Анестезиология и реаниматология
2024, №3, с. 43–48
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403143

Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology
2024, No. 3, pp. 43–48
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403143

Роль генного полиморфизма в нарушениях системы гемостаза у пациентов детского возраста, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам

© Н.Б. КАРАХАЛИС

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия;
КубГМУ кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС, Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Частота тромботических осложнений в популяции пациентов детского возраста с врожденными пороками сердца заметно выше по сравнению со здоровым контролем. Известными факторами риска нарушений системы коагуляции являются сердечная недостаточность, хроническая гипоксемия, а также наследственная предрасположенность.

Цель исследования. Изучить распространенность полиморфизма генов системы гемостаза и роль этого полиморфизма в реализации тромботических событий у пациентов детского возраста, подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам.

Материал и методы. В проспективное одноцентровое исследование «случай — контроль» включены 179 пациентов, подвергнутых кардиохирургической коррекции в условиях искусственного кровообращения. Тромботические события (ТС) зарегистрированы у 42 (23,46%) пациентов, составивших исследуемую группу. Изучали полиморфизм генов *F2_20210_G>A*, *F5_1691_G>A*, *F7_10976_G>A*, *FGB_455_G>A*, *ITGA2_807_C>T*, *ITGB3_1565_T>C*, *PAI-1*. Определяли концентрацию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1). Проводили мониторинг тромботических событий, оцениваемых в виде изменения цвета, отечности конечности, дисфункции установленного катетера, верификации тромбоза в системе верхней и/или нижней полой вены или же изменения скорости кровотока при выполнении ежедневной доплерометрии.

Результаты. Концентрация PAI-1 у пациентов группы ТС составила 44,99±14,52 нг/мл, тогда у пациентов контрольной группы (без ТС) — 25,93±16,02 нг/мл (p=0,0001; R=0,47). Частота гетерозиготных мутаций *F7_10976_G>A* у пациентов группы с верифицированными ТС составила 41,07%, без ТС — 21,14% (R=0,207). Ранговые корреляции Спирмена в отношении вероятности наступления ТС для *F13* установлены на низких значениях (R=–0,047), *ITGA2* — R=–0,055, *ITGB3* — R=–0,187.

Заключение. Результаты анализа открывают очевидные перспективы для дальнейших исследований, направленных на изучение причин возникновения тромботических событий и частоты их реализации в соответствии с генетической предрасположенностью и прочими факторами риска в популяции пациентов неонатального и раннего детского возраста с врожденными пороками сердца.

Ключевые слова: *тромботические события, полиморфизм генов, врожденные пороки сердца, факторы риска.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:
Карахалис Н.Б. — https://orcid.org/0000-0002-6266-4799
Автор, ответственный за переписку: Карахалис Н.Б. — e-mail: karakhalis@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Карахалис Н.Б. Роль генного полиморфизма в нарушениях системы гемостаза у пациентов детского возраста, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;3:43–48.
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403143

The role of gene polymorphism in hemostatic disorders in children undergoing cardiac surgery

© N.B. KARAKHALIS

Research Institute-Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russia;
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

ABSTRACT

Thrombotic complications are more common in pediatric patients with congenital heart disease compared to healthy ones. Heart failure, chronic hypoxia and hereditary predisposition are risk factors of coagulation disorders.

Objective. To evaluate the prevalence of hemostasis gene polymorphism and their role in thrombotic events in children undergoing cardiac surgery.

Material and methods. A prospective single center case-controlled study included 179 pediatric patients after on-pump cardiac surgery. Thrombotic events occurred in 42 patients (the main group). Polymorphism of genes *F2_20210_G>A*, *F5_1691_G>A*, *F7_10976_G>A*, *FGB_455_G>A*, *ITGA2_807_C>T*, *ITGB3_1565_T>C*, *PAI-1* was investigated. Serum concentration of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) was estimated. We analyzed thrombotic events considering color changes, limb swelling, catheter dysfunction and clot verification in vena cava system, as well as blood flow velocity changes according to Doppler ultrasound data.

Results. Serum PAI-1 concentrations were 44.99±14.52 ng/ml and 25.93±16.02 ng/ml, respectively (p=0.0001; R=0.47). Inci-

dence of heterogeneous mutations *F7_10976_G>A* was 41.07% and 21.14%, respectively (*R*=0.207). The Spearman's rank correlations with regards to probability of thrombotic events for *F13* were low (*R*=–0.047), *ITGA2* — *R*=–0.055, *ITGB3* — *R*=–0.187. **Conclusion.** Analysis provides obvious prospects for further research of causes of thrombotic events and their incidence in accordance with genetic predisposition and other risk factors in neonatal and pediatric patients with congenital heart disease.

Keywords: *thrombotic events, gene polymorphism, congenital heart disease, risk factors.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:
Karakhalis N.B. — https://orcid.org/0000-0002-6266-4799
Corresponding author: Karakhalis N.B. — e.mail: karakhalis@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Karakhalis N.B. The role of gene polymorphism in hemostatic disorders in children undergoing cardiac surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;3:43–48. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403143

Введение

Распространенность врожденных пороков сердца (ВПС) весьма вариабельна: согласно данным литературы, она колеблется от 0,6 до 9,4 на 1000 рожденных живыми [1]. Гетерогенность частоты выявления аномалий сердечно-сосудистой системы в различных географических регионах сопряжена с социально-экономическими условиями, уровнем пренатальной диагностики, доступности высокотехнологичной специализированной помощи [1]. Этиология ВПС, как и асоциированных с ними осложнений, носит многофакторный характер, включающий в том числе генные нарушения, ответственные как за органогенез, так и за патофизиологические изменения у данной обширной популяции пациентов [2, 3]. Генетически детерминированные изменения системы гемостаза могут быть факторами риска развития тромботических событий (ТС) [4], клинические последствия которых в популяции пациентов с ВПС в условиях измененной физиологии приобретают особую значимость [5].

Согласно данным литературы, частота ТС в популяции пациентов с ВПС значительно выше по сравнению со здоровым контролем [5]. Из верифицированных факторов риска особое место отводится сердечной недостаточности, хронической гипоксемии как основным патогенетическим механизмам развития ТС [6, 7]. Кроме того, периоперационное использование гепарина рассматривается как фактор риска гепаринорезистентности в силу связывания комплекса «гепарин — антитромбин» и, как следствие, повышения тромбообразования [7].

Цель исследования — изучить распространенность полиморфизма генов системы гемостаза и роль этого полиморфизма в реализации тромботических событий у пациентов детского возраста, подвергнутых кардиохирургическим вмешательствам.

Материал и методы

В проспективное одноцентровое исследование «случай — контроль» включены 179 пациентов, подвергнутых кардиохирургической коррекции в условиях искусственного кровообращения (ИК) в ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» в 2022 г.

Все пациенты разделены на две группы по критерию наличия или отсутствия ТС. В группу с верифицированными ТС включены 42 пациента. В контрольную группу вошли 137 пациентов без тромботических событий. Основные характеристики клинических групп приведены в **табл. 1**.

Проведено молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции по определению мутаций в генах *F2_20210_G>A* (коагуляционный фактор II — протромбин), *F5_1691_G>A* (фактор V, фактор Лейдена), *F7_10976_G>A* (фактор VII), *F13_G>T* (фактор XIII), *FGB_455_G>A* (фибриноген), *ITGA2_807_C>T* (интегрин альфа-2), *ITGB3_1565_T>C* (тромбоцитарный рецептор фибриногена), *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена 1). Определяли концентрацию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1).

Проведен мониторинг тромботических событий, оцениваемых нами в виде изменения цвета, отечности конечности, дисфункции установленного катетера, верификации тромбоза в системе верхней и/или нижней полой вены или же изменения скорости кровотока при выполнении ежедневной доплерометрии с применением ультразвуковой диагностической системы CX50 (Philips Ultrasound, Inc., США).

Для интраоперационной гепаринизации использовали раствор нефракционированного гепарина сульфата в соответствии с вес-ассоциированным протоколом (300 ед. на 1 кг массы тела) с повторным его введением каждые 30—120 мин для достижения целевых значений активированного времени свертывания >480 с (использовали портативный коагулометрический анализатор Hemochron Junior, Accriva Diagnostics, Inc., США).

ИК осуществлялось с расчетной производительностью 3,0—2,8 л/мин/м^2 (200—150 мл на 1 кг массы тела в минуту) с помощью аппарата искусственного кровообращения Stöckert S5 (LivaNova Deutschland GmbH, Германия).

Согласно протоколу, принятому в ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского», все пациенты с установленными венозными и/или артериальными катетерами получали антитромботическую профилактику. Во все промывочные растворы линий мониторинга высокого давления добавляли раствор гепарина сульфата (4 Ед/мл). Такое же количество раствора гепарина добавляли и в раствор парентерального питания. Периоперационная профилактика тромботических осложнений осуществлялась в соответствии с принятыми клиническими протоколами и международными рекомендациями [8].

Оценка гемодинамического статуса пациента в периоперационном периоде проводилась путем мониторинга электрокардиографии, артериального давления, центрального венозного давления, центральной и периферической температуры, оценки кислотно-щелочного состояния артериальной и венозной крови, эхокардиографии. В отдельных случаях инвазивный мониторинг расширяли и проводили регистрацию уровня давления в левом предсердии и в ле-

Таблица 1. **Сравнительная характеристика клинических групп**
Table 1. **Characteristics of clinical groups**

Параметр	Группа		*p*
	ТС (*n*=42)	Без ТС (*n*=137)	
Масса тела, кг	5,33±3,17 4 2,2; 19 [3,4; 6,1]	6,72±3,15 6,25 2,4; 24 [4,19; 8,5]	<0,05
Рост, см	60,86,73±13,93 55 46; 110 [52; 69]	66,61±13,17 66,0 46; 134 [56; 72,5]	<0,05
ИМТ, кг/м^2	13,41±2,04 13,22 9,92; 22,68 [12,35; 14,4]	14,49±2,26 14,29 9,22; 24,57 [13,18; 16,08]	0,05
Время ИК, мин	134±56 138 42,3; 183 [63,5; 125,5]	145±52 149 44,5; 192,5 [62; 128,5]	0,75
Время ишемии, мин	109±51 102 35; 157 [38,5; 132,5]	112±43 104 34; 165 [45; 139]	0,68
Sat_aO_2,%	82,51±13,75 85,9 32; 99,9 [74; 95,1]	90,32±9,95 94,4 62,9; 99,7 [84,95; 97,5]	<0,05

Примечание. Данные представлены в виде *M*±*m,* Me, значений min, max [25%; 75%]. ТС — тромботические события; ИМТ — индекс массы тела; ИК — искусственное кровообращение.

Таблица 2. **Доля пациентов с верифицированным полиморфизмом генов**
Table 2. **Proportion of patients with verified gene polymorphism**

Ген	Тип полиморфизма	Число пациентов, *n* (%)
F2_20210_G>A	G/G гомозигота	179 (100)
	G/A гетерозигота	0 (0)
F5_1691_G>A	G/G гомозигота	179 (100)
	G/A гетерозигота	0 (0)
F7_10976_G>A	G/G гомозигота	130 (72,63)
	G/A гетерозигота	49 (27,37)
	A/A гомозигота	0 (0)
F13_G>T	G/G гомозигота	149 (83,24)
	G/T гетерозигота	27 (15,08)
	T/T гомозигота	3 (1,68)
FGB_455_G>A	G/G гомозигота	75 (41,9)
	G/A гетерозигота	69 (38,55)
	A/A гомозигота	35 (19,55)
ITGA2_807_C>T	C/C гомозигота	44 (24,58)
	C/T гетерозигота	111 (62,01)
	T/T гомозигота	24 (13,41)
ITGB3_1565_T>C	T/T гомозигота	125 (69,83)
	T/C гетерозигота	54 (30,17)
	C/C гомозигота	0 (0)
PAI-1	5G/5G гомозигота	54 (30,17)
	5G/4G гетерозигота	107 (59,78)
	4G/4G гомозигота	18 (10,05)

гочной артерии. К критериям сердечной недостаточности отнесены: сниженная или нарушенная контрактильная функция, необходимость периоперационного использования инотропной терапии, проведение терапии сердечными гликозидами, мочегонными средствами, использование дилататоров малого и большого круга кровообращения (таких как iNO, ингибиторы фосфодиэстеразы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).

Статистический анализ проведен с использованием программного пакета Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Для оценки распределения значений категориальных характеристик в группах использовали частотный анализ. Проверка закона распределения количественных характеристик клинических групп с применением критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона установила их несоответствие нормальному распределению (p<0,05), поэтому для их сравнения в группах применяли непараметрический критерий Манна—Уитни. Корреляционные связи оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена. Использован общепринятый порог уровня статистической значимости p=0,05. Для обработки данных и достижения поставленной цели рассчитывали среднее арифметическое (*M*), стандартное отклонение (*m*) (далее в записи использована форма *M*±*m)*, рассчитывали также медиану (Me), минимальное (min) и максимальное (max) значения, нижний и верхний квантили (обозначены квадратными скобками) [9].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» (протокол от 21.01.2022 №7/2022).

Результаты и обсуждение

Данные анализа полиморфизма генов, контролирующих факторы свертывания и тромбоцитарное звено гемостаза, и установленная частота мутаций генов представлены в **табл. 2**. Случаи полиморфизма генов, контролирующих II (*F2_20210_G*>A) и V (*F5_1691_G>A*) факторы, не зарегистрированы, что свидетельствует о невысоком риске тромбофилий в анализируемой выборке пациентов с ВПС [10].

Гетерозиготная мутация в гене *F7_10976_G>A* отмечена у 49 (27,37%) пациентов представленной выборки. Обращают на себя внимание гомозиготная T/T мутация у 3 (1,68%) пациентов и гетерозиготная мутация G/T у 27 (15,08%) пациентов при анализе полиморфизма гена фактора XIII (*F13_G>T*). В гене *FGB_455_G>A* гетерозиготная мутация выявлена у 69 (38,55%) пациентов, а гомозиготная мутация зарегистрирована у 35 (19,55%) пациентов.

Гетерозиготная мутация в гене *ITGA2_807_C>T* верифицирована у 111 (62,01%) пациентов, а гомозиготная мутация — у 24 (13,41%) пациентов. В локусе другого фактора, контролирующего тромбоцитарное звено гемостаза, *ITGB3_1565_T>C*, гетерозиготная мутация отмечена у 54 (30,17%) пациентов, а гомозиготных T/T мутаций не выявлено.

В локусе, ответственном за экспрессию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), гетерозиготная мутация верифицирована у 107 (59,78%) пациентов, тогда как гомозиготная мутация — у 18 (10,05%) пациентов.

ТС зарегистрированы у 42 (23,46%) пациентов из общего числа включенных в исследование. При этом обраща-

ет на себя внимание, что пациенты группы ТС характеризуются меньшей массой тела, меньшим ИМТ **(см. табл. 1)**. Кроме того, отмечено, что ТС регистрировались чаще у пациентов с хронической гипоксемией, что подтверждается ранее проведенными нами исследованиями, позволившими идентифицировать латентные факторы риска, сопряженные с сердечной недостаточностью, физиологией единственного желудочка сердца и хронической гипоксемией, характерной для обширной группы ВПС [8, 11]. Так, в настоящем исследовании показано, что частота сердечной недостаточности в группе пациентов с верифицированными ТС составила 57,86%, тогда в группе пациентов без ТС — 42,14%. Проведенный анализ позволил установить умеренную корреляционную связь сердечной недостаточности и вероятности наступления тромботических событий (R=0,306) **(табл. 3)**.

Концентрация PAI-1 у пациентов группы ТС составила 44,99±14,52 нг/мл, тогда как у пациентов контрольной группы — 25,93±16,02 нг/мл (p=0,0001) **(рис. 1)**. Значимые (p<0,05) ранговые корреляции Спирмена в отношении концентрации PAI-1 в группе с верифицированными ТС составили R=0,47 **(см. табл. 3)**.

Анализ полиморфизма генов, ответственных за экспрессию факторов свертывания, позволил провести сравнение в исследуемой и контрольной группах. Обращает на себя внимание, что частота гетерозиготной мутации в гене *F7_10976_G>A* в группе с верифицированными ТС составила 41,07%, тогда как в группе без ТС — 21,14% **(рис. 2)**. Известно, что мутация в данном локусе сопряжена со снижением уровня фактора FVII и сокращением рисков развития тромбозов [12, 13]. Умеренные ранговые корреляции Спирмена (R=0,207) **(см. табл. 3)** говорят о роли гетерозиготных мутаций в локусе *F7_10976_G>A*, что в большей степени свидетельствует о существовании некой равновесной системы, компенсирующей изменения коагуляционного и антикоагуляционного профиля.

Гетерозиготная мутация *C/T* в гене *ITGA2_807_C>T* отмечена у 55,36% пациентов группы ТС, а гомозиготная мутация C/C — у 35,71% пациентов группы ТС. Гомозигота T/T верифицирована в 8,93% случаев. Из пациентов без ТС 65,04% имели гетерозиготную мутацию C/T, 15,45% — гомозиготную мутацию T/T, тогда как гомозигота C/C была у 19,51% больных **(рис. 3)**. Известно, что наличие мутации 807_C>T в гене *ITGA2* может значительно повышать скорость адгезии и агрегации тромбоцитов [14].

Таблица 3. **Корреляционные связи показателей в клинических группах в отношении тромботических событий**

Table 3. **Correlations of indicators in clinical groups regarding thrombotic events**

Переменная	Ранговые корреляции Спирмена
Масса тела	–0,278
Рост	–0,257
ИМТ	–0,250
Sat_aO_2	–0,341
Сердечная недостаточность	0,306
F7_10976_G>A	0,207
F13_G>T	–0,047
FGB_455_G>A	0,063
ITGA2_807_C>T	–0,055
ITGB3_1565_T>C	–0,187
PAI-1	–0,257
PAI-1, концентрация	0,470

Примечание. Отмеченные корреляции значимы (p<0,05). ИМТ — индекс массы тела.

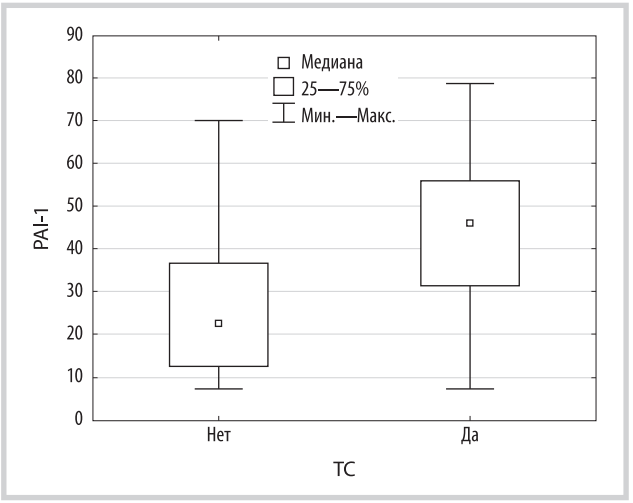


Рис. 1. **Диаграмма размаха концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) в клинических группах.**

Fig. 1. **Serum plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in all groups.**

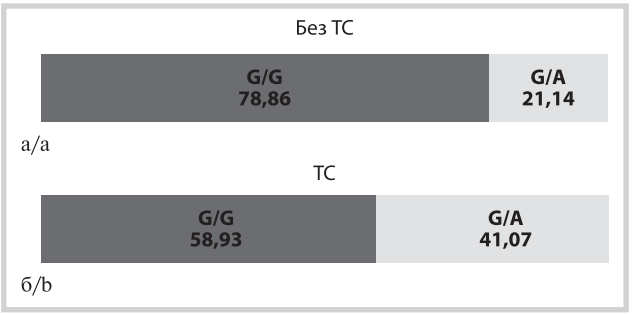


Рис. 2. **Частота мутаций в локусе *F7_10976_G>A* в клинических группах.**

На рис. 2—5: а — пациенты без тромботических событий; б — пациенты с тромботическими событиями.

Fig. 2. **Incidence of mutations in the *F7_10976_G>A* locus.**

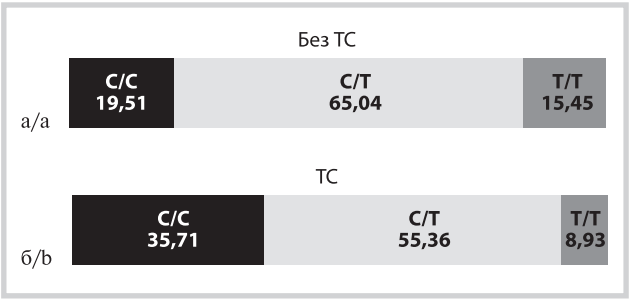


Рис. 3. **Частота мутаций в локусе *ITGA2_807_C>T* в клинических группах.**

Fig. 3. **Incidence of mutations in the *ITGA2_807_C>T* locus.**

Согласно данным литературы, ген субъединицы β3 интегрина (ITGB3) ассоциирован с риском развития тромбозов [15]. В нашем исследовании гетерозиготная мутация в локусе фактора, контролирующего тромбоцитарное звено гемостаза *ITGB3_1565_T>C*, отмечена у 31,96% пациентов группы ТС, что в 2 раза чаще, чем у пациентов контрольной группы. При этом гомозиготные мутации не верифицированы у пациентов анализируемых клинических групп.

Мутации в локусе, ответственном за экспрессию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), являются наиболее часто выявляемыми в общей популяции пациентов с установленными факторами риска тромбозов [16], что также подтверждено настоящим исследованием. Так, гетерозиготная мутация 5G/4G отмечена у 73,21% пациентов группы с верифицированными ТС, гомозиготная мутация 4G/4G — у 17,86% пациентов **(рис. 4)**.

Частота гетерозиготных мутаций в локусе *F13_G>T* составила 17,89% у пациентов группы без ТС, а доля гомозиготных изменений — 0,81%, тогда как у пациентов группы ТС частота гетерозиготных мутаций была ниже — 10,71%, а частота гомозиготных мутаций была сравнительно выше — 3,57% **(рис. 5)**. Ранговые корреляции Спирмена в отношении вероятности наступления ТС для *F13_G>T* установлены на низких значениях (R= –0,047).

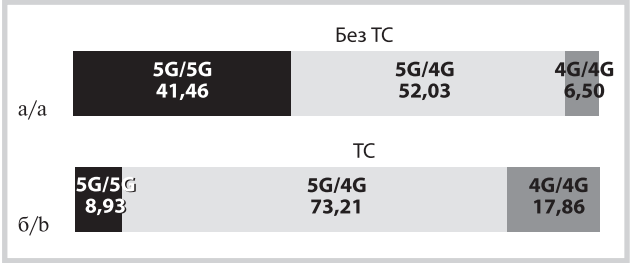


Рис. 4. **Частота (%) мутаций в локусе *PAI-1* в клинических группах.**
Fig. 4. **Incidence (%) of mutations in the *PAI-1* locus.**

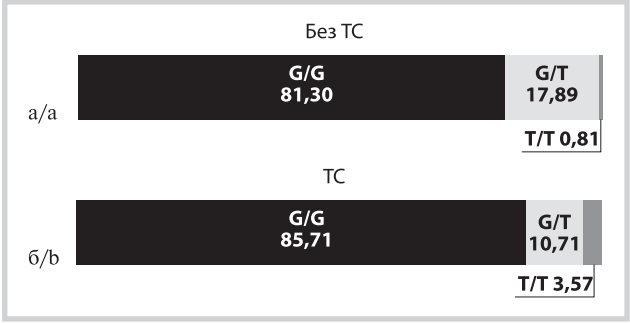


Рис. 5. **Частота (%) мутаций в локусе *F13_G>T* в клинических группах.**
Fig. 5. **Incidence (%) of mutations in the *F13_G>T* locus.**

Заключение

Данные, представленные в настоящем исследовании, подтверждают тот факт, что тромботические события являются частым осложнением периоперационного периода у пациентов с врожденными пороками сердца, подвергнутых кардиохирургической коррекции. Верификация дополнительных факторов риска, наследственной предрасположенности для реализации тромботических осложнений является особо актуальной в отношении пациентов с гемодинамической коррекцией при сложных структурно-функциональных нарушениях сердечно-сосудистой системы.

Проведенный нами анализ выявил роль концентрации PAI-1 в реализации тромботических событий, а также высокую частоту гетерозиготных и гомозиготных мутаций в локусе, ответственном за экспрессию PAI-1. Нами установлена большая частота гетерозиготных мутаций гена субъединицы ITGB3, в 2 раза чаще, чем в контрольной группе. Верифицирована высокая частота гетерозиготной мутации 807_C>T в гене *ITGA2*, что может способствовать повышению скорости адгезии и агрегации тромбоцитов. Говоря о вероятных механизмах возникновения полиморфизма в указанных аллелях генов, следует указать на роль гипоксии как универсального патогенетического механизма. Это открывает перспективы для дальнейших исследований, направленных на изучение причин возникновения тромботических событий и частоты их реализации в соответствии с генетической предрасположенностью и прочими факторами риска в популяции пациентов неонатального и раннего детского возраста с врожденными пороками сердца.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, Keavney BD. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *International Journal of Epidemiology*. 2019;48(2):455-463. https://doi.org/10.1093/ije/dyz009
2. Wang G, Wang B, Yang P. Epigenetics in congenital heart disease. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(7):e025163. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.025163
3. Hopkins MK, Dugoff L, Kuller JA. Congenital heart disease: prenatal diagnosis and genetic associations. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2019;74(8):497-503. https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000702
4. Linnemann B, Hart C. Laboratory diagnostics in thrombophilia. *Hamostaseologie*. 2019;39(1):49-61. https://doi.org/10.1055/s-0039-1677840
5. Abdelghani E, Cua CL, Giver J, Rodriguez V. Thrombosis prevention and anticoagulation management in the pediatric patient with congenital heart disease. *Cardiology and Therapy*. 2021;10(2):325-348. https://doi.org/10.1007/s40119-021-00228-4
6. Calzada-Dávila M, Calvo-Anguiano G, Martínez-de-Villarreal LE, Lugo-Trampe JJ, González-Peña SM, Ancer-Rodríguez PR, Hernández-Almaguer MD, Campos-Acevedo LD. Congenital heart diseases: genetic risk variants and their methylation status. *Genes*. 2022;13(11):2115. https://doi.org/10.3390/genes13112115
7. Карахалис Н.Б. Эффективность интраоперационной гепаринизации у пациентов с врожденными пороками сердца возможные факторы риска гепаринорезистентности. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;64(1):86-93.

Karakhalis NB. Effectiveness of intraoperative heparinization in patients with congenital heart disease: possible risk factors of heparin resistance. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2022;64(1):86-93. (In Russ.). https://doi.org/10.24022/0236-2791-2022-64-1-86-93

8. Карахалис Н.Б., Карахалис М.Н. Факторы риска тромботических осложнений и антитромботическая терапия кардиохирургических *пациентов* детского возраста. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(2):81-91.
Karakhalis NB, Karakhalis MN. Risk factors of thrombotic complications and antithrombotic therapy in paediatric cardiosurgical patients. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(2):81-91. (In Russ.).
https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.2.9

9. Халафян А.А. *STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей*. М.: Бином; 2010.
Khalafyan AA. *STATISTICA 6. Matematicheskaya statistika s elementami teorii veroyatnostej*. M.: Binom; 2010. (In Russ.).

10. Цыганков А.Е., Александрович Ю.С., Лекманов А.У., Афуков И.И., Горохов Д.В., Костомарова Е.А. Профилактика тромботических осложнений у детей в критическом состоянии. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;2:84-92.
Tsygankov AE, Aleksandrovich YuS, Lekmanov AU, Afukov II, Gorokhov DV, Kostomarova EA. Prevention of thrombotic complication in critically ill children. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023;2:84-92. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202302184

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

12. Bernardi F, Mariani G. Biochemical, molecular and clinical aspects of coagulation factor VII and its role in hemostasis and thrombosis. *Haemotologica*. 2021;106(2):351-362.
https://doi.org/10.3324/haematol.2020.248542

13. Donati MB, Zito F, Castelnuovo AD, Iacoviello L. Genes, coagulation and cardiac risk. *Journal of Human Hypertension*. 2000;14(6):369-372.
https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001021

14. da Silva GF, Lopes BM, Moser V, Ferreira LF. Impact of pharmacogenetics on aspirin resistance: A systematic review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2023;81(1):62-73.
https://doi.org/10.1055/s-0042-1758445

15. Gabriele S, Canali M, Lintas C, Sacco R, Tirindelli MC, Ricciardello A, Persico AM. Evidence that ITGB3 promoter variants increase serotonin blood levels by regulating platelet serotonin transporter trafficking. *Human Molecular Genetics*. 2019;28(7):1153-1161.
https://doi.org/10.1093/hmg/ddy421

16. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, Fallarino A, Corso C, Valeriani E, Menichelli D, Pignatelli P. A comprehensive review of risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):3169.
https://doi.org/10.3390/ijms24043169

Поступила 03.10.2023
Received 03.10.2023
Принята к печати 19.01.2024
Accepted 19.01.2024