

Тромботические осложнения у пациентов с врожденными пороками сердца после кардиохирургической коррекции

Л.А. Гандаева, Е.Н. Басаргина, К.А. Зубкова, О.Б. Гордеева, Ю.В. Деревнина, О.П. Жарова, Н.В. Журкова, Н.А. Сдвигова, Р.Ф. Тепаев, В.А. Ластовка

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

Thrombotic complications in patients with congenital heart defects after cardiac surgery

L.A. Gandaeva, E.N. Basargina, K.Z. Zubkova, O.B. Gordeeva, Yu.V. Derevnina, O.P. Zharova, N.V. Zhurkova, N.A. Sdvigova, R.F. Tepaev, V.A. Lastovka

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Вероятность развития тромботических осложнений у детей с врожденными пороками сердца в послеоперационном периоде составляет от 3,6 до 13%, что обуславливает актуальность диагностики и профилактики тромбозов. К постоянным факторам риска чаще всего относят носительство мутаций/полиморфных вариантов генов, приводящих к нарушению равновесия прокоагулянтной и антикоагулянтной систем гемостаза. В ряде случаев детям после кардиохирургической коррекции показано назначение антикоагулянтов, чаще всего используется антагонист витамина К – варфарин, при применении которого возможно развитие варфаринассоциированного некроза кожи в результате микротромбоза сосудов микроциркуляторного русла. Приводим собственное наблюдение – случай тромбоза и варфаринассоциированного некроза кожи у ребенка после многоэтапной коррекции врожденного порока сердца на фоне терапии антикоагулянтами непрямого действия.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, отечный синдром, операция Фонтена, тромботические осложнения, варфарин, варфаринассоциированный некроз кожи.

Для цитирования: Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Зубкова К.А., Гордеева О.Б., Деревнина Ю.В., Жарова О.П., Журкова Н.В., Сдвигова Н.А., Тепаев Р.Ф., Ластовка В.А. Тромботические осложнения у пациентов с врожденными пороками сердца после кардиохирургической коррекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 110–115. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-110-115

The thrombotic complications develop in 3,6–13% of children with congenital heart defects in the postoperative period, which makes the diagnosis and prevention of thrombosis relevant. Permanent risk factors include the carriage of mutations/polymorphic variants of genes, leading to an imbalance in the procoagulant and anticoagulant hemostatic systems. In some cases, children after cardiac surgery are prescribed anticoagulants, warfarin is the most commonly used vitamin K antagonist, which can cause warfarin-associated skin necrosis as a result of vascular microthrombosis of the microvasculature. We provide our own observation – a case of thrombosis and warfarin-associated skin necrosis in a child after a multi-stage correction of congenital heart defect on the background of indirect anticoagulant therapy.

Key words: children, congenital heart defects, edema syndrome, Fontan surgery, thrombotic complications, warfarin, warfarin-induced skin necrosis.

For citation: Gandaeva L.A., Basargina E.N., Zubkova K.Z., Gordeeva O.B., Derevnina Yu.V., Zharova O.P., Zhurkova N.V., Sdvigova N.A., Tepaev R.F., Lastovka V.A. Thrombotic complications in patients with congenital heart defects after cardiac surgery. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(1): 110–115 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-110-115

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Гандаева Лейла Ахатовна – к.м.н., ст. науч. сотр., врач детский кардиолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-0890-7849, e-mail: gandaeva@nczd.ru

Басаргина Елена Николаевна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. отделением кардиологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0002-0144-2885

Зубкова Кира Алексеевна – клинический ординатор Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0002-3534-8539

Гордеева Ольга Борисовна – к.м.н., ст. науч. сотр. Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-8311-9506

Деревнина Юлия Владимировна – мл. науч. сотр., врач детский кардиолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0002-6394-4020

Жарова Ольга Павловна – мл. науч. сотр., врач детский кардиолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-4221-8406

Журкова Наталья Вячеславовна – к.м.н., ст. науч. сотр., врач генетик Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-6614-6115

Сдвигова Наталья Андреевна – врач детский кардиолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0002-5313-1237

Тепаев Рустэм Фаридович – д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-6667-9472

Ластовка Василий Анатольевич – врач анестезиолог-реаниматолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0002-3395-2812

119991 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Число детей, рождающихся с врожденными пороками сердца, представляет большую долю пациентов по всему миру. Средняя распространенность этой патологии в разных странах колеблется в пределах 6,9–50 на 1000 живорожденных детей, а младенческая смертность от пороков сердца составляет около 3% среди прочих причин [1, 2].

Гемодинамическая коррекция порока сопряжена с риском, обусловленным операцией, на любом этапе. В группу более высоких рисков попадают дети, нуждающиеся в многоэтапном кардиохирургическом лечении. Тромботические осложнения в послеоперационном периоде представляют актуальную проблему, так как сохраняют потенциальную угрозу жизни у детей с врожденными пороками сердца. Дети менее склонны к формированию тромбозов по сравнению со взрослыми, так как считается, что тромбозы в педиатрии после хирургических вмешательств возникают редко [3]. Тем не менее о тромботических эпизодах у детей после хирургических вмешательств сообщается как в отечественных, так и зарубежных статьях [4]. Возникновение тромбозов после кардиохирургической коррекции чаще происходит у детей раннего возраста по сравнению с более старшими возрастными группами.

В настоящее время отсутствие рандомизированных контролируемых исследований тромбозов у детей с врожденными пороками сердца не дает четкого представления о распространенности, рисках и тактике ведения таких пациентов. По данным ряда крупных локальных ретроспективных анализов, у детей с врожденными пороками сердца тромбозы после кардиохирургических операций возникают в 3,6–13% случаев [5]. У детей с врожденными пороками сердца часто имеются сочетанные нарушения системы гемостаза, противосвертывающей и фибринолитической систем, что способствует развитию тяжелых тромбозов в послеоперационном периоде. При цианотичных («синих») пороках наблюдается большая склонность к нарушениям гемостаза по сравнению с нецианотичными и приобретенными заболеваниями сердца, такими как кардиомиопатии, болезнь Кавасаки. К группе высокого риска отнесены пациенты с шунт-зависимым единым желудочком (тромбоз шунта в 8–12% случаев), послеоперационным центральным венозным доступом (тромбоз центральных венозных катетеров в 13% случаев), после операции Фонтена (тромбозы в 17–33% случаев), аритмиями, болезнью Кавасаки с развитием коронарных аневризм [6, 7].

К тромбозам могут приводить следующие факторы:

- снижение уровня естественных антикоагулянтов (протеин С и S, антитромбин III) и/или дефект в генах данных факторов;
- снижение активности фибринолитической системы;

– полиморфизм генов коагуляции (фактора PG20210A, VG1691A) и гена метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T MTHFR);

- повышение уровня фибриногена;
- увеличение уровня и активности VIII фактора и фактора Виллебранда.

Система гемостаза ребенка имеет качественные и количественные отличия от системы у взрослых. У детей раннего возраста наблюдается низкий уровень факторов свертывания (II, V, VII, IX, X, XI, XII), протеинов С и S [8], но уровень альфа-2-макроглобулина и плазминогена такой же, как у взрослых. Поэтому дети считаются более защищенными от возникновения тромботических осложнений.

В нормальном состоянии эндотелий синтезирует ряд про- и антикоагулянтных веществ, находящихся в равновесии. При повреждении эндотелия «оголяются» субэндотелиальные коллагеновые волокна, выделяются прокоагулянтные факторы, в том числе фактор Виллебранда. Последний соединяется с рецепторами GPb1 на поверхности тромбоцита, тем самым инициируя их адгезию в зоне повреждения. Затем каскадная реакция запускает активацию тромбоцитов и их агрегацию с рецепторами GP2b/3a. Тромбоциты в состоянии агрегации образуют нестабильный тромб. Для его стабилизации необходимы нити фибрина, которые образуются в плазменном звене гемостаза и действия XIIIa фактора свертывания [9, 10].

Внутренний путь запускают субэндотелиальные коллагеновые волокна, последовательно активируя XII, XI, XI и VII факторы. Внешний путь запускается различными тканевыми факторами, которые высвобождаются при повреждении тканей, через активацию VII фактора [11]. Суть внешнего и внутреннего пути заключается в активации X фактора и образовании протромбинового комплекса (Xa+Ca²⁺+Va), который превращает протромбин в тромбин. Тромбин образует из фибриногена фибрин. Формируется тромбоцитарно-фибриновый сгусток на месте повреждения.

Фибринолиз начинается одновременно с процессами тромбообразования. Плазминоген разрушает фибрин до растворимых фрагментов, включая самый крупный фрагмент – D-димер. Антикоагулянты – тромбомодулин, антитромбин 3, протеины С и S блокируют факторы свертывания, тем самым останавливая коагулянтный каскад. Тромб разрушается, сосудистая стенка восстанавливается. В случае сдвига баланса системы свертывание–противосвертывание–фибринолиз сформированный тромб полностью не разрушается, а сохраняется в просвете сосуда, что может в дальнейшем вызывать частичную или полную его окклюзию [12].

У детей с врожденными пороками сердца после кардиохирургической коррекции триггером тромботических осложнений может служить сочетанное воздействие нескольких факторов, таких как хирургическое вмешательство, использование аппарата

искусственного кровообращения, особенность гемодинамики и состояние тромботической готовности (носительство мутаций, дефицит факторов противосвертывания и т.д.).

В ряде случаев после кардиохирургической коррекции педиатрическим пациентам показан прием антикоагулянтов. Чаще используется варфарин, который блокирует в печени синтез не только витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), но и витамин К-зависимых факторов противосвертывания (протеины С и S). Время полураспада протеинов С и S намного короче (менее 3 ч) времени полураспада факторов коагуляции (до 72 ч), в связи с этим в начале приема варфарина возникает транзиторный период гиперкоагуляции. Варфарин конкурентно ингибирует витамин К-редуктазу, в результате чего снижается скорость восстановления витамина К. Это нарушает синтез витамин К-зависимых факторов свертывания и противосвертывания, что позволяет рассматривать варфаринассоциированный некроз кожи как вариант тромботических осложнений не только у взрослых, но и у детей [13].

Варфаринассоциированный некроз кожи – это результат микротромбоза сосудов дермы на фоне периода транзиторной гиперкоагуляции при приеме варфарина. Предрасполагающими факторами развития варфаринассоциированного некроза кожи являются врожденный или приобретенный дефицит протеинов С и S, антитромбина III, антифосфолипидный синдром, мутация Leiden (гена, кодирующего фактор свертывания V), а также патологические варианты полиморфизмов в генах коагуляции. Описаны случаи варфаринассоциированного некроза кожи на фоне высоких начальных доз варфарина [14]. Распространенность этого патологического состояния среди взрослых пациентов, принимающих варфарин, составляет 1–10:10 000, в педиатрической практике частота неизвестна. В литературе описан классический вариант варфаринассоциированного некроза кожи, возникающий в первые 10 дней от начала приема варфарина, и атипичный вариант, при котором некроз возникает в случае возобновления приема варфарина после перерыва [15]. Приводим собственное наблюдение.

Мальчик 5 лет 9 мес, от 1-й беременности, протекавшей физиологически. Сразу после рождения диагностирован врожденный порок сердца: двуприточный единственный анатомически левый желудочек сердца, стеноз легочной артерии. На 18-е сутки жизни выполнена операция – наложение подключично-легочного анастомоза слева и перевязка открытого артериального протока. На 1-м году жизни было выполнено наложение правостороннего двунаправленного кавапульмонального анастомоза и перевязка ранее наложенного анастомоза. В 2 года пациенту проведена транслуминальная баллонная ангиопластика легочной артерии слева, в 4 года – операция Фонтена в модификации экстракардиаль-

ного кондуита и закрытие больших аортолегочных коллатеральных артерий и назначен (в 2017 г.) варфарин 2,5 мг/сут с рекомендацией контроля международного нормализованного отношения (МНО), однако должного контроля терапии не проводилось.

В декабре 2018 г. у ребенка отмечен нарастающий отечный синдром (гидроторакс, асцит, периферические отеки, преимущественно верхней части туловища), гипоальбуминемия (общий белок 39 г/л, альбумин 18 г/л) на основании чего выставлен диагноз – белоктеряющая энтеропатия. По месту жительства проводилась инфузионная терапия 10% раствором альбумина 200 мл (4 вливания), продолжался прием варфарина в дозе 2,5 мг/сут (контроль МНО не проводился). В январе 2019 г. у ребенка выявлено нарушение микроциркуляции II, III и IV пальцев левой руки, цианоз дистальных фаланг (рис. 1), появились жалобы на колющую боль в пальцах. Наблюдались усиление отеков (анасарка), выраженная одышка в покое. Госпитализирован в стационар по месту жительства, где проведена инфузия гепарина в дозе 10 ЕД/кг/ч, на фоне которой отмечалось улучшение микроциркуляции II пальца.

Ребенок переведен в кардиологическое отделение «НМИЦ здоровья детей», где на 3-й день госпитализации отмечен синюшно-багровый цвет III и IV пальцев с формированием струпа, некроз кожи дистальной фаланги IV пальца (рис. 2), жалобы на боль в пальцах при движении и прикосновении к предметам. При клиническом осмотре у ребенка выявлены периферические отеки, умеренно выраженные и локализующиеся преимущественно в верхней части туловища; тахикардия до 150 уд/мин в покое, гепатомегалия (печень до +6 см от края



Рис. 1. Внешний вид дистальных фаланг II, III и IV пальцев на момент появления жалоб у пациента (цианоз кожи дистальных фаланг левой кисти, при пальпации кожа холодная). Фото сделано мамой пациента за 5 дней до госпитализации в кардиологическое отделение (собственность авторов).

Fig. 1. The appearance of the distal phalanges of 2, 3 and 4 fingers at the time of complaints in the patient (cyanosis of the skin of the distal phalanges of the left hand, when palpation, the skin is cold). The photo was taken by the patient's mother 5 days before hospitalization in the cardiology Department (property of the authors).

правой реберной дуги). Пациенту выполнены лабораторные, молекулярно-генетические и инструментальные исследования. При лабораторном обследовании выявлены следующие изменения:

- гипоглобулинемия до 26 г/л, снижение уровня железа до 4,7 мкмоль/л, повышение уровня proBNP (мозговой натрийуретический пропептид) до 449,8; МНО 8,0; D-димер 0,27; низкий уровень протеина С – 27%;
- полиморфизмы в генах коагуляции: гетерозиготный фенотип по генам интегрин тромбоцитов (*ITGB3*) и ингибиторов активатора плазминогена 1-го типа (*SERPINE1*);
- методом прямого секвенирования исследованы экзоны 02–07 гена *PROC*, прилегающие интронные области – мутаций не выявлено;
- протеинурия до 0,7 г/л, высокий уровень альфа-1-антитрипсина в кале.

Данные лабораторного обследования за период госпитализации представлены в таблице.

По результатам инструментального обследования отмечалась синусовая тахикардия в течение суток, укорочение интервала PQ до 80 мс, нарушение внутрижелудочкового проведения, процесса реполяризации миокарда желудочков, частые эпизоды косо-



Рис. 2. Внешний вид пальцев с внутренней (а) и тыльной (б) сторон на 3-й день пребывания в стационаре (свойственность авторов).

Fig. 2. The appearance of the fingers on the 3rd day of hospitalization (property of the authors).

нисходящей депрессии сегмента ST до 5 мм; фиброз печени F4 по Metavir. При проведении компьютерной томографии обнаружен тромб в правой внутренней яремной вене, большие аортолегочные коллатерали.

С учетом нарушений микроциркуляции пальцев левой руки и бесконтрольного приема варфарина в предшествующий месяц был установлен предположительный патогенетически обоснованный диагноз варфаринассоциированного некроза на фоне отмены и последующего возобновления приема препарата. С первого дня пребывания пациента в стационаре

Таблица. Динамика лабораторных показателей за период пребывания в стационаре

Table. Dynamics of laboratory indicators for the period of hospitalization

Показатель (референсный интервал)	При поступлении	Сутки госпитализации				
		1-е	3-и	7-е	14-е	20-е
Альбумин, г/л (38–54 г/л)	26	–	39	–	33,2	34,8
Общий белок, г/л (60–80 г/л)	–	–	72,83	–	61,69	63,55
Протромбин по Квику, % (70–105%)	5	11	76	73	76	68
МНО целевое (2,0–3,5)	8	5,32	1,18	1,2	1,17	1,23
АЧТВ, с (28,6–35,8 с)	52	38,9	27,6	28,1	29,3	28,8
D-димер, мкг/мл (0,09–0,53 мкг/мл)	0,27	0,27	0,27	0,27	0,29	0,27
Фибриноген, г/л (1,62–4,01 г/л)	2,75	3,12	4,79	5,52	6,18	
АТ III, % (101–131%)	84	86	125	–	–	123
Протеин С, % (50–134%)	27	47	150	169	175	139
Протеин S, % 83–123%)	–	–	–	–	75	–
Фактор Виллебранда, % (50–160%)	191	238	276	285	169	

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; АТ III – антитромбин III.

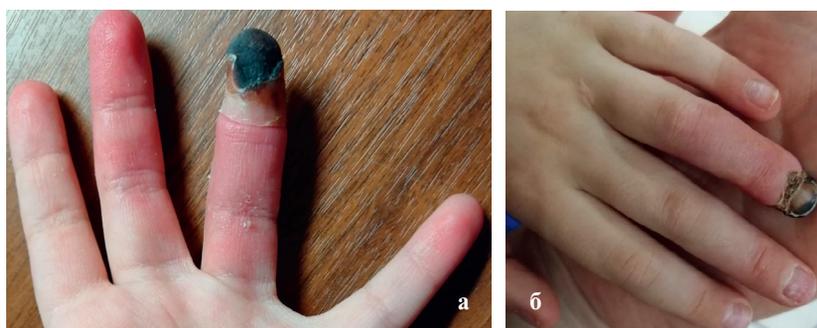


Рис. 3. Внешний вид пальцев с внутренней (а) и тыльной (б) сторон на 20-й день пребывания в стационаре – при выписке (собственность авторов).

Fig. 3. The appearance of the fingers on the 20th day of hospitalization – at discharge (property of the authors).

варфарин отменен, начата терапия надрупарином кальция в дозе 200 ЕД/кг/сут подкожно 2 раза в сутки и пентоксифиллином 5 мг/кг/сут перорально с целью улучшения микроциркуляции. После отмены варфарина наблюдалась положительная динамика показателей гемостаза (см. таблицу).

Консультация ревматолога и отрицательные результаты исследований на антифосфолипидный синдром позволили исключить развитие некроза пальцев на фоне антифосфолипидного синдрома. Ребенку была подобрана комбинированная диуретическая и антикоагулянтная терапия. На фоне лечения отмечалась положительная динамика по восстановлению микроциркуляции пальцев. После подготовки на 12-е сутки после госпитализации было проведено рентгенэндоваскулярное закрытие больших аортолегочных коллатералей.

На 17-е сутки пребывания в стационаре некротическая ткань сохранялась только на дистальной фаланге IV пальца, кожа II и III пальцев была на стадии заживления после отхождения струпа. По результатам консультации с гематологом и клиническим фармакологом было принято решение о переводе пациента на микронизированный ривароксабан с подбором дозы по уровню анти-Ха активности. Суточная доза ривароксабана составила 2,5 мг.

На момент выписки (20-е сутки пребывания в стационаре) были купированы отечный синдром и тахикардия. Размеры печени сократились (1,5 см ниже края правой реберной дуги). На фоне диетотерапии уровень альбумина в крови увеличился до 35 г/л. Кожа III и IV пальцев левой кисти – в стадии заживления после отхождения струпа (рис. 3). Некротическая ткань сохранялась только на дистальной фаланге IV пальца.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с врожденными пороками сердца. 2015. [Federal Clinical Guideline for Providing Medical Care to Children with Congenital Heart Disease 2015.

(in Rus.]. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vps.pdf (активна на 18.12.2019)

2. Pate N., Jawed S., Nigar N., Junaid F., Asia A., Abdullah F. Frequency and pattern of congenital heart defects in a tertiary



Рис. 4. Внешний вид кожи пальцев через 3 мес после выписки (собственность авторов).

Fig. 4. The appearance of the skin of the fingers 3 months after discharge (property of the authors).

Боль отмечалась при пальпации и прикосновении к предметам. Через 3 мес кожа приобрела нормальный вид, дистальная фаланга IV пальца находилась в стадии заживления после отхождения струпа (рис. 4)

Заключение

Тромботические осложнения у детей после хирургических вмешательств считаются относительно редкими в силу «физиологической защищенности», но требуют пристального внимания в связи с потенциальной угрозой жизни. Описанный клинический случай демонстрирует осложнение в детской кардиологической практике у ребенка после многоэтапной коррекции врожденного порока сердца. Таким образом, большое значение имеет своевременное выявление возможного риска развития тромботических осложнений с целью адекватного планирования антикоагулянтной терапии. Дети после кардиохирургической коррекции цианотичных врожденных пороков сердца находятся в группе высокого риска развития тромботических осложнений, что требует расширенного исследования системы гемостаза на этапе предоперационной подготовки с целью предупреждения и лечения уже возникших тромбозов.

- care cardiac hospital of Karachi. Pak J Med Sci 2016; 32(1): 79–84. DOI: 10.12669/pjms.321.9029
3. Giglia T.M., Massicotte M.P., Tweddell J.S., Barst R.J., Bauman M., Erickson C.C. et al. Prevention and Treatment of Thrombosis in Pediatric and Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. J Circulation 2013; 128: 2622–2703. DOI: 10.1161/01.cir.0000436140.77832.7a
 4. Ozelo M.C. Surgery in patients with hemophilia: is thromboprophylaxis mandatory. Thromb Res 2012; 1: S23–26. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.265
 5. Simone B., De Stefano V., Leoncini E., Zacho J., Martinelli I., Emmerich J. et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. Eur J Epidemiol 2013; 28(8): 621–647. DOI: 10.1007/s10654-013-9825-8
 6. Manlhiot C., Brandão L.R., Schwartz S.M., Sivarajan V.B., Williams S., Collins T.H., McCrindle B.W. Management and Outcomes of Patients with Occlusive Thrombosis after Pediatric Cardiac Surgery. J Pediatr 2016; 169:146–153. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.10.046
 7. Dargaud Y., Meunier S., Negrier C. Hemophilia and thrombophilia: an unexpected association. J Haemophilia 2004; 10(4): 319–326. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00906.x
 8. Goldenberg N.A., Manco-Johnson M.J. Protein C Deficiency. Haemophilia 2008; 14(6): 1214–1221. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x
 9. Manlhiot C., Menjak I.B., Brandão L.R., Gruenwald C.E., Schwartz S.M., Sivarajan V.B. et al. Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. J Circulation 2011; 124: 1511–1519. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006304
 10. Van Ommen C.H., Nowak-Göttl U. Inherited Thrombophilia in Pediatric Venous Thromboembolic Disease: Why and Who to Test. Front Pediatr 2017; 5: 50. DOI: 10.3389/fped.2017.00050
 11. Menon N, Sarode R, Zia A. Rivaroxaban dose adjustment using thrombin generation in severe congenital protein C deficiency and warfarin-induced skin necrosis. Blood Adv 2018; 2(2): 142–145. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017012047
 12. Dargaud Y., Cruchaudet B., Lienhart A., Coppéré B., Ninet J., Négrier C. Spontaneous proximal deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A. Blood Coagul Fibrinolysis 2003; 14(4): 407–409. DOI: 10.1097/00001721-200306000-00013
 13. Petäjä J., Peltola K. Venous thrombosis in pediatric cardiac surgery. J Cardiothoracic Vascular Anesthesia 1994; 11(7): 889–894. DOI:10.1016/s1053-0770(97)90129-4
 14. Despoina D., Papanas P., Karadimas E., Polychronidis A. Warfarin-induced skin necrosis. Ann Dermatol 2014; 26(1): 96–98. DOI: 10.5021/ad.2014.26.1.96
 15. Chan Y.C., Valenti D., Mansfield A.O., Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. Br J Surg 2000; 87(3): 266–272. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01352.x

Поступила: 11.11.19

Received on: 2019.11.11

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи заявили об отсутствии финансовой поддержки и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of financial support and conflict of interest which should be reported.