.
28. Dreyfus M., Magny J., Bridey F. et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. *N Engl J Med*. 1991; 325: 1565–8. DOI:10.1056/NEJM199111283252207.
29. Moritz B., Rogy S., Tonetta S. et al. Efficacy and Safety of a High Purity Protein C Concentrate in the Management of Patients with severe Congenital Protein C Deficiency. 31st Hemophilia Symposium Hamburg 2000: Epidemiology Inhibitors in Hemophilia Therapy and Monitoring of Bleeds in Acute and Intensive Care Medicine Pediatric Hemostaseology Case Reports (pp. 101–109). DOI: 10.1007/978-3-642-59383-3_12.
30. Minford A.M., Parapia L.A., Stainforth C. et al. Treatment of homozygous protein C deficiency with subcutaneous protein C concentrate. *Br J Haematol*. 1996; 93(1): 215–6. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.4691021.x.
31. Hertfelder H.-J., Horneff S., Rey M. et al. Longterm treatment of a severely protein C deficient infant by protein C concentrate substitution. 53rd annual meeting of the Gesellschaft fuer Thrombose und Haemostaseforschung (GTH) Vienna. 2009: A86, abstract PP6.5-2.

32. Olivieri, M., Bidlingmaier C., Behnisch W. et al. Management of subcutaneous protein C substitution in children with severe protein C deficiency. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(Suppl. 2): abstractPP-WE-453. DOI: 10.1111/bjh.12640.
33. De Kort E.H.M., Vrancken, S.L.A.G., van Heijst, A.F.J. et al. Longterm subcutaneous protein C replacement in neonatal severe protein C deficiency. *Pediatrics.* 2011; 127: e1338–42. DOI: 10.1542/peds.2009-2913.
34. Minford A., Behnisch W., Brons P. et al. Subcutaneous protein C concentrate in the management of severe protein C deficiency — experience from 12 centres. *Br J Haematol.* 2014; 164(3): 414–21. DOI: 10.1111/bjh.12640.
35. Wu O., Robertson L., Twaddle S. et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol.* 2005; 131(1): 80–90. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05715.x.

Информация об авторах

Гончаров Андрей Андреевич*, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: goncharov141290@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0003-2122-7813

Рыбка Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: rybkamikh@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8206-8794>

Хинчагов Джумбер Яковлевич, кандидат медицинских наук, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: khinch@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4161-7416>

Рогальская Екатерина Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: rogalskaya.ea@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3327-1723>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 13.07.19

Принята к печати: 25.12.2019

32. Olivieri, M., Bidlingmaier C., Behnisch W. et al. Management of subcutaneous protein C substitution in children with severe protein C deficiency. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(Suppl. 2): abstractPP-WE-453. DOI: 10.1111/bjh.12640.
33. De Kort E.H.M., Vrancken, S.L.A.G., van Heijst, A.F.J. et al. Longterm subcutaneous protein C replacement in neonatal severe protein C deficiency. *Pediatrics.* 2011; 127: e1338–42. DOI: 10.1542/peds.2009-2913.
34. Minford A., Behnisch W., Brons P. et al. Subcutaneous protein C concentrate in the management of severe protein C deficiency — experience from 12 centres. *Br J Haematol.* 2014; 164(3): 414–21. DOI: 10.1111/bjh.12640.
35. Wu O., Robertson L., Twaddle S. et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol.* 2005; 131(1): 80–90. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05715.x.

Information about the authors

Andrey A. Goncharov*, Anesthesiologist-Reanimatologist, Anesthesiology and Intensive Care Department, A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: goncharov141290@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2122-7813>

Mikhail M. Rybka, Dr. Sci. (Med.), Head of the Anesthesiology and Intensive Care Department, A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: rybkamikh@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8206-8794>

Djumber Ya. Khinchagov, Cand. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Reanimatologist, Anesthesiology and Intensive Care Department, A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: khinch@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4161-7416>

Ekaterina A. Rogalskaya, Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Department of Hematology, A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: rogalskaya.ea@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3327-1723>

* Corresponding author

Received 13 Jul 19

Accepted 25 Dec 2019