

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Новорождённые с врожденными пороками сердца имеют высокие риски развития тромбозов, частота которых может достигать 40 %.
- ▶ Новорожденные, находящиеся в критическом состоянии после кардиохирургических операций, нуждаются в анти-тромботической терапии.

Что нового дает статья?

- ▶ Пусковые факторы и механизмы развития послеоперационных тромбозов могут различаться даже у одного пациента.
- ▶ «Поздняя» тромбоцитопения в большей степени является маркером тромботических событий, нежели предиктором кровотечений.
- ▶ Тактика послеоперационной тромбопрофилактики должна основываться на всестороннем анализе клинического течения больного, а не только на результатах отдельных лабораторных тестов.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Снижение частоты послеоперационных тромбозов может быть достигнуто за счет стратификации риска тромбозов, базирующейся на гемодинамических, клинических, коагуляционных и прочих факторах, а также предупреждения тромбоз-ассоциированных осложнений и патогенетически обоснованной анти тромботической терапии.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Newborns with congenital heart defects have a high risk of developing thrombosis, which rate can reach 40 %.
- ▶ The critical care newborns after cardiac surgery require antithrombotic therapy.

What are the new findings?

- ▶ Triggers and mechanisms for developing postoperative thrombosis may differ even in one patient.
- ▶ "Late" thrombocytopenia is rather a marker of thrombotic events than a predictor of bleeding.
- ▶ The postoperative thromboprophylaxis should be based on comprehensively analyzed clinical course of the disease, rather than based solely on separate laboratory tests.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Reducing the incidence of postoperative thrombosis can be achieved by stratification of thrombosis risk based on hemodynamic, clinical, coagulation and other factors, as well as prevention of thrombosis-associated complications and pathogenetically-justified antithrombotic therapy.

Введение / Introduction

Кардиохирургический пациент является достаточной сложной моделью для анализа состояния системы свертывания крови. Во-первых, данная категория больных имеет исходные изменения как плазменного, так и тромбоцитарного гемостаза на фоне хронического эндотелиального повреждения при системной артериальной гипоксемии, недостаточности кровообращения, изменении напряжения сдвига [1]. Во-вторых, условия хирургического вмешательства, помимо непосредственной механической травмы, сопряжены с активацией протеаз коагуляционного и фибринолитического каскадов, активацией тромбоцитов, ишемически-реперфузионным повреждением клеток [2]. В раннем послеоперационном периоде при наличии стандартных условий хирургического лечения нередко наблюдается тромбоцитопения, что обусловлено как периоперационной гемодилюцией, так и потреблением тромбоцитов в рамках хирургического гемостаза [3]. Однако явления длительно персистирующей тромбоцитопении или же тромбоцитопении, возникшей впервые в более поздние послеоперационные сроки, зачастую рассматриваются стереотипно, без учета возможных механизмов ее развития. Данный подход обуславливает ошибки в интерпретации клинического статуса пациента, а следовательно, и ошибки в лечебных подходах. При этом «позднюю»

тромбоцитопению зачастую ошибочно связывают с риском возникновения кровотечений и редко рассматривают как проявление тромбообразования.

На фоне активации и повреждения сосудистого эндотелия активность металлопротеазы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13) не обеспечивает должного и своевременного протеолиза фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF), который в данном случае имеет высокую степень экзцитоза из телец Вейбеля–Паладе [4]. Мультимер vWF обладает высоким протромботическим потенциалом, который реализуется при участии активированных тромбоцитов, экспрессирующих мембранные гликопротеиновые рецепторы GP1b [5]. Данное взаимодействие, происходящее при относительном дефиците металлопротеазы ADAMTS-13, проводит к адгезии и агрегации тромбоцитов на поверхности эндотелия сосудистой стенки, формированию тромбоцитарного тромба и последующему развитию тромботической микроангиопатии на фоне высокого потребления тромбоцитов и лабораторного явления тромбоцитопении [6].

Учитывая, что частота тромбозов у пациентов кардиохирургического стационара составляет 11–37 %, часть из которых являются фатальными [7], особого внимания заслуживает оценка вероятных клеточно-молекулярных механизмов развития тромбоцитопении в каждом конкретном клиническом случае.

Клинический случай / Clinical case

Клинико-anamnestическая характеристика пациентки / Patient clinical and anamnesic characteristics

Девочка через сутки после рождения была госпитализирована на фоне тяжелой артериальной гипоксемии – насыщение артериальной крови кислородом (англ. arterial blood oxygen saturation, Sat_aO_2) составляло 75 % в связи с наличием атрезии легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой. С первых часов жизни ей проводилась инфузия алпростадилла в дозе 0,005 мкг/кг/мин.

Этические аспекты / Ethical aspects

После разъяснения хода обследования и лечения законными представителями пациента было подписано «Информированное согласие» на проводимое лечение и хирургическую коррекцию порока в объеме паллиативного вмешательства. Взаимодействие с пациентом и законными представителями пациента отвечало принципам, установленным Хельсинской декларацией. В соответствии с положениями Федерального закона №152-ФЗ от 27.07.2006 «О персональных данных» при подготовке статьи использованы обезличенные персональные данные пациента.

Первый эпизод тромбоза / First episode of thrombosis

На 8-й день жизни пациентке выполнен модифицированный системно-легочный анастомоз по Blalock–Taussig протезом из политетрафторэтилена (GORE-TEX® Stretch, Gore, США) диаметром 3,5 мм. После операции артериальная гипоксемия регресси-

ровала, Sat_aO_2 составило 93 %. В послеоперационном периоде антитромботическая терапия проводилась нефракционированным гепарином (НФГ) путем непрерывной инфузии со скоростью 3 Ед/кг/ч, при этом значения активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) находились в диапазоне 71–120 секунд.

На 4-е сутки после операции у больной развился тромбоз системно-легочного анастомоза, сопровождавшийся тромбоцитопенией (наименьшее число тромбоцитов составляло $26 \times 10^9/\text{л}$).

Лабораторные данные / Laboratory data

Лабораторные показатели гемостаза на этот момент отражали состояние гипокоагуляции на фоне малых доз НФГ (8 Ед/кг/ч): АЧТВ – 117 секунд, протромбиновое время – 15,2 секунд, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,5, содержание фибриногена – 5,76 г/л. Пространственно-временная динамика образования фибрина отражала гипокоагуляционный профиль (рис. 1). Концентрация ADAMTS-13 составляла 0,105 ЕД/мл.

С целью поддержания проходимости открытого артериального протока возобновлено применение алпростадилла. При значении активности антитромбина 20 % на фоне инфузии гепарина в дозе 8 Ед/кг/ч и значениях АЧТВ от 89 до 117 секунд произведено введение концентрата антитромбина в дозе 260 Ед/сут.

На 4-е сутки после первой операции в экстренном порядке ребенку выполнен аорто-легочный анастомоз протезом из политетрафторэтилена (GORE-TEX® Stretch, Gore, США) в условиях искусственного крово-

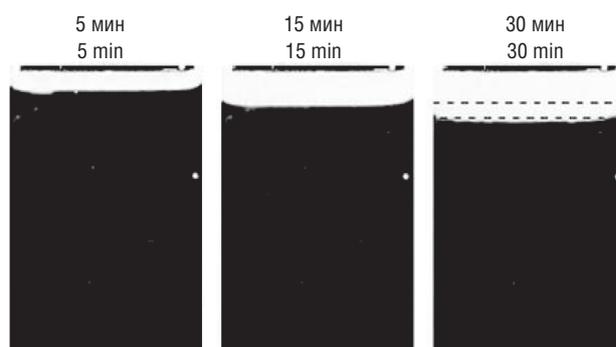
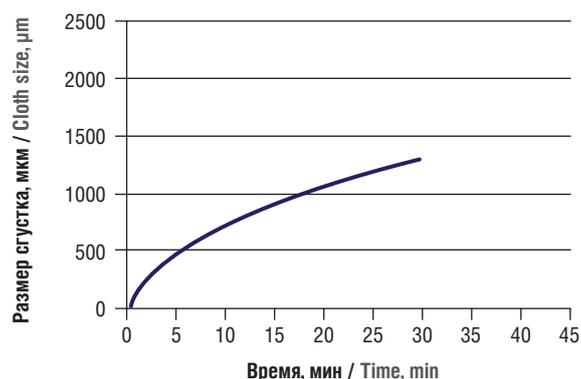


Рисунок 1. Пространственно-временная динамика образования фибрина в момент первого эпизода тромбоза ($T_{\text{lag}} = 0,8$ мин, $V_i = 65,8$ мкм/мин, $V_{\text{st}} = 27,5$ мкм/мин, $CS = 1307$ мкм, $D = 23544$ у.е., спонтанные сгустки отсутствуют). Слева представлена диаграмма изменения размера сгустка во времени, справа – фоторегистрация роста сгустка через 5, 15 и 30 минут после активации.

Примечание: T_{lag} – время задержки роста сгустка; V_i – начальная скорость роста сгустка; V_{st} – стационарная скорость роста сгустка; CS – размер сгустка через 30 минут; D – плотность сгустка.

Figure 1. Spatio-temporal change in blood plasma fibrin clot formation (thrombodynamics assay) at first episode of thrombosis ($T_{\text{lag}} = 0,8$ min, $V_i = 65.8$ $\mu\text{m}/\text{min}$, $V_{\text{st}} = 27.5$ $\mu\text{m}/\text{min}$, $CS = 1307$ μm , $D = 23544$ c.u., lacked spontaneous clots). On the left is a diagram of the clot size changing over time, on the right – photographic recording of clot growth 5, 15 and 30 minutes after activation.

Note: T_{lag} – lag time of clot growth; V_i – initial rate of clot growth; V_{st} – stationary rate of clot growth; CS – clot size; D – clot density.

обращения. Учитывая персистирующую тромбоцитопению на протяжении 5 послеоперационных суток, с целью снижения риска кровотечения в послеоперационном периоде однократно проводилось переливание концентрата тромбоцитов.

В связи с резидуальным характером межпредсердного сообщения на 26-е сутки жизни выполнена транслюминальная баллонная атриосептостомия.

Второй эпизод тромбоза / Second episode of thrombosis

С 34-х суток жизни у пациентки отмечено увеличение потребности в НФГ более 30 Ед/кг/ч. На 41-е сутки наблюдения на фоне прогрессирования инфекционного процесса (количество лейкоцитов – $15,6 \times 10^9/\text{л}$, относительный нейтрофилез – 71,8 %, уровень С-реактивного белка – 4,57 мг/дл, концентрация прокальцитонина – 0,67 нг/мл) отмечено развитие тромбозов подключичной и внутренней яремной вены справа, а с 47-х суток – развитие илеофemorально-го флeботромбоза, который сопровождался рецидивом тромбоцитопении ($89 \times 10^9/\text{л}$), а также снижением

уровня фибриногена и умеренным увеличением концентрации D-димера (рис. 2).

Лабораторные данные / Laboratory data

Агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом на момент второго эпизода тромбоза составила 75 %, с ристомидином – 84 %. Активность антитромбина была равна 93 %, содержание vWF – 1,98 ЕД/мл, концентрация ADAMTS-13 – 0,25 ЕД/мл, активность ADAMTS-13 – 0,45 ЕД/мл, активность ингибитора ADAMTS-13 – 2,11 ЕД/мл. Соотношение vWF/ADAMTS-13 составило 7,92. Активность протеина С соответствовала 67 %, уровень синдекана-1 – 4,4 нг/мл.

Антифосфолипидные антитела не обнаружены, за исключением антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин (IgG – 15,5 ммоль/л).

Оценка полиморфизма генов гемостаза / Assessment of hemostasis gene polymorphism

При оценке полиморфизма генов гемостаза исключен полиморфизм С6771 в гене метилентетрагидрофосфатредуктазы (MTHFR), а также мутация

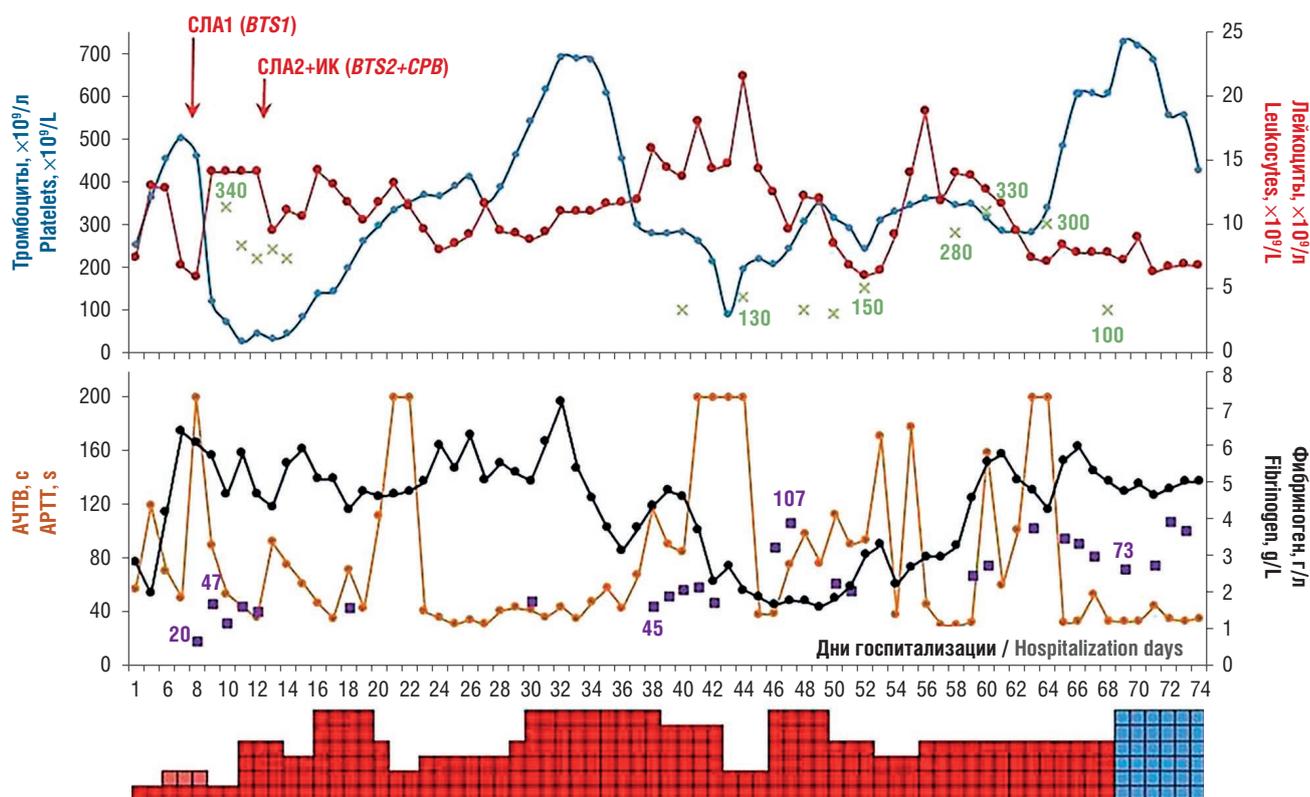


Рисунок 2. Динамика лабораторных показателей больной и потребность в антитромботической терапии (■ – нефракционированный гепарин, один квадрат – 5 Ед/кг/ч; ■ – эноксапарин натрия) на протяжении первых 73 дней госпитализации.

Примечание: СЛА1 – первый системно-легочный анастомоз; СЛА2+ИК – второй системно-легочный анастомоз, выполненный в условиях искусственного кровообращения; — число тромбоцитов; — число лейкоцитов; — концентрация фибриногена; — значение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ); × – концентрация D-димера ($\times 10 \mu\text{g}/\text{L}$); ■ – активность антитромбина (%).

Figure 2. The temporal change in patient's laboratory parameters and a need for antithrombotic therapy (■ – unfractionated heparin, one box equal to 5 U/kg/h; ■ – sodium enoxiparin) during the first 73 days of hospitalization.

Note: BTS1 – the first Blalock–Taussig shunt; BTS2 – the second Blalock–Taussig shunt with cardio-pulmonary bypass; — platelet count; — leukocyte count; — fibrinogen level; — activated partial thromboplastin time (APTT); × – D-dimer level ($\times 10 \mu\text{g}/\text{L}$); ■ – antithrombin activity (%).

G11691A в гене фактора V Leiden. При этом определена гетерозиготная форма полиморфизма 494 C/T в гене протромбина (Thr 165 Met), гетерозиготная форма полиморфизма 46C/T в гене фактора XII, гетерозиготная форма полиморфизма 163G/T в гене XIII, гомозиготная форма полиморфизма гликопротеина Gr-IIIa тромбоцитов.

Терапевтическая тактика / Curative measures

Произведена замена НФГ на низкомолекулярный гепарин (НМГ) – эноксапарин натрия под контролем анти-Ха активности с поддержанием значений более 0,3. НМГ применялся в течение 41 суток, до момента выписки из стационара. Тромбоцитопения в данном случае рассматривалась как тромбоцитопения потребления, заместительной терапии не проводилось. По достижению стабилизации общего состояния и разрешения тромбозов на 110-е сутки после рождения и госпитализации пациентка была переведена в педиатрический стационар для дальнейшего лечения.

Обсуждение / Discussion

В представленном клиническом случае на примере первых дней жизни пациента с врожденным пороком сердца показано развитие двух эпизодов послеоперационных тромбозов, имеющих различные механизмы.

Первый эпизод формирования тромба в области системно-легочного анастомоза, по-видимому, обусловлен индуцированной напряжением сдвига секрецией и трансформацией vWF на участке выполненного соустья [8]. Это неминуемо вызвало потребление ADAMTS-13, что и зафиксировано у больной. Изменение соотношения vWF/ADAMTS-13 в пользу vWF сопровождалось адгезией и активацией тромбоцитов в области анастомоза и привело к его тромбозу [9]. Можно предполагать, что развитие данного тромбоза произошло на фоне повышенной агрегационной способности тромбоцитов и риском иммунной тромбоцитопении на фоне генотипа T/C по маркеру T1565C гена ITGB3. При этом тромбоз был ограничен только зоной вмешательства, а лабораторно характеризовался тромбоцитопенией до $26 \times 10^9/\text{л}$. Стандартные лабораторные методы оценки гемостаза и пространственно-временная динамика образования фибринового сгустка отражали гипокоагуляционный профиль на фоне проводимой антитромботической терапии. Применение концентрата тромбоцитов на этом этапе лечения было обусловлено необходимостью проведения оперативного вмешательства в условиях ИК.

Применение концентрата антитромбина не позволило достичь увеличения активности антитромбина в плазме крови, а также обеспечить большую предсказуемость терапии НФГ: отсутствовала связь между его дозой и концентрацией (анти-Ха активностью),

активностью антитромбина и АЧТВ. Эффект применения НФГ находится в тесной связи с его клиренсом, который у больного в критическом состоянии сильно зависит от изменения белкового состава плазмы и адсорбции гепарина на эндотелии, а также степени участия в угнетении гемостаза отличных от антитромбина систем антикоагуляции: ингибитора пути тканевого фактора и кофактора II гепарина [10]. Не следует также игнорировать истощение антитромбина при длительном применении гепарина или использовании его высоких доз [11].

Второй эпизод тромбоза с локализацией в системах верхней и нижней полых вен развился на фоне эскалации инфекционного процесса, который характеризовался не только тромбоцитопенией, но и снижением концентрации фибриногена. Нельзя исключить участие системы комплемента [12], которая, с одной стороны, обуславливала активацию и повреждение эндотелия, выражавшиеся в возрастании содержания синдекана-1 и vWF, с другой, истощение ADAMTS-13 и, как следствие, нарушение соотношения vWF/ADAMTS-13 [13–15]. На этом этапе лечения поддержание целевых значений АЧТВ достигалось нарастающими дозами НФГ. Несмотря на физиологическую активность антитромбина и высокие дозы НФГ, обеспечить его терапевтическую концентрацию удавалось с большим трудом, что может быть связано с ускорением его клиренса на фоне повреждения эндотелия и высокой концентрации белков острой фазы воспаления [16]. У больного, находящегося в критическом состоянии, лучший фармакологический профиль, большую эффективность и безопасность антитромботической терапии можно ожидать при использовании НМГ, что и отмечено в данном случае [7].

Отдельного внимания заслуживает концентрация D-димера на высоте формирования венозного тромбоза менее ожидаемой, что отражает низкую скорость фибринолиза в условиях высокого тромбинового потенциала и возрастающей активности тромбин-зависимых ингибиторов, например, тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза. С другой стороны, нельзя исключить и высокую активность нетоза при системном воспалительном ответе с формированием резистентности к действию плазмина [17, 18].

В данной клинической ситуации разрешение инфекционного процесса, а также применение адекватной антитромботической терапии привело к выздоровлению пациентки.

Заключение / Conclusion

Данное клиническое наблюдение наглядно показывает многообразие клеточно-молекулярных механизмов развития тромбозов у новорожденного с многочисленными послеоперационными осложнениями, от-

сутствие линейных связей между различными звеньями гемостаза, сложность интерпретации лабораторных показателей системы свертывания крови, что

предопределяет необходимость поиска истинных причин и последующих вторичных нарушений в каждом конкретном случае.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 25.08.2023. В доработанном виде: 11.09.2023.	Received: 25.08.2023. Revision received: 11.09.2023.
Принята к печати: 26.09.2023. Опубликовано: 30.10.2023.	Accepted: 26.09.2023. Published: 30.10.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Статья подготовлена без спонсорской поддержки.	The study was not sponsored.
Согласие пациента	Patient consent
Получено.	Obtained.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

- Krispinsky L.T., Stark R.J., Parra D.A. et al. Endothelial-dependent vasomotor dysfunction in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(1):42–9. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002049>.
- Selim J., Hamzaoui M., Boukhalfa I. et al. Cardiopulmonary bypass increases endothelial dysfunction after pulmonary ischaemia-reperfusion in an animal model. *J Cardiothorac Surg.* 2021;59(5):1037–47. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa412>.
- Skeith L., Baumann Kreuziger L., Crowther M.A., Warkentin T.E. A practical approach to evaluating postoperative thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2020;4(4):776–83. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001414>.
- Soejima K., Nakagaki T. Interplay between ADAMTS13 and von Willebrand factor in inherited and acquired thrombotic microangiopathies. *Semin Hematol.* 2005;42(1):56–62. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2004.09.008>.
- Mannucci P.M., Parolari A., Canciani M.T. et al. Opposite changes of ADAMTS-13 and von Willebrand factor after cardiac surgery. *J Thromb Haemost.* 2005;3(2):397–9. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01115.x>.
- Chang J.C. TTP-like syndrome: novel concept and molecular pathogenesis of endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease. *Thromb J.* 2018;16:20. <https://doi.org/10.1186/s12959-018-0174-4>.
- Manhlot C., Menjak I.B., Brandão L.R. et al. Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. *Circulation.* 2011;124(14):1511–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006304>.
- Favaloro E.J., Henry B.M., Lippi G. Increased VWF and decreased ADAMTS-13 in COVID-19: creating a milieu for (micro) thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(4):400–18. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727282>.
- Naqvi T.A., Baumann M.A., Chang J.C. Post-operative thrombotic thrombocytopenic purpura: a review. *Int J Clin Pract.* 2004;58(2):169–72. <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2004.0080.x>.
- Chin V.M., Holland M.L., Parker M.M. et al. Antithrombin activity and heparin response in neonates and infants undergoing congenital cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Can J Anaesth.* 2016;63(1):38–45. <https://doi.org/10.1007/s12630-0150500>.
- Broman L.M. When antithrombin substitution strikes back. *Perfusion.* 2020;35(1_suppl):34–7. <https://doi.org/10.1177/0267659120906770>.
- Eriksson O., Mohlin C., Nilsson B., Ekdahl K.N. The human platelet as an innate immune cell: interactions between activated platelets and the complement system. *Front Immunol.* 2019;10:1590. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01590>.
- Passov A., Schramko A., Salminen U.-S. et al. Endothelial glycocalyx during early reperfusion in patients undergoing cardiac surgery. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251747. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251747>.
- Dong J.-F., Whitelock J., Bernardo A. et al. Variations among normal individuals in the cleavage of endothelial-derived ultra-large von Willebrand factor under flow. *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1460–6. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00830.x>.
- Hunt R., Hoffman C.M., Emani S. et al. Elevated preoperative von Willebrand factor is associated with perioperative thrombosis in infants and neonates with congenital heart disease. *J Thromb Haemost.* 2017;15(12):2306–16. <https://doi.org/10.1111/jth.13860>.
- Owings J.T., Pollock M.E., Gosselin R.C. et al. Anticoagulation of children undergoing cardiopulmonary bypass is overestimated by current monitoring techniques. *Arch Surg.* 2000;135(9):1042–7. <https://doi.org/10.1001/archsurg.135.9.1042>.
- Jeppesen A.N., Duez C., Kirkegaard H. et al. Fibrinolysis in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2022 Dec 6. <https://doi.org/10.1089/ther.2022.0037>. Online ahead of print.
- Cahilog Z., Zhao H., Wu L. et al. The role of neutrophil NETosis in organ injury: novel inflammatory cell death mechanisms. *Inflammation.* 2020;43(6):2021–32. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01294-x>.

Сведения об авторах:

Купряшов Алексей Анатольевич – д.м.н., зав. отделом клинической и производственной трансфузиологии с диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. E-mail: kupriashov2007@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7673-4762>.

Токмакова Ксения Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической и производственной трансфузиологии с диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5874-1803>.

Самуилова Дания Шавкетовна – д.б.н., главный научный сотрудник отдела клинической и производственной трансфузиологии с диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0048-4116>.

Шилкин Дмитрий Николаевич – аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5270-6820>.

About the authors:

Alexey A. Kupryashov – MD, Dr Sci Med, Head of the Department of Clinical and Industrial Transfusiology with the Diagnostic Laboratory, Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia. E-mail: kupriashov2007@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7673-4762>.

Ksenia A. Tokmakova – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical and Industrial Transfusiology with the Diagnostic Laboratory, Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5874-1803>.

Daniya Sh. Samuilova – MD, Dr Sci Biol, Chief Researcher, Department of Clinical and Industrial Transfusiology with the Diagnostic Laboratory, Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0048-4116>.

Dmitriy N. Shilkin – MD, Postgraduate Student, Department of Cardiovascular Surgery with a Course of Arrhythmology and Clinical Electrophysiology, Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5270-6820>.