

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ИМ. А. Н. БАКУЛЕВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мещанов Баир Валерьевич

Состояние противосвертывающей системы крови у пациентов
с ишемической болезнью сердца в сочетании с патологией
клапанного аппарата сердца в периоперационном периоде.

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук Рыбка М. М.

Москва – 2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Актуальность исследования.....	4
Степень разработанности темы исследования.....	7
Цель исследования.....	7
Задачи исследования.....	7
Научная новизна и практическая значимость работы.....	8
Методология и методы исследования.....	8
Положения, выносимые в защиту.....	9
Степень достоверности и апробация результатов.....	10
Публикации.....	10
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Система гемостаза.....	12
1.2. Противосвертывающая система.....	16
1.3. Система фибринолиза.....	17
1.4. Антитромбин III	18
1.5. Причины снижения антитромбина III.....	22
1.5.1. Врожденный дефицит антитромбина III.....	22
1.5.2. Приобретенный дефицит антитромбина III.....	23
1.5.2.1. Операции с экстракорпоральным кровообращением.....	23
1.5.2.2. Гепаринорезистентность	24
1.5.2.3. Атеросклероз сосудов.....	27
1.5.2.4. Заболевания печени.....	28
1.5.2.5. Снижение активности антитромбина III под влиянием протамина.....	29
1.5.2.6. Прочие причины снижения антитромбина III.....	30
1.5.3. Манифестация и клинические проявления дефицита антитромбина III.....	30
1.5.4. Лабораторная диагностика дефицита антитромбина III.....	31
1.5.5. Коррекция дефицита антитромбина III.....	32

1.5.5.1. Острая тромбоэмболия.....	32
1.5.5.2. Вторичная профилактика у бессимптомных пациентов.....	33
1.5.5.3. Первичная профилактика у бессимптомных пациентов.....	33
1.5.6. Препаратная коррекция и трансфузия свежезамороженной плазмы.....	33
1.6. Тромбозы у пациентов с кардиальной патологией.....	35
1.7. Система гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	38
1.8. Система гемостаза у пациентов с патологией митрального клапана.....	39
Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	41
2.1. Характеристика пациентов.....	41
2.2. Характеристика анестезиологического обеспечения и интраоперационного мониторинга.....	57
2.3. Критерии для интраоперационной терапии антитромбином III.	50
2.4. Методы статистической обработки данных.....	52
Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
3.1. Анализ клинико-лабораторных показателей между группами на этапах исследования.....	53
3.2. Внутригрупповое сравнение клинико-лабораторных показателей на этапах исследования	60
3.3. Эффективность препарата «Антитромбин III».....	66
3.4. Влияние продолжительности ИК на активность АТ III.....	68
Глава IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	84
ВЫВОДЫ	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	90
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	112

Введение

Актуальность исследования

В настоящее время медицина развивается быстрыми темпами. Уровень сложности выполняемых хирургических операций становится выше. Вместе с этим все чаще в операционную попадают пациенты преклонного возраста с тяжелой коморбидной патологией, которым раньше отказывали в хирургическом лечении [57]. Такая тенденция наблюдается в том числе в кардиохирургии.

Вышеперечисленное предъявляет высокие требования к квалификации врачей, которые ежедневно сталкиваются с новыми вызовами.

На современном этапе развития кардиохирургия характеризуется не только большими объемами оперативного вмешательства, но и разнообразием операций, каждая из которых требует определенного подхода, начиная от предоперационной подготовки пациента, выбора тактики хирургической коррекции, заканчивая назначением препаратов для амбулаторного лечения.

Особое место среди них занимают операции по коррекции патологии клапанного аппарата сердца и аортокоронарного шунтирования (АКШ). Сочетание клапанной болезни сердца с ишемической болезнью сердца (ИБС) несет за собой более высокий риск развития периоперационных осложнений. К ним относятся: острая сердечная недостаточность и острая кровопотеря, следствием которых становятся гиперметаболический синдром, а также дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, которые приводят к развитию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), который в свою очередь является одной из основных причин летального исхода. Высокая смертность из-за тромбоза и кровотечения связана с серьезными пробелами в понимании механизмов системы коагуляции [43].

Для адекватного контроля антикоагулянтной терапии врачу необходим строгий контроль системы гемостаза. А при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения (ИК) мониторинг системы гемостаза должен быть максимально подробным.

Подавляющему большинству пациентов в предоперационном периоде классически выполняют клинический анализ крови, стандартные клоттинговые тесты: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), МНО (международное нормализованное соотношение), уровень фибриногена (ФГ), измеряют уровень агрегации тромбоцитов.

При кардиохирургических операциях в условии ИК для достижения и поддержания гипокоагуляции используют гепарин. Его практическое действие начинается со связывания с естественными антикоагулянтами. К ним относятся антитромбин III (АТ III), протеин С (Prot C), протеин S (Prot S), которые вырабатываются в гепатоцитах и эндотелии кровеносных сосудов [33, 143]. После операции АКШ для поддержания проходимости сформированных коронарных анастомозов назначают дезагрегантную терапию, которая препятствует тромбообразованию.

Поражение митрального клапана характеризуется застоем крови в большом круге кровообращения. При этом отмечается снижение синтетической функции печени, в том числе снижение уровня естественных антикоагулянтов [47]. Таким образом, можно сделать предположение, что уровень естественных антикоагулянтов при данной патологии будет отличаться от нормы.

В ряде работ отмечено, что у пациентов, с атеросклерозом снижена активность естественных антикоагулянтов. Это объясняется наличием дегенеративных изменений в эндотелии кровеносных сосудов, в котором, в том числе, вырабатываются естественные антикоагулянты [103,177].

В случае устранения сочетанного порока (митральное протезирование/пластика и АКШ), в послеоперационном периоде пациент принимает антикоагулянты. После устранения митральной недостаточности отек печени спадает и восстанавливается ее синтетическая функция.

Теоретически, должен измениться и уровень естественных антикоагулянтов, что требует коррекции антикоагулянтной терапии и внимательного лабораторного контроля за системой гемостаза.

Помимо застоя крови в печени и дегенеративного поражения эндотелия сосудов на уровень плазменной активности АТ III влияют и другие факторы. Наследственный дефицит АТ является редкой причиной врожденной тромбофилии, встречается у 0,02-0,07% населения в целом и у 1-5% пациентов с венозной тромбозом (ВТЭ) [111]. Обычно данная патология является случайной находкой, когда у пациента появляются тромбозы, в следствии падения плазменной активности АТ III до уровня на 30-50% от нормы. При этом период полужизни АТ III резко уменьшается, вплоть до нескольких часов. Особенно часто это состояние наблюдается при назначении гепарина таким пациентам [135].

При операциях в условиях ИК, также наблюдается снижение плазменной активности АТ III [97,146]. Контакт крови с поверхностью экстракорпорального контура, хирургическая травма, возврат крови из кардиотомного резервуара, приводит к активации системы свертывания крови и, увеличению потребления факторов противосвертывающей системы [123].

Часть пациентов перед кардиохирургической операцией получают продолжительную гепаринотерапию [96], что нередко способствует развитию гепаринорезистентности [155] во время проведения ИК. Эта ситуация объясняется снижением уровня плазменной активности АТ III, поскольку после длительного предоперационного применения гепарина, его количество в крови не успевает восстановиться.

Сама по себе операция по коррекции порока митрального клапана в сочетании с АКШ – это очень объемное оперативное вмешательство на сердце с применением ИК, которое нередко сопровождается большой кровопотерей.

Вышеперечисленное обуславливает необходимость более тщательного мониторинга [49] плазменной активности естественных антикоагулянтов (АТ III, Prot C, Prot S), на всех этапах хирургического лечения у пациентов, которым

планируется сочетанная операция по коррекции порока митрального клапана и АКШ.

Степень разработанности темы исследования

В зарубежной литературе имеются данные, что активность АТ III была снижена ($\leq 80\%$) примерно у 20% пациентов, перенесших операцию на открытом сердце в условиях ИК[97,146], но соответствующий баланс коагуляции был быстро достигнут при введении концентрата АТ III. Поэтому становится очевидным, что перед кардиохирургической операцией, пациентам с дефицитом АТ III или его сниженной активностью с высокой долей вероятности потребуется введение препарата АТ III. Это необходимо для предотвращения тромбозов, которые могут быть спровоцированы хирургическим вмешательством.

Однако публикаций, посвященных изучению состояния противосвертывающей системы у разных категорий кардиохирургических пациентов, не так много.

Стратификация риска развития тромбозов у пациентов после операций с ИК представляет особый научно-практический интерес и является актуальной проблемой, что подчеркивает важность работы.

Цель исследования

Изучить исходную плазменную активность естественных антикоагулянтов, а также ее динамику в интраоперационном и в раннем послеоперационном периоде у пациентов с ишемической болезнью сердца и патологией клапанного аппарата сердца, и определить безопасность интраоперационной медикаментозной коррекции дефицита антитромбина III.

Задачи исследования

1) Описать плазменную активность антитромбина III, протеина С, и протеина S, у пациентов с ишемической болезнью сердца и патологией клапанного аппарата сердца и сопоставить ее с аналогичными показателями у здоровых доноров.

- 2) Изучить динамику активности естественных антикоагулянтов у пациентов с ишемической болезнью сердца и патологией клапанного аппарата сердца в интра- и раннем послеоперационном периоде.
- 3) Изучить зависимость активности естественных антикоагулянтов от продолжительности искусственного кровообращения, определить категорию пациентов с потенциально опасным снижением активности естественных антикоагулянтов.
- 4) Изучить динамику активности протеина С после назначения варфарина и определить необходимость препаратной заместительной терапии.
- 5) Оценить эффективность и безопасность заместительной терапии Антитромбином на интраоперационном этапе.

Научная новизна и практическая значимость работы

Впервые в России на большом клиническом материале изучены изменения в активности противосвертывающей системы (антитромбина III, протеина С, протеина S).

Впервые в России на большом клиническом материале определены критерии групп риска с высокой вероятностью возникновения тромбоза после коррекции порока митрального клапана в сочетании с аортокоронарным шунтированием в федеральном центре.

Впервые в России на большом клиническом материале изучены варианты диагностики и способы коррекции возникновения тромбозов в раннем послеоперационном периоде у пациентов после сочетанных операций на сердце.

Полученные в ходе исследования результаты позволят установить группы риска пациентов, у которых высока вероятность возникновения тромбозов, и разработать способы снижения количества данных послеоперационных осложнений.

Методология и методы исследования

1. Мониторинг периоперационной плазменной активности антитромбина III, протеина S, протеина С с помощью лабораторных анализаторов.

2. Мониторинг предоперационного и послеоперационного уровня таких показателей как: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена (ФГ), протромбиновое время (ПВ), общий билирубин, креатинин, гемоглобин, тромбоциты; активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспарта-таминотрансферазы (АСТ).
3. Учет таких данных как: объем кровопотери, количество перелитых доз свежезамороженной плазмы (СЗП), эритроцитарной взвеси, остаточного объема крови из оксигенатора аппарата искусственного кровообращения, сепарата эритроцитов из аппарата Cell Saver.
4. Мониторинг этапа экстракорпоральной перфузии (длительность искусственного кровообращения и время пережатия аорты, объем ультрафильтрации).
5. Изучение анамнеза и проводимой ранее антикоагулянтной терапии пациентов.
6. Методы математической статистики.

Положения, выносимые в защиту

1. У кардиохирургических пациентов, оперируемых по поводу клапанной патологии сердца и ишемической болезни сердца, исходно снижен уровень естественных антикоагулянтов, который еще больше снижается в интраоперационном периоде.
2. Пациентам, которым производится сочетанная операция по поводу порока митрального клапана и ишемической болезни сердца необходим контроль активности естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеин С, протеин S) в раннем периоперационном периоде.
3. Использование препарата «Антитромбин III» у больных, оперируемых по поводу сочетанного порока митрального клапана и ишемической болезни сердца, обеспечивает снижение вероятности рисков тромбозов в раннем послеоперационном периоде.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации представлены в виде устных и стендовых докладов, тезисов на конференциях:

1. XXII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов, 27-30 ноября 2016г. (г. Москва, Россия).
2. Второй международный форум антикоагулянтной терапии 23-25 марта 2017г. (г. Москва, Россия).
3. XXIII Ежегодная Сессия НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева 19-21 мая 2019г. (г. Москва, Россия).
4. XXIV Ежегодная Сессия НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева 16-18 мая 2021г. (г. Москва, Россия).
5. XXVII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов 21-24 ноября 2021г. (г. Москва, Россия).
6. XXIX Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов 26-29 ноября 2023г. (г. Москва, Россия).

Апробация состоялась на заседании по рассмотрению диссертации Мещанова Баира Валерьевича на тему: «Состояние противосвертывающей системы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с патологией клапанного аппарата сердца в периоперационном периоде» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология 18 декабря 2024г. (протокол № 28).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ и 10 тезисов, из них 8 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Объем и структура работы

Диссертационная работа включает следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материал и методы», «Результаты исследования», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список сокращений», «Список литературы», «Список иллюстративного материала». Текст диссертации изложен на 113 страницах, содержит 25 рисунков и 15 таблиц. Список литературы включает 180 источников, из них русскоязычных – 32, иностранных – 148.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Система гемостаза

Система гемостаза – это система организма, которая выполняет ряд функций, таких как поддержание жидкого состояния крови, остановка кровотечений при повреждении сосудов и разрушение тромбов, которые выполнили свою функцию.

Еще в конце XIX-го века профессор Schmidt A. предложил одну из первых теорий свертывания крови [144]. В результате своих исследований он создал «ферментативную» теорию свертывания крови, определив, что процесс свертывания состоит из четырех основных фаз:

1. Первая фаза включает образование активного фермента тромбокиназы из неактивных зимопластических клеточных субстанций и тканей.
2. Вторая фаза связана с образованием тромбина из его предшественника при участии тромбокиназы.
3. Третья фаза представляет собой превращение фибриногена под воздействием тромбина в фибрин (основной компонент сгустка).
4. Фибринолиз [14].

Эта теория в последующем претерпела ряд изменений, что в итоге привело к формированию современной модели системы гемостаза. Для более глубокого понимания механизмов гемостаза широко применяется концепция «каскада» свертывания крови (рис. 1), разработанная группой исследователей в 1964 году [60].

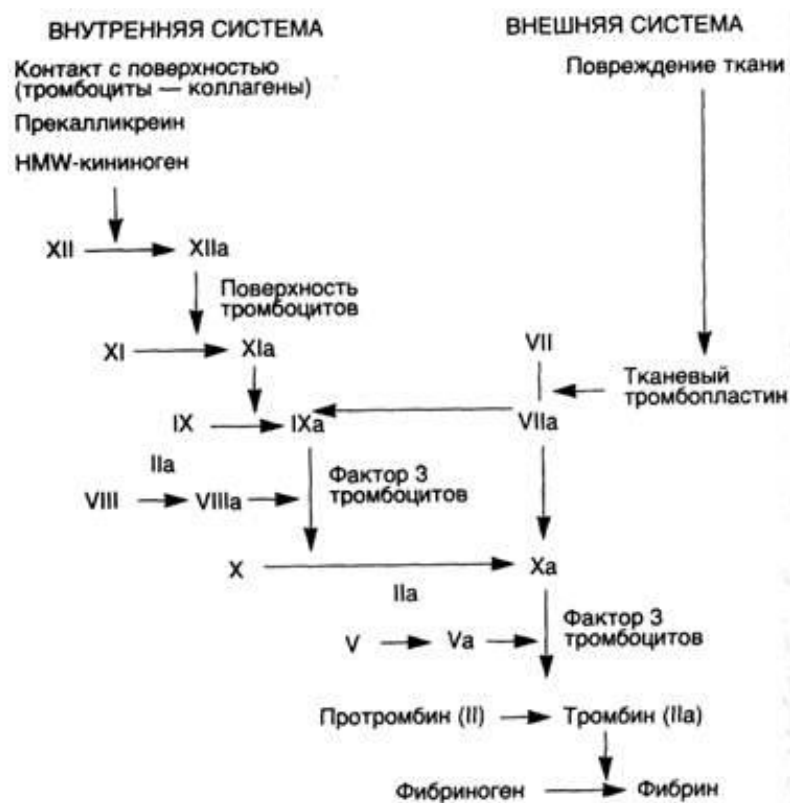


Рис. 1 Каскадная модель коагуляционного гемостаза (1964 г.) [цит. с изм. Davie E.W].

Эта концепция представляет процесс свертывания крови как взаимосвязанную последовательность сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (сопряженного с тромбоцитами и сосудистой стенкой) и плазменно-коагуляционного гемостаза, включающего фибриноген и другие факторы свертывания крови.

При повреждении сосудистой стенки происходит адгезия и агрегация тромбоцитов, что приводит к образованию первичного сгустка (первичный гемостаз – сосудисто-тромбоцитарный). На основе этого сгустка формируется тромбоцитарно-фибриновая пробка, а затем реализуется окончательный (вторичный) гемостаз.

Третьим этапом в процессе свертывания крови является фибринолиз, который приводит к разрушению фибринового сгустка (фибринового тромба) [60].

Принятая модель каскадного свертывания крови, объясняющая последовательность этапов свертывания *in vitro*, ограничена в способности

объяснить механизмы остановки кровотечения *in vivo*. Данная модель не учитывает компенсаторные механизмы, работающие при нарушениях одного из свертывающих путей крови и не объясняет, почему активация факторов через один из путей неспособна полностью компенсировать недостатки других путей. Тем не менее, исследования подтверждают взаимосвязь обоих путей свертывания крови, а также связь между ними и тромбоцитами [141].

На основе новых полученных знаний была предложена «клеточная» модель свертывания крови (*cell-based model of coagulation*), описывающая процессы гемокоагуляции *in vivo* и объясняющая ограничения, необходимые для учета при интерпретации лабораторных испытаний по свертываемости крови (рис. 2). Впервые данная модель была предложена Hoffman M. в 2001 году [74].

Основные идеи современной концепции свертывания крови *in vivo* следующие:

1. Процесс свертывания крови *in vivo* является единым и тесно связан с гемостатическими реакциями тромбоцитов. Тромбоциты играют решающую роль не только в активации коагуляционных факторов, но и в регуляции всего процесса свертывания крови. Они образуют тромбоцитарные пробки, что способствует образованию кровяных сгустков.
2. Коагуляционный процесс в физиологических условиях локализуется в зоне повреждения сосуда. Противосвертывающая система и нормально функционирующие эндотелиоциты предотвращают распространение свертывания крови за пределы поврежденного участка сосуда. Это осуществляется благодаря действию таких факторов, как тканевой ингибитор пути свертывания, тромбомодулин и гепариноподобные гликозаминогликаны, которые присутствуют на поверхности эндотелиоцитов и способствуют подавлению коагуляции.
3. Избыточный тромбин в организме человека инактивируется АТ III, который также активен в отношении факторов XIIa, XIa, IXa, Xa.
4. Ретикулоэндотелиальная система и гепатоциты играют важную роль в поддержании жидкого состояния крови путем удаления активированных

факторов свертывания крови и фибриногена, не влияя на их предшественников. Это осуществляется при участии ингибитора пути тканевого фактора (TFPI – tissue factor pathway inhibitor), тромбомодулина и гепариноподобных гликозаминогликанов, которые находятся на поверхности эндотелиоцитов и обладают способностью инактивировать факторы свертывания и предотвращать неоправданное образование тромбов [31].

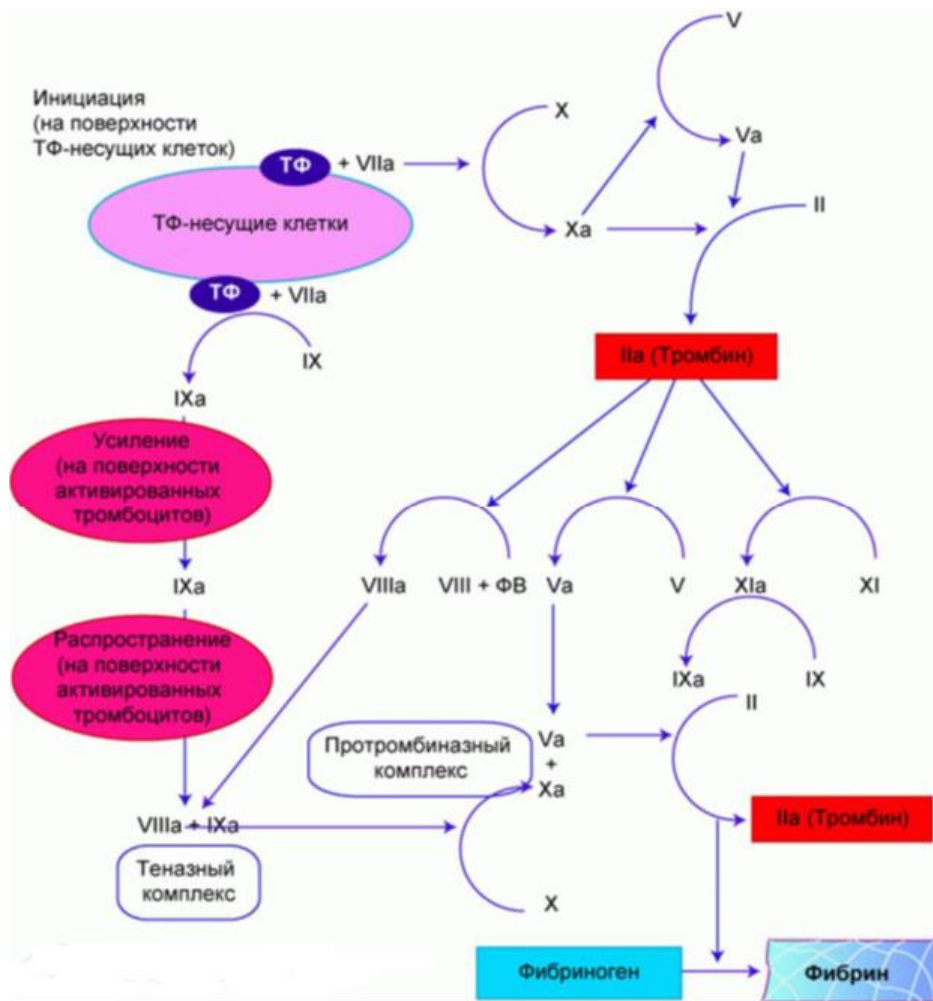


Рис. 2 Клеточная теория свёртывания крови (ТФ – тканевой фактор; ФВ – фактор Виллебранда) [31].

Современная модель свертывающей системы по Hoffman концентрирует внимание на роли специфических клеточных поверхностей (рецепторы на клетках субэндотелия и тромбоцитов), контроле и управлении коагуляционным каскадом, отражает гемостаз *in vivo*. Она включает в себя три этапа:

- 1) инициация (*initiation*) – взаимодействие VIIa фактора и тканевого фактора (ТФ) в месте повреждения сосудистой стенки и, как следствие, образование небольшого количества тромбина, происходит на ТФ-несущих клетках (субэндотелии);
- 2) амплификация (*amplification*, усиление) – активация тромбоцитов и кофакторов свертывания под влиянием незначительного количества тромбина, образовавшегося в 1 фазе, с целью его более масштабной генерации;
- 3) распространение (*propagation*) – образование значительного количества тромбина на поверхности активированных тромбоцитов [74].

1.2. Противосвертывающая система

Для того, чтобы поддерживать локализацию и предотвратить распространение коагуляционного процесса за пределы поврежденного сосуда, организм активирует противосвертывающую систему. Эта система включает в себя ряд компонентов:

1. АТ III, Prot C и Prot S, которые играют важную роль в инактивации избыточного тромбина в крови. АТ III также взаимодействует с факторами IXa, Xa, XIa и XIIa. Его активность существенно возрастает при взаимодействии с гепариноподобными гликозаминогликанами, присутствующими на эндотелиальных клетках.
2. TFPI играет важную роль в подавлении активации фактора Xa.
3. α 2-макроглобулин, аннексин V, нексин II и β 2-гликопротеин-I, помогают поддерживать кровь в жидком состоянии.
4. Атромбогенные вещества, такие как простаглицлин, простаглицдин E2, оксид азота, монооксид углерода и экто-АДФаза, также способствуют уменьшению свертываемости крови.
5. Фибринолитическая система отвечает за разрушение тромбов и восстановление кровотока [18].

В нормальных условиях преобладает секреция атромбогенных веществ над тромбогенными. Однако при повреждении эндотелия, гипоксии, а также под воздействием эндотоксинов, цитокинов и происходит экспрессия ТФ и снижение содержания тромбомодулина на поверхности эндотелиоцитов. Это приводит к трансформации антикоагулянтной поверхности в прокоагулянтную [88].

Таким образом, организм поддерживает баланс между противосвертывающими и прокоагулянтными механизмами, чтобы обеспечить нормальное функционирование системы гемостаза и предотвратить нежелательное образование тромбов.

1.3 Система фибринолиза

Первое сообщение о том, что сгустки крови спонтанно растворились было опубликовано в 1838 году. А в 1893 году французский химик Albert Dastre сообщил о феномене «Fibrinolyse dans le sang», и придумал термин «фибринолиз» [59].

В процессе фибринолиза плазминоген активируется в плазмин одной из двух сериновых протеаз (серпинов): tPA (активатор плазминогена тканевого типа) или uPA (активатор плазминогена типа урокиназы) [50]. Связывание tPA и плазминогена с остатками лизина на фибрине облегчает генерацию плазмина [75]. Затем плазмин расщепляет волокна фибрина, высвобождая продукты деградации фибрина (FDP), включая D-димер.

Фибринолитическая система ингибируется серпинами: ингибитором активатора плазминогена-1 (PAI-1) и α_2 -антиплазмин (α_2 AP), а также активированным тромбином ингибитором фибринолиза (TAFI), который не является серпином [50]. PAI-1 выделяется в высоких концентрациях эндотелиальными клетками, моноцитами, гепатоцитами и адипоцитами и быстро ингибирует как tPA, так и uPA, что приводит к их короткому периоду полураспада в кровотоке (примерно 4-8 минут) [148]. Антиплазмин синтезируется гепатоцитами и связывается с плазмином и инактивирует его. Когда плазмин

связывается с фибрином, он защищен от инактивации α_2 -антиплазмином, тем самым подчеркивая сложный вклад фибрина в фибринолиз. TAFI активируется (TAFIa) тромбомодулин-ассоциированным тромбином, который затем расщепляет остатки лизина на фибриновом сгустке [114]. Это приводит к замедлению генерации плазмина, ухудшению фибринолиза и стабилизации сгустка [108].

1.4 Антитромбин III

Впервые термин «антитромбин» был предложен в 1905 г. Paul Morawits, заметившим способность плазмы нейтрализовать активность тромбина [113]

АТ III – гликопротеин, который принадлежит к классу сериновых протеаз и состоит из 432 аминокислот. Молекулярная масса этого белка составляет примерно 58 кДа. АТ III синтезируется в эндотелии кровеносных сосудов и гепатоцитах (рис. 3) [117]. Его уровень в плазме обычно составляет от 140 до 200 мкг/мл. АТ III имеет период полужизни около 48-72 часов [34,138.]

Основная функция АТ III заключается в регуляции системы свертывания крови. Он выступает в качестве нативного ингибитора факторов свертывания, таких как тромбин и факторы Ха, IXa и VIIa. АТ III связывается с эти факторами и предотвращает их активацию, тем самым уменьшая скорость свертывания крови и предотвращая образование тромбов [131].

Нехватка или дефицит АТ III может привести к нарушениям системы свертывания крови и повышенному риску тромбоза. Мутации в гене, кодирующем АТ III, могут быть связаны с наследственными формами дефицита этого белка, что сопровождается повышенной тромбогенностью [150].

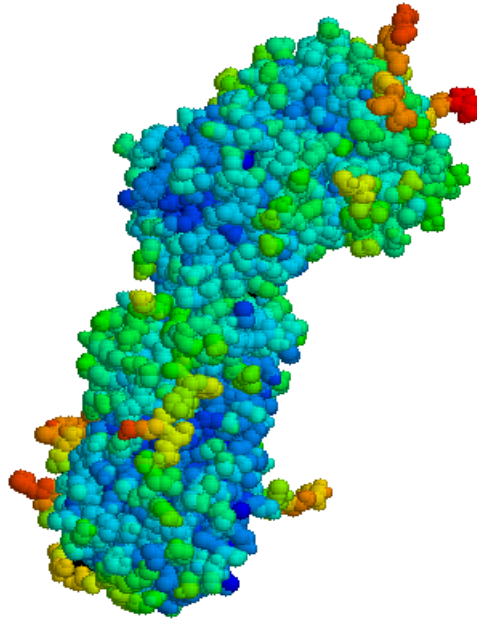


Рис. 3. Структура молекулы АТ III [138].

Необходимо отметить, что конкретные значения уровня АТ III могут варьировать в зависимости от методов измерения и лабораторных условий.

АТ III является ключевым регулятором коагуляционной системы и основной мишенью его действия является тромбин – фактор IIa, и фактор Ха. АТ III обладает широким спектром активности, что делает его неотъемлемой частью антикоагуляционной системы. Антитромбин разделяют на 4 вида: АТ I, АТ II, АТ III и АТ IV, которые были открыты в 1950 годах Seegers W.H, et al. (рис. 4) [145].

АТ I	•препятствует абсорбции тромбина на фибрине
АТ II	•является кофактором, который вместе с гепарином препятствует взаимодействию тромбина и фибриногена в плазме крови
АТ III	•инактивирует тромбин
АТ IV	•реализуется в процессе свертывания и сохраняет кратковременную активность после

Рис. 4. Виды антитромбина [145].

Впоследствии было показано, что эти различные антитромбиновые активности были функцией одной молекулы – АТ III, название которой было сведено к АТ на встрече Международного общества по тромбозу и гемостазу в 1993 году [73].

АТ III имеет 2 изоформы (рис.5):

1. Альфа-антитромбин – основная изоформа (90%), находящаяся в плазме крови, имеет 4 аспарагиновых локуса, в позициях 96, 135, 155 и 192, где происходит гликозилирование (4 степени гликозилирования), и обладает низкой аффинностью к гепарину
2. Бета-антитромбин (10%), который отличается отсутствием локуса гликозилирования в 135 локусе (3 степени гликозилирования) и большим аффинитетом к гепарину в 3-10 раз выше, чем альфа-изоформы. Бетта изоформа является более мощным ингибитором факторов X и IX чем альфа-изоформа [162].

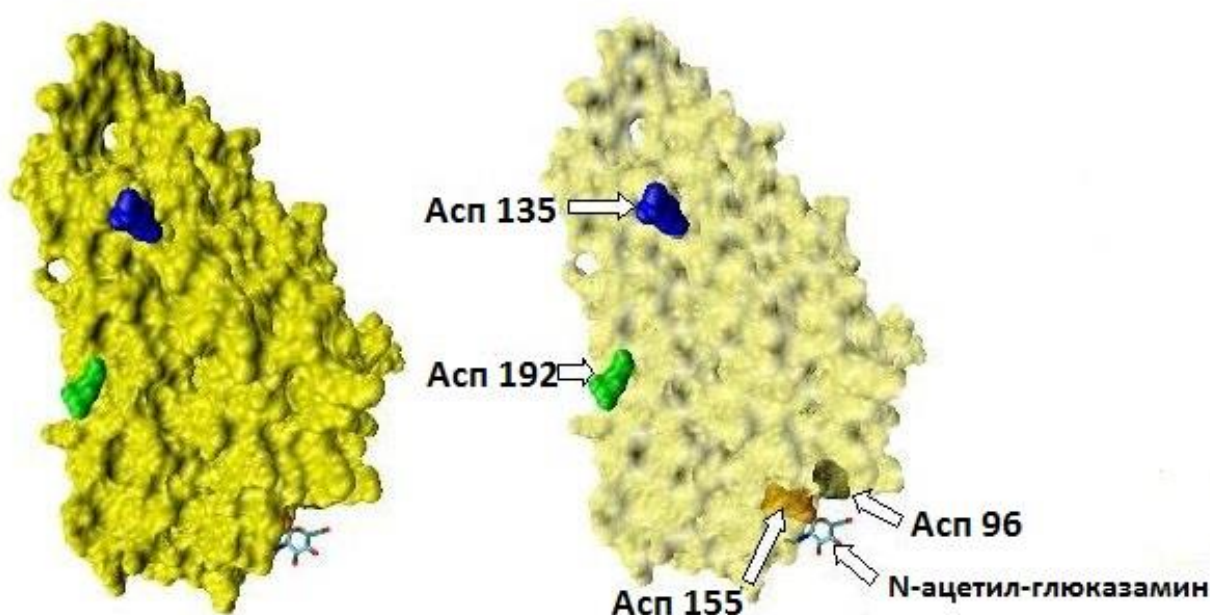


Рис.5. Конформации антитромбина III [138].

В присутствии гепарина ингибиторная способность АТ III усиливается значительно (в 1000-5000 раз). Гепарин связывается с АТ III и изменяет его конфигурацию. В результате происходит инактивация тромбина путем образования комплекса "тромбин-антитромбиновый комплекс" (ТАТ), в котором

оба компонента теряют активность. ТАТ имеют короткий период полужизни в плазме, составляющий около 5 минут. Для связывания с АТ III и инактивации тромбина гепарин должен также связываться с тромбином [19,36,72].

АТ III также взаимодействует с гепарин-сульфат-протеогликанами, гепариноподобными гликозаминогликанами, находящимися на поверхности эндотелия. На эндотелиальной клетке имеется множество участков связывания для АТ III, что способствует его взаимодействию с тромбином и образованию ТАТ. Подобно гепарину, гепарин-сульфат-протеогликаны улучшают аффинитет АТ III к тромбину. Независимо от связывания с экзогенным гепарином, АТ III, взаимодействуя с гепарин-сульфат-протеогликанами на поверхности эндотелия, помогает предотвращать отложение активированного тромбина и улучшает микроциркуляцию [8,173].

Снижение активности АТ III ниже 70% сопровождается увеличением риска патологического тромбообразования. Таким образом, АТ III представляет собой важный эндогенный антикоагулянт, инактивирующий тромбин во всех трех фазах коагуляции (по модели Hoffman). Кроме того, АТ III обладает способностью инактивировать плазмин и некоторые протеазы, не связанные с системой гемостаза, такие как трипсин, калликреин и C1s-субъединица белка C1, входящего в путь активации комплемента [93,132].

В большом проспективном исследовании EPCOT (European Prospective Cohort on Thrombophilia) был проанализирован риск ВТЭ у бессимптомных лиц с дефицитом АТ III, Prot C или Ptoe S и у лиц с мутацией фактора V Лейдена. В течение периода наблюдения (более 5 лет) у 4,5% этих пациентов развилась ВТЭ. Заболеваемость была самой высокой у лиц с дефицитом АТ (1,7%/год) [165]. Аналогичные результаты были получены в нескольких эпидемиологических исследованиях, таким образом, можно сделать вывод, что риск ВТЭ, обусловленный наследственным дефицитом АТ, является самым высоким среди наследственных тромбофилий [99,139].

АТ – это не только естественный антикоагулянт. Он также связывается с эндотелиальными гликозаминогликанами. При этом взаимодействии эндотелиальные клетки производят простаглицлины и понижают активацию нейтрофилов. Также АТ связываясь с синдеканом-4 ингибирует хемокин-индуцированную миграцию нейтрофилов, модифицирующих внутриклеточный сигнальный путь. Поэтому АТ следует считать противовоспалительной молекулой [172].

Операции с ИК нередко протекают с клинической картиной синдрома системной воспалительной реакции. При наличии обширного образования тромбина и высоких доз гепарина противовоспалительное действие АТ может быть снижено, тем самым увеличивая вероятность осложнений, связанных с развитием системного воспаления. Поэтому пациенты после операций с ИК, имеющие низкую плазменную активность АТ, подвержены развитию гиперкоагуляционного синдрома и более выраженному системному воспалительному ответу [133].

1.5. Причины снижения АТ III

1.5.1. Врожденный дефицит АТ III

Впервые дефицит АТ III был описан в 1965 г. Olaf Egeberg им же был предложен термин «тромбофилия» при указанном состоянии [62]. Частота встречаемости наследственного дефицита АТ III около 1:50 000 [150.]. Наследуется по аутосомно-доминантного типу. Большинство больных – гетерозиготы, у них наблюдается снижение уровня АТ III ниже 60% от нормы. Гомозиготные носители в большинстве случаев погибают в процессе внутриутробного развития [171].

Первой мутацией, которую обнаружили в 1974 году была АТ Budapest III [142]. В настоящее время существует 483 идентифицированных мутации, которые могут вызвать два типа дефицита АТ [156]. Тип 1 (количественный) и тип 2 (качественный). Тип 1 вызван, в частности, короткими вставками в гене

данного серпина, делециями, а также единичными заменами нуклеотидов (нонсенс и миссенс-мутации). При этом типе наблюдается пропорциональное снижение как концентрации данного белка, так и его функциональной активности. Тип 2 вызван миссенс-мутациями, следствием которых являются замены аминокислот в конечном белке, что приводит к качественной недостаточности АТ III [136]. При дефиците II типа мутация может влиять на реактивный участок (тип IIRS), сайт связывания гепарина (тип IIHBS) или оказывать плеiotропный эффект (тип IIPE) [163].

Таким образом, имея недостаточность АТ III разной этиопатогенетической природы возникает состояние выпадения очень важного антикоагулянтного механизма и потеря контроля над тромбогенезом с развитием склонности к венозным тромбозам [125,130].

В то же время у 3-8% больных, страдающих тромбозами и тромбоэмболическими осложнениями, наблюдается снижение уровня АТ III. О данной врожденной патологии становится известно только тогда, когда начинают проявляться внезапные тромбозы, а именно, после падения плазменной активности АТ III до 30-50% от нормы [69,171,174].

1.5.2. Приобретенный дефицит АТ III

В качестве причин приобретенного дефицита следует выделить две основные: повышенное потребление или сниженный синтез.

1.5.2.1 Операция с экстракорпоральным кровообращением

Во время операций в условиях ИК возникает контакт крови с поверхностью экстракорпорального контура. Помимо это происходит хирургическая травма, приводящая к выходу ТФ [67,164,166]. В результате активизируется коагуляционный каскад, что повышает риск образования тромбов и увеличивает потребление факторов свертывания крови и тромбоцитов.

Исследования показывают, что при операциях плазменная активность АТ III снижается на 25-50% [7,109,133]. Основными факторами, ведущими к снижению плазменной активности АТ во время операций на открытом сердце, являются гемодилюция и непрерывное потребление АТ, вызванное образованием тромбина во время ИК [133].

Размораживание СЗП без соблюдения оптимального температурного режима приводит к разрушению значительного количества АТ III [12].

В исследовании Paparella D. et al. было обнаружено, что снижение плазменной активности АТ III <63,7% после кардиохирургического вмешательства было независимо связано с увеличением длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ), необходимостью в большей инотропной поддержке, увеличением риска послеоперационных кровотечений и большей необходимостью в гемотрансфузиях [124].

В недавней работе продемонстрировали отсутствие связи между предоперационной активностью АТ III и активированным временем свертывания крови (АВСК) после первого введения гепарина перед началом ИК. Скорее, чем выше начальная доза гепарина, тем выше может быть АВСК, независимо от активности АТ III [176].

1.5.2.2. Гепаринорезистентность

Понятие гепаринорезистентности представляет клиническую ситуацию, при которой существует необходимость превышения суточной дозы гепарина более 35 000 Ед [95]. При хирургических вмешательствах у пациентов с гематологическими заболеваниями гепаринорезистентность встречается примерно в одном случае из 100. Актуальна эта проблема и при применении экстракорпоральных методов, в частности экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), а в кардиохирургии резистентность к гепарину обнаруживается у 20% больных [2] При определении гепаринорезистентности во

время ИК доза гепарина в разных исследованиях может варьировать от 300 до 600 Ед/кг [68].

Классически в кардиохирургии ситуации, связанные с гепаринорезистентностью во время ИК и при проведении гепаринотерапии, чаще всего обусловлены дефицитом АТ III [17]. Гепарин увеличивает потребление АТ III, что может приводить к снижению его уровня [112], а это влечет за собой риск возникновения парадоксальных тромбозов. Но у пациентов с низкой плазменной активностью АТ III не всегда обнаруживается гепаринорезистентность, а некоторых случаях был установлен диагноз гепаринорезистентности, несмотря на нормальные уровни АТ III [83].

В ряде случаев гепаринорезистентность может возникнуть при применении гепарина в дооперационном периоде, при этом уровень АТ III снижается примерно на 5-7% в день [25].

Ranucci M. et al. сообщили о том, что снижение активности АТ III в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ассоциировано с более высокой частотой развития почечной дисфункции, синдрома низкого сердечного выброса, неблагоприятных неврологических событий, тромбоэмболических осложнений и большей кровопотерей, что приводило к увеличению времени ИВЛ и пребывания в ОРИТ после кардиохирургических операций [133].

Гепарин-резистентность также может быть обусловлена тромбоцитозом и септициемией [172], избыточной массой тела [82], сопутствующим применением ряда медикаментов (нитроглицерин) [94].

Kawatsu S. et al. продемонстрировали, что гепаринорезистентность у кардиохирургических пациентов ассоциирована с предоперационным высоким уровнем фибриногена, привычкой к курению и предоперационным диагнозом хронического, но не острого расслоения аорты, с хронической обструктивной болезнью легких [83].

В исследовании Yamashiro T. et al. в качестве дооперационных факторов, ассоциированных с гепаринорезистентностью выступали уровень альбумина (ниже 38 г/л) и фибриногена (>303 мг/дл) [175].

Однако в настоящее время накоплен значительный клинико-лабораторный опыт, указывающий на отсутствие линейной связи между активностью АТ III и ответом системы свертывания крови на введение гепарина [54]. Так дефицит АТ III отмечался лишь у 22% пациентов с гепаринорезистентностью [29]. Это подтверждается данными Kawatsu S. et al., согласно которым у 80% пациентов с гепаринорезистентностью наблюдался нормальный уровень АТ III [83].

Синтез и кинетика антитромбина находятся под сильным влиянием различных, нередко взаимосвязанных процессов, таких как интенсивность образования тромбина, функциональная активность печени, состояние эндотелия, воспаление, активация тромбоцитов и лейкоцитов и т. д. Дисфункция печени, сопровождающаяся разной степенью дефицита естественных антикоагулянтов, в том числе и антитромбина, часто осложняется кровотечениями и редко – тромбозами [11].

При проведении операций с ИК высока вероятность того, что расчетных доз гепарина будет недостаточно для получения необходимого уровня антикоагуляции, что может вызвать тромбозы. При этом, во время контроля степени гепаринизации низкое АВСК послужит сигналом к дополнительному введению гепарина. Увеличение дозы гепарина повлечет за собой увеличение нейтрализующей дозы протамина, что повысит вероятность побочных эффектов [4,46,71].

Несмотря на большое количество публикаций в зарубежной и отечественной литературе, посвященных гепаринорезистентности при кардиохирургических операциях не существует единой концепции терапии данного состояния. Так в разных клиниках используется введение концентрата АТ, СЗП или дополнительных доз гепарина и переход с гепарина на аргатробан или бивалирудин [49, 79].

Существуют рекомендации, согласно которым, при возникновении гепаринорезистентности необходимо оценить факторы риска приобретенного дефицита АТ. В таком случае возможна препаратная коррекция дефицита АТ III. Если у пациентов нормальный уровень активности АТ, то возможно увеличение

дозы гепарина до 600 Ед/кг [168]. В ситуации, когда уровень активности АТ III и концентрация гепарина адекватны, существует вероятность проведения операции с более низкими значениями АВСК. Также стоит рассмотреть возможность антикоагуляции другими средствами [52].

Таким образом, резистентность к гепарину является важной клинической проблемой. Основная ее причина – дефицит эндогенного АТ III, как правило носит транзиторный характер. При выявлении неэффективности гепарина в случае высокого тромботического риска важен контроль активности антитромбина, и при необходимости заместительная терапия его концентратом [4].

1.5.2.3. Атеросклероз сосудов

У пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, имеются изменения в системе гемостаза. Кровеносные сосуды – это сложные многослойные структуры, которые выполняют ряд эндокринных функций [151,178], в том числе вырабатывают АТ III в эндотелии. Когда в просвете сосуда начинают формироваться атеросклеротические бляшки, по сути, они представляют собой ТФ. Поверхность сосудов при этом не покрыта эндотелием, не защищена молекулами от активации свертывающих факторов. Поэтому для пациентов с распространенным атеросклерозом, характерно усиление свертывающей активности крови, которая может сопровождаться, истощением противосвертывающего потенциала и склонностью к тромбозам [16].

Так же исследования показали, что пациенты с сердечной недостаточностью (ХСН), имеют склонность к гипокоагуляции. Это состояние скорее всего вызвано уменьшением синтеза факторов протромбиназного комплекса в печени [47, 78].

Снижение сердечного выброса и снижение сократительной способности миокарда приводят к замедлению кровотока. Эти изменения свойств эндотелия сосудистой стенки и сосудистого ремоделирования способствуют адгезии

тромбоцитов и моноцитов к эндотелию. Оксидативный стресс и активация нейрогормональной системы приводят к повышению вязкости крови, изменению коагуляционного потенциала и увеличению способности тромбоцитов к агрегации [16].

Также обнаружено, что у пациентов с ХСН наблюдается активация плазменного коагуляционного звена гемостаза, что проявляется в повышенных концентрациях D-димеров в плазме и сниженной активности АТ III. Эти феномены свидетельствуют о присутствии хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови у пациентов с ХСН [89].

1.5.2.4. Заболевания печени

В результате поражения клапанов сердца в большом кругу кровообращения возникает застой крови, что приводит к повышению давления в печеночных венах и расширению центральных вен. Замедление кровотока способствует переполнению центральных вен, центральной части долек и развитию центральной портальной гипертензии [23]. При застое микроскопически наблюдается отек. В последующем отечная жидкость сдавливает гепатоциты, что нарушает процессы обмена и транспорта кислорода, в конечном итоге приводя к их дистрофии и некрозу. Постоянное повышение давления в печеночных венах вызывает центрлобулярный некроз клеток печени [98].

При печеночной недостаточности не только снижается синтез естественных антикоагулянтов, но и увеличивается их потребление [128] Так при это состояние сопровождается нарушениями гемостаза, которые включают тромбоцитопению, уменьшение содержания ФГ, факторов свертывающей и противосвертывающей систем, синтезируемых в печени, а также фибринолитических белков [102] Это связывают с уменьшением числа функционирующих гепатоцитов и сниженным кровотоком [101].

Таким образом, печеночная недостаточность представляет собой патологический процесс, который приводит к нарушению внутрипеченочного кровотока и формированию гепатоцеллюлярных некрозов. В этом состоянии наблюдается "шаткое" равновесие в системе гемостаза, где одновременно возникает риск как кровотечений, так и тромбообразования. В связи с этим, использование гепарина или низкомолекулярных гепаринов является опасным у таких пациентов из-за увеличенного риска кровотечений [19].

1.5.2.5. Снижение активности АТ III под влиянием протамина

Протамин – сильно катионный полипептид, конкурирующий с катионными участками АТ III за связывание с полианионным гепарином [46].

Способность нейтрализовать гепарин протамином была впервые описана в начале двадцатого века [169]. A Crivellari M. et al. указали, что после введения протамина, кроме нейтрализации гепарина, происходит частичное снижение активности АТ III [55].

Протамин сульфат нейтрализует действие гепарина путем образования стабильного комплекса, который не обладает антикоагулянтной активностью [87].

Протамин, имеющий антикоагулянтные свойства, может усугубить кровотечение. Данный феномен известен как «парадоксальная антикоагуляция» [80]. Он обусловлен дисфункцией тромбоцитов, ингибированием гликопротеина Ib-vWF, и усилением фибринолиза после введения протамина [55].

Помимо этого, на активность АТ III может оказывать влияние прием различных препаратов, таких как оральные контрацептивы, L-аспарагиназосодержащие препараты [158].

1.5.2.6. Прочие причины снижения АТ III

При рождении уровень антитромбина в среднем снижается до 63% (диапазон 39 - 87%) от нормальных значений у взрослых и повышается в течение шести месяцев [37].

Недавний тромбоз или ДВС потребляют антитромбин и, таким образом, снижают уровень антитромбина (и обычно также снижают Prot C и Prot S) [84]. Уровень антитромбина значительно снижается у пациентов с сепсисом и при синдроме системного воспалительного ответа [172]. Снижение концентрации АТ III опосредуется сочетанием причин: снижение синтеза АТ III в печени; инактивация ферментом эластазой, концентрация которой увеличивается во время воспаления; потери АТ III из кровеносного русла в ткани вследствие воспаления и синдрома капиллярной утечки [19]. Также отмечено, что при синдроме системного воспалительного ответа (ССВО) значимое снижение активности антитромбина является предиктором органной дисфункции [77].

1.5.3 Манифестация и клинические проявления дефицита АТ III

Венозные тромбоэмболические события, связанные с дефицитом АТ, имеют коэффициент риска до 50, что заметно выше, чем для других тромбофилий. Кроме того, тромбоз возникает в молодом возрасте и рецидивирует [56]. Наиболее частой локализацией являются глубокие вены нижних конечностей или легочной артерии. Реже поражаются мозговой синус, нижняя полая вена, брыжеечные, почечные и печеночные вены (синдром Бадда-Киари) [56]. Артериальный тромбоз, классически связанный с атеросклерозом, не характерен для дефицита АТ, но были зафиксированы случаи ассоциированные с дефицитом АТ III [63]. Дефицит АТ демонстрирует заметную клиническую гетерогенность: от ранних и рецидивирующих тромботических эпизодов у пациента и остальных носителей его семьи до бессимптомных субъектов, диагностированных случайно, которые никогда не страдали тромботическим событием. Таким образом, возраст первого тромбоза широко

варьируется. Генетические факторы модулируют биологические и клинические фенотипы тромбоза, связанные с дефицитом антитромбина [99,165].

Классические внешние протромботические факторы могут быть выявлены почти у 50% пациентов с венозным тромбозом и серьезной тромбофилией, включая дефицит АТ III. Наиболее частыми выявленными триггерами являются иммобилизация, травма, хирургическое вмешательство, гормональная контрацепция и беременность, особенно в послеродовой период [82,132,139].

Тип дефицита АТ влияет как на риск тромбоза, так и на его локализацию. Носители миссенс-вариаций/дефицита типа 2 обычно демонстрируют более низкий риск венозной тромбоэмболии, чем носители миссенс мутаций/дефицита типа 1. Тем не менее, миссенс-мутации с конформационными эффектами и гомозиготные дефициты типа II обычно связаны с тяжелым клиническим фенотипом [93]. Что касается подклассификации типа 2, дефицит типов IIa/RS и IIc/PE обычно коррелируют с более тяжелыми фенотипами, чем дефицит типа IIb/HBS [156]. Риск артериального тромбоза, как правило, связан с вариациями миссенс/тип II. Случаи с гетерозиготным дефицитом типа IIb/HBS показывают самый низкий риск тромбоза и самое высокое соотношение артериального/венозного тромбоза [171]. Ярким примером этой корреляции генотипа и фенотипа является дефицит антитромбина Budapest 3 типа IIb/HBS, поскольку у гомозигот тромботические события развивались в более молодом возрасте, и они имеют более высокий риск тромбоза (в основном венозных событий), чем гетерозиготы (из которых до 10% страдают артериальным тромбозом) [142].

1.5.4 Лабораторная диагностика дефицита АТ III

Тест первой линии для диагностики дефицита АТ основан на хромогенном функциональном анализе, в котором ингибирование FIIa или FXa АТ в присутствии гепарина обнаруживается путем измерения остаточной активности фермента (FIIa или FXa) с использованием их специфических хромогенных субстратов [116]. Если анализ проводится в присутствии гепарина, который

обеспечивает быстрый ингибирующий эффект АТ, анализ называется тестом на гепарин-кофактор АТ (анализ hc-anti-FIIa или hc-anti-FXa АТ). Если гепарин не используется в анализе, то измеряется так называемая прогрессивная активность АТ (анализ P-anti FIIa или p-anti-FXa АТ). В настоящее время имеется несколько коммерчески доступных реагентов, которые могут быть использованы для измерения активности АТ [44].

1.5.5 Коррекция дефицита АТ III

Антикоагулянтная терапия у пациентов с врожденным дефицитом АТ III соответствует стандартному лечению венозного тромбоза и наследственных основных тромбофилий [155], но с той особенностью, что заместительная терапия АТ может быть целесообразной как для лечения, так и для профилактики острой тромбоэмболии [27,85].

Коррекция дефицита АТ III чаще всего необходима при одном из следующих состояний: 1) острая тромбоэмболия; 2) вторичная тромбопрофилактика у симптоматических пациентов; 3) первичная тромбопрофилактика у бессимптомных пациентов [48].

1.5.5.1. Острая тромбоэмболия

Во время острой фазы венозной тромбоэмболии необходимо увеличить плазменную концентрацию АТ в сочетании с гепарином, особенно в случае тяжелого или рецидивирующего тромбоза и/или резистентности к гепарину [40].

После острого периода возможен переход на пероральные антикоагулянты. Предпочтительны антагонисты витамина К. При использовании данной группы препаратов накоплен наибольший клинический опыт. Более того, мониторинг МНО (целевое МНО 2 - 3) позволяет контролировать соблюдение режима лечения и даже тончайшую корректировку эффекта антикоагулянта, поскольку

при необходимости целевой диапазон может быть повышен. Эффективность и безопасность применения прямых пероральных антикоагулянтов в этой ситуации все еще обсуждается [160].

1.5.5.2. Вторичная тромбопрофилактика у симптоматических пациентов

Длительная антикоагуляция направлена на профилактику рецидива тромбоза и предотвращение вторичных тромботических эпизодов [56]. Затем следует рассмотреть продленную антикоагулянтную терапию в зависимости от каждого случая – личного и семейного анамнеза тромбоза, типа и тяжести дефицита, типа мутации и геморрагического риска и предпочтений пациента. Выбор метода перорального антикоагулянта следует снова персонализировать [48].

1.5.5.3. Первичная тромбопрофилактика у бессимптомных пациентов

Все носители дефицита АТ III должны быть проинформированы о признаках, указывающих на тромбоз, и избегать потенциальных обратимых факторов риска, таких как гормональная терапия. Кроме того, лица без личной истории тромбоза (или те, у кого положительная история, но которые не принимают длительные пероральные антикоагулянты) должны получать профилактику с помощью гепарина и/или АТ в ситуациях с высокой тромбогенностью, таких как иммобилизация, хирургическое вмешательство, беременность и послеродовой период [63,69,132].

1.5.6. Препаратная коррекция и трансфузия СЗП

Терапия низкого уровня АТ III и гепаринорезистентности включает в себя введение либо СЗП, либо препаратную коррекцию концентратом АТ [154]. АТ, полученный из плазмы (Trombate III ®), был впервые одобрен Управлением по

контролю за продуктами и лекарствами (FDA) в 1991 году, а человеческий рекомбинантный АТ (ATryn ®) был разработан и одобрен в США позже, в 2009 году [48]. Что касается их использования, они не сравнивались в условиях рандомизированных контролируемых испытаний при кардиохирургических вмешательствах. Оба концентрата одобрены для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, но плазменный антитромбин также показан для лечения острой тромбоэмболии, в то время как рекомбинантный АТ показал большую эффективность при ДВС [91].

Концентраты АТ считаются более безопасной альтернативой, нежели трансфузия СЗП, в связи с низкой частотой побочных эффектов и аллергических реакций. В то время как применение СЗП имеет ряд недостатков: более высокая вероятность потенциальной передачи инфекционных заболеваний; эффективность мало предсказуема; отсутствуют формулы для расчёта необходимого объема плазмы, при нарушении правил размораживания значительное количество АТ III разрушается. К тому же, для достижения желаемого эффекта требуется переливание больших объемов СЗП, что не всегда возможно после кардиохирургического вмешательства [42]. Так, одна МЕ АТ определяется как активность эндогенного АТ в 1 мл плазмы. 500 МЕ концентрата АТ содержится в 10 мл препарата. В это время как эквивалентное количество АТ содержится в 500 мл СЗП. Трансфузия такого объема может быть потенциально опасной у пациентов с застойной сердечной недостаточностью [154].

Концентрат АТ стоит примерно в восемь раз дороже, чем две единицы СЗП. Но минимальное время для размораживания СЗП составляет 20 минут, за которым следуют еще 8-10 минут для достижения терапевтического АВСК, без учета времени на транспортировку [42].

В недавней работе Bader S.O. et al. представили данные, свидетельствующие о том, что использование концентрата АТ III при кардиохирургических операциях может снизить госпитальную летальность по сравнению с теми, кому проводилась терапия СЗП. Так же в группе пациентов,

которым осуществлялась препаратная коррекция наблюдалось снижение времени ИВЛ, и длительности пребывания ОРИТ [40].

Согласно данным Воробьевой Н.А., терапия концентратом АТ III в клинической практике сопровождалась положительной динамикой основных показателей: статистически достоверный рост активности АТ III в плазме крови, постепенная активация фибринолитической активности с нормализацией на третьи сутки и тенденция к снижению баллов по шкалам ССВО, ДВС JAAM. В группе СЗП не наблюдалось достоверной динамики уровня АТ III, фибринолитической активности, и наблюдалась тенденция к увеличению баллов по шкале ДВС JAAM и ухудшению показателя газообмена [6].

1.6 Тромбозы у пациентов с кардиальной патологией

В настоящее время, для лечения пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца, оптимальным решением является радикальная операция на сердце, которую зачастую выполняют с применением ИК [90].

После снижения количества операций по причине пандемии COVID-19 в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева в 2023г. наблюдалась тенденция к увеличению количества операции с ИК. Так у больных ИБС проведено 1625 операций, а коррекция патологии клапанного аппарата сердца выполнена у 1647 пациентов [9].

По мере роста количества операций, растет количество операций у пациентов, которым необходимо выполнение сочетанных операций (АКШ+коррекция клапанной патологии). Несмотря на прецизионно выполненную коррекцию, совершенствование анестезиологического обеспечения, развитие перфузионных техник не удается избежать осложнений в периоперационном периоде. К таким осложнениям относятся острая массивная кровопотеря, острая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, острое почечное повреждение, печеночная недостаточность, неврологические

осложнения, СПОН. Данные осложнения возникают в 5 - 25% после операций с применением ИК, однако летальность может достигать 80% [127].

У пациентов с патологией клапанного аппарата сердца имеется высокий риск тромбоэмболических осложнений, и в большей степени этот риск преобладает у пациентов с пороком митрального клапана [109]. По данным Salem D.N. et al. 20% пациентов с митральным пороком имеют риск возникновения тромбоэмболий в течении всей жизни. При таких тромбоэмболиях поражаются артерии нижних конечностей (15%), внутренних органов (15%) и артерии головного мозга (40%) (приводящие к ишемическому инсульту) [140]. У пациентов с поражением митрального клапана в 3,2 раза чаще случаются ишемический инсульт, чем при другой кардиальной патологии [126].

Нарушения ритма сердца в виде фибрилляции предсердий (ФП) нередко встречается при патологии митрального клапана, что увеличивает вероятность тромбообразования в 3-7 раз [119]. В течении года у 60-65% пациентов, с возникшим ФП, фиксировали случай тромбоэмболии [100], а повторные эпизоды тромбоэмболии возникали в 30-65% [157]. Наиболее частая локализация тромбов у данных пациентов – левое предсердие [120]. При митральном стенозе риск возникновения тромбоэмболий выше, чем при митральной недостаточности [53]. В ряде исследований продемонстрировано, что наиболее высокий риск тромбообразования существует первые три месяца после операции и особенно в первые дни послеоперационного периода [64,65,85]. У пациентов с ФП в анамнезе, которые перенесли операцию по протезированию митрального клапана риск возникновения тромбоэмболических осложнений намного выше [58].

Количество операций по протезированию клапанов сердца в среднем ежегодно увеличивается. Из них количество протезирований клапанов биологическими протезами растет на 8-11%, а механическими на 3-5% [92]. В России, за последние 15 лет количество протезирований клапанов увеличилось на 29,5% [9]. При этом большинство протезирований осуществляется с применением механических протезов. Было доказано, что механические протезы

имеют более длительные сроки использования, по сравнению с биопротезами. Недостатком механического протеза является необходимость пожизненной антикоагулянтной терапии [76,153]. Без должного мониторинга и без постоянной антикоагулянтной терапии риск тромбозов протезов составляет порядка 33% [32].

У неоперированных пациентов причиной нарушения коронарного кровотока, кроме поражения атеросклерозом, являются тромбоэмболические и тромботические осложнения, возникающие с частотой 1,6-15% [51].

Имеются данные о том, что тромбоэмболия при легкой и средней степени тяжести ХСН регистрировались в течении года у 1,6-2,5% больных, а при тяжелой у 5,0-14,5% [15].

По данным исследований Чернявского А.М. и соавт. в 42,6% успешных реканализаций коронарных артерий (КА) сохранялся остаточный стеноз более 75%. При проведении контрольной коронарографии у этих пациентов в 42,3% случаев была выявлена повторная окклюзия КА. КА, в которых оставался стеноз, были больше подвержены к реокклюзии и тромбообразованию [30].

В ряде зарубежных работ продемонстрировано, что изолированная операция АКШ с ИК сопряжена с повышенным риском развития такого серьезного осложнения, как инсульт. Также авторы отмечают, что при развитии данного осложнения увеличивался риск летального исхода [39,167].

По данным исследований 2012 г. в НЦ ССХ Бакулева, после АКШ в течении 3 лет, у 11,2% пациентов развился инфаркт миокарда, и у 15,7% пациентов развилось острое нарушение мозгового кровообращения [3].

Таким образом пациенты с ИБС, требующей реваскуляризации, пациенты с патологией клапанного аппарата сердца, и особенно с сочетанием данных нозологий имеют самые большие риски тромбообразования, как в дооперационном, так и в послеоперационном периоде.

1.7. Система гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца

ИБС актуальная медико-социальная проблема и ведущая причина смертности в экономически развитых странах [9]. Данная патология характеризуется атеросклеротическим поражением коронарного русла и нарушениями в системе гемостаза [66].

В доступной нам литературе описывают несколько теорий патогенеза атеросклероза [1]. Это «холестериновая теория» - автор Anichkov N. [38], согласно которой, в качестве главного фактора развития атеросклероза выступает гиперхолестеринемия. Другая теория, получившая название «западная», описывает травму эндотелия, как главную причину атеросклероза. Первично именно в зоне повреждение эндотелия начинается воспалительная реакция, а затем происходит отложение холестерина, которое способствует развитию атеросклероза [35, 137].

Важную роль в патологическом процессе атеросклероза играют липопротеины, которые инфильтрируют сосудистую стенку [161]. Изменение качества и/или количества липопротеинов в системе приводит к изменению их взаимодействия с эндотелием сосудов и является важным фактором эндотелиальной дисфункции [177].

Исследования показывают, что при атеросклерозе структурные изменения происходят всех компонентах системы эндотелия сосудов. Это проявляется в изменении сосудистого тонуса, развитии гиперкоагуляционного синдрома, воспалении сосудистой стенки, окислительном стрессе, структурных изменениях эндотелия и других слоев сосудистой стенки [103,110].

Из-за воздействия липопротеинов происходят следующие изменения: подавление синтеза простагландинсинтетазы и снижение выработки PGI₂, что приводит к увеличению агрегации тромбоцитов; индукция выделения тканевого фактора эндотелия и активации макрофагов, а также увеличение синтеза PAI-1 [22]. Кроме того, происходит активное повреждение клеток эндотелия, усиленное выделение фактора Виллебранда и, как следствие, усиление агрегации

тромбоцитов и активности VIII фактора [177]. Это приводит к ухудшению реологических свойств крови за счет агрегации эритроцитов.

У пациентов с ИБС часто наблюдается уменьшение сердечного выброса и снижение сократительной способности миокарда, что приводит к замедлению скорости кровотока и увеличению риска тромбозов [41]. В свою очередь активация коагуляционного гемостаза всегда сопровождается активацией системы фибринолиза, что приводит к увеличению количества продуктов протеолиза, факторов свертывания крови, в том числе D-димеров [180]. Согласно исследованиям, концентрация D-димеров зависит от степени тяжести сердечной недостаточности и компенсации клинического состояния пациента [13]. Также было продемонстрировано, что у пациентов с хронической ИБС плазменная концентрация D-димеров более высокая, а активность АТ III в крови у них ниже по сравнению с здоровыми людьми. Эти два феномена вместе указывают на наличие хронического ДВС крови у данной группы пациентов [16]. Постоянное воздействие неблагоприятных факторов на систему гемостаза приводит к умеренной активации коагуляционного звена гемостаза и компенсаторной активации физиологических антикоагулянтов. С течением времени постепенное истощение антикоагулянтной системы увеличивает риск тромботических эпизодов [20].

Таким образом можно заключить, что у пациентов с ИБС изменения в системе гемостаза имеют протромботический характер.

1.8. Система гемостаза у пациентов с патологией митрального клапана

Известно, что при ревматическом поражении митрального клапана система гемостаза находится в состоянии гиперкоагуляции, особенно при сочетании с ФП [122]. В случае кальциноза митрального клапана этот процесс описывается как хроническое, невоспалительное, дегенеративное поражение фиброзных структур митрального клапана. Так, были предоставлены доказательства того, что кальциноз связан с установленными факторами атеросклеротического риска, включая пожилой возраст, диабет, гипертонию, гиперлипидемию и почечную

дисфункцию [121]. Таким образом, можно предположить, что кальциноз митрального клапана и атеросклероз имеют одну и ту же этиологию и могут быть разными формами одного и того же патофизиологического состояния.

При пороках митрального клапана вследствие развития хронической сердечной недостаточности формируется застойная гепатомегалия, приводящая к снижению белкосинтетической функции печени и снижению уровня естественных антикоагулянтов [25, 26].

Кроме того, пороки митрального клапана инфекционного происхождения, такие как сепсис, могут вызывать гипокоагуляцию, снижая эффективность процесса свертывания и, возможно, приводя к кровотечениям из варикозно расширенных вен. В результате, при различных патологических состояниях печени наблюдается подавление синтеза нескольких важных компонентов, которые оказывают влияние на основные метаболические процессы гемостаза.

Назначение варфарина пациентам, перенесшим сочетанные кардиохирургические вмешательства, приводит к подавлению синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X), а также Prot C и Prot S, что в условиях сниженного уровня активности АТ III является дополнительным тромбогенным фактором риска [25].

Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика пациентов

Исследование проспективное, одноцентровое, когортное. Всего в него было включено 30 здоровых доноров крови (первичная донация крови) и 168 пациентов, оперированных в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России с 2015 по 2020 годы.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; необходимость хирургической коррекции ишемической болезни сердца (ИБС) в условиях ИК, коррекция патологии митрального клапана, или их сочетание (порок митрального клапана + ИБС), а также коррекция патологии аортального клапана в сочетании с ИБС.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет; подтверждённые или подозреваемые онкологические и системные заболевания; инфекционный эндокардит; заболевания печени; интраоперационная кровопотеря более 1000 мл; пациенты с инфекционным эндокардитом клапанов сердца; повторные операции на сердце.

В зависимости от характера выполненного оперативного вмешательства пациенты были разделены на четыре группы: 1 – АКШ (30 человек); 2 – ПМК (30 человек); 3 – ПМК+АКШ (78 человек); 4 – ПАК+АКШ (30 человек). В пятую группу – сравнения (доноров) вошло 30 здоровых волонтеров в возрасте 47 (41; 52) лет.

В перечень исследуемых клинико-лабораторных показателей входили: уровень гемоглобина, АЧТВ, МНО, фибриногена, D-димера, активность АТ III, Prot S, Prot C, количество тромбоцитов. Измерение аналитов проводили на 3 этапах: до кожного разреза (этап 1), после ушивания операционной раны (этап 2), через 24 ч после начала операции (этап 3) – к окончанию первых суток

пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). У пациентов с сочетанной патологией исследуемые показатели дополнительно были измерены после перевода в клиническое отделение и однократного приема варфарина (этап 4). Для оценки уровня маркеров использована цельная венозная кровь, взятая из катетера, установленного в верхнюю полую вену. Исследование коагулограммы проведено в бедной тромбоцитами плазме крови на автоматическом коагулометре ACL TOP 700, Werfen (США). Клинический анализ крови сделан в цельной крови, стабилизированной K_2 ЭДТА, с помощью аналитической системы Cell-Dyn Ruby, Abbott (США).

Гематологическое исследование и оценка времени свертывания крови выполнены в течение одного часа после взятия пробы. Измерение маркеров активации системы гемостаза проведено из предварительно подготовленной плазмы, хранившейся при температуре - 20°C не более 30 календарных дней. Сбор и хранение образцов крови проходил на базе лаборатории гематологии и отделения анестезиологии-реанимации. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, протокол №04 от 08 ноября 2016 г.

В первую группу (АКШ) было включено $n = 30$ (21 мужчин; 9 женщин) пациентов с ИБС, требующей хирургической реваскуляризации миокарда (рис.6). Средний возраст 61 ± 6 год. Все пациенты имели ПА степень недостаточность кровообращения (НК) по Стражеско-Василенко. По функциональному классу сердечной недостаточности (NYHA) наблюдалось следующее распределение: ФК II ($n=6$), ФК III ($n=24$).



Рис. 6. Характеристика пациентов в первой группе (АКШ).

Основной этап операции выполнялся в условиях параллельной перфузии. Время ИК составило 103 (78; 118) минуты. Количество коронарных анастомозов: 1 шунт (n=2), 2 шунта (n=12), 3 шунта (n=15), 4 шунта (n=1).

Во вторую группу (ПМК) было включено n=30 (16 мужчин; 14 женщин) с патологией митрального клапана в возрасте 61 (55; 67) года. Данные о степени недостаточности кровообращения (Стражеско-Василенко) и функциональном классе сердечной недостаточности представлены ниже (рис. 7).



Рис. 7. Характеристика пациентов во второй группе (ПМК).

Пациентам были выполнены следующие оперативные вмешательства: изолированное протезирование митрального клапана (n=5); пластика митрального клапана с пластикой трикуспидального клапана (n=10); протезирование митрального клапана с пластикой трикуспидального клапана (n=15).

Длительность ИК составила – 121 (110; 150) минуту. Время пережатия аорты при этом – 70 (60; 80) минут.

Летальность в данной группе была на уровне 6,7% (n=2), основной причиной выступал синдром полиорганной недостаточности.

В третью группу (ПМК+АКШ) вошло n = 78 (56 мужчин; 22 женщин) пациентов с патологией митрального клапана в сочетании с ИБС, требующей хирургической реваскуляризации. Возраст пациентов исследуемой группы – 63 (53; 71) года.

Распределение пациентов внутри группы в зависимости от недостаточности кровообращения (Стражеско-Василенко) и функционального класса по NYHA представлено на рисунке 8.

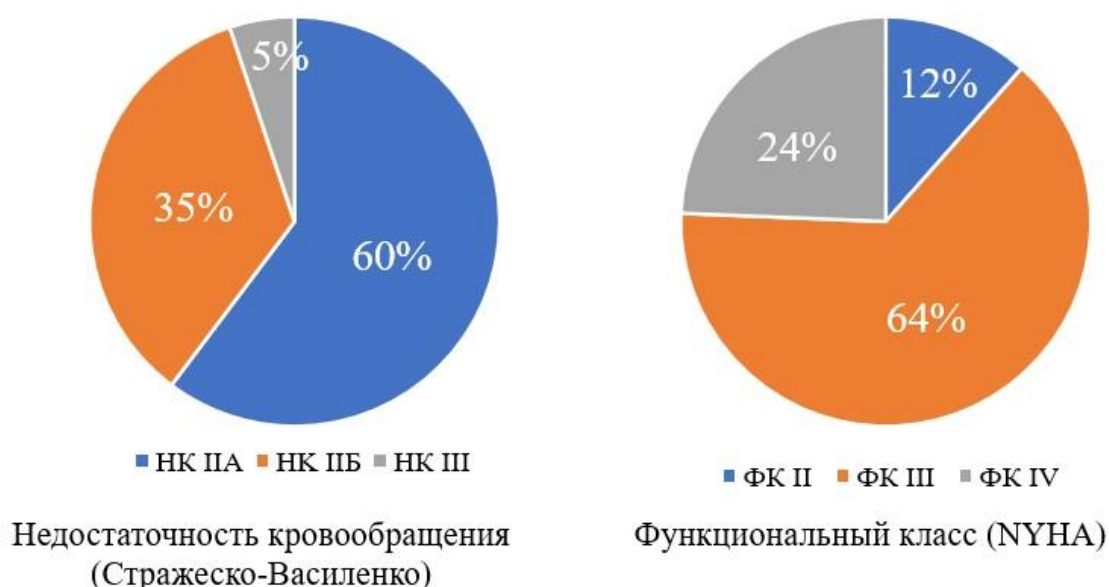


Рис. 8. Характеристика пациентов в третьей группе (ПМК+АКШ).

Длительность ИК составила 205 (171; 239) минут, при времени пережатия аорты – 169 (148; 189) минут.

Выполненные в группе оперативные вмешательства представлены ниже:

- АКШ (1-3 шунта) + ПМК (n = 10);
- АКШ (1-3 шунта) + ПМК, ПЛТК (n = 48);
- АКШ (1-3 шунта) + ПМК, ПАК, ПЛТК (n = 20).

(ПМК – протезирование митрального клапана, ПЛТК – пластика трикуспидального клапана, ПАК – протезирование аортального клапана).

Летальность в третьей группе составила 5,1% (n=4). Основной причиной летального исхода являлась полиорганная недостаточность, ключевым компонентом которой выступала острая посткардиотомная сердечная недостаточность.

В четвертую группу (ПАК + АКШ) было включено n = 30 (15 мужчин; 15 женщин) пациентов с патологией аортального клапана в сочетании с ИБС, требующей хирургической реваскуляризации. Возраст пациентов этой группы – 66 (59; 74) года.

Распределение пациентов внутри группы в зависимости от недостаточности кровообращения (Стражеско-Василенко) и функционального класса по NYHA представлено на рисунке 9.



Рис. 9. Характеристика пациентов в четвертой группе (ПАК+АКШ).

Длительность ИК составила – 169 (148; 189) минут, при времени пережатия аорты – 111 (86; 143) минут.

Таблица 1. Индекс массы тела пациентов в группах исследования

	Группа 1 (АКШ)	Группа 2 (ПМК)	Группа 3 (ПМК +АКШ)	Группа 4 (ПАК+АКШ)
ИМТ, кг/м ²	29,4 ± 4,4	27,4 ± 4,5	26,9 ± 4,0	29,2 ± 4,1

Во всех группах исследования основной сопутствующей патологией являлись: артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронический пиелонефрит, гастрит.

Таблица 2. Количество наложенных шунтов в группах исследования.

Количество шунтов	Группа 1 (АКШ)	Группа 2 (ПМК)	Группа 3 (ПМК + АКШ)	Группа 4 (ПАК + АКШ)
1	2	0	36	12
2	12	0	24	13
3	15	0	12	5
4	1	0	6	0

Таблица 3. Характеристика функционального класса сердечной недостаточности по NYHA.

ФК	Группа 1 (АКШ)	Группа 2 (ПМК)	Группа 3 (ПМК +АКШ)	Группа 4 (ПАК + АКШ)
II	6	4	9	1
III	24	19	50	14
IV		7	19	15

Таблица 4. Характеристика пациентов по тяжести недостаточности кровообращения (Стражеско-Василенко).

НК	Группа 1 (АКШ)	Группа 2 (ПМК)	Группа 3 (ПМК+ АКШ)	Группа 4 (ПАК + АКШ)
НК II А	30	15	47	23
НК II Б	-	13	27	7
НК III	-	2	4	-

Средний объём кровопотери составил: в 1й (АКШ) группе – 300 мл (300;413), 2ой (ПМК) – 423 мл (300;500), 3ей (ПМК + АКШ) группе – 500 мл (363;700), 4ой (ПАК+ АКШ) группе – 550 мл. (400;788). Однако при операциях с ИК важно помнить, что в абсолютно сухом экстракорпоральном контуре остается около 350 мл крови. необходимо учитывать кровь, которая остается в экстракорпоральном контуре. С учетом этого средняя кровопотеря во всех группах исследования составила – 650 - 900 мл.

2.2. Характеристика анестезиологического обеспечения и интраоперационного мониторинга

Накануне перед операцией, а также за 30 мин до подачи пациента в операционную производился осмотр анестезиологом. Согласно полученным данным все пациенты, вошедшие в исследование, имели IV степень анестезиологического риска по шкале Американского общества анестезиологов (ASA).

В качестве премедикации в день операции, за 30-40 минут до подачи в операционную, в большинстве случаев пациентам производилась премедикация. По схеме: внутримышечное введение Sol. Relanii 0,5% – 2,0 ml + Sol. Promedoli 2,0% – 1,0 ml. или Sol. Morphini hydrochloridi 1,0% – 1,0 ml.

Сразу после подачи пациента в операционную начинали регистрировать витальные функции путем стандартного мониторинга: электрокардиограмма, пульсоксиметрия, неинвазивное измерение АД. Под местной инфильтрационной анестезией производились пункция и катетеризация лучевой артерии, пункция внутренней яремной вены с установкой трехпросветного центрального венозного катетера размером 7 Fr. После этого начинали проводить мониторинг инвазивного артериального давления через катетер в лучевой артерии, и центрально венозного давления. (Катетеризация сосудов выполнялась под УЗИ контролем (FUJIFILM SonoSite M-Turbo, Mindray TE 7)).

После завершения подготовительного этапа, проводилась преоксигенация с FiO_2 0,8 - 1,0 через лицевую маску в течение нескольких минут до достижения максимального значения SpO_2 . Под контролем ИАД, осуществлялась индукция в анестезию, путем введения пропофола 1-2 мг/кг, миоплегия достигалась введением рокурония бромид 0,6 - 1,0 мг/кг, анальгезия фентанилом 5 мкг/кг. Для поддержания анестезии использовались преимущественно ингаляционные анестетики севофлуран/изофлуран до достижения 0,7 - 1,1 МАК, фентанил 3 мкг/кг/ч с добавлением болюсов при необходимости, рокурония бромид 0,6 - 1,0 мг/кг/ч. На этапе искусственного кровообращения поддержание анестезии осуществлялось путем тотальной внутривенной анестезии: пропофол 4 мг/кг/ч, фентанил 3 - 5 мг/кг/ч, рокурония бромид 0,5 мг/кг/ч.

Механическая вентиляция легких в интраоперационном периоде осуществлялась наркозно-дыхательными аппаратами: Drager Primus (Германия), Aisys CS2 GE (США), Datex-Ohmeda S\5 GE (США). Интраоперационная ИВЛ проводилась в протективном режиме CMV/VC с V_t – 6-8 мл/кг должной массы тела, PEEP 5 - 7 см H_2O (при необходимости выше), FiO_2 – 0,5-0,6 (при необходимости выше).

При проведении механической вентиляции лёгких осуществлялся газовый анализ и мониторинг респираторной механики, предусмотренный

функциональными возможностями наркозно-дыхательного аппарата: измерение вдыхаемой и выдыхаемой концентрации кислорода и углекислого газа, капнография, графический контроль кривых потока (Flow), объема (Volume) и давления (Pressure), измерение Рпик, Сдин, анализ петель давление-объем, поток-объем, контроль концентрации ингаляционного анестетика во вдыхаемой смеси.

Всем пациентам проводилась оценка газового состава, кислотно-щелочного состояния артериальной и венозной крови, определялись основные гематологические (на газоанализаторе «ABL800 FLEX», Radiometer, Дания.) и биохимические показатели крови (на аппарате «Cobas Mira Plus», Roche, Германия). Так же производился забор крови для оценки состояния системы гемостаза: АЧТВ, МНО, уровень фибриногена, активность Prot S и Prot C, АТ-III. Оценка данных показателей производилась также на этапе нейтрализации гепарина протамином, на первые послеоперационные сутки и на первые сутки после перевода в отделение (в группах ПМК-АКШ / ПАК-АКШ).

Искусственное кровообращение осуществлялось аппаратом фирмы «Stockert S5» (Германия), с перфузионным индексом 2,5 - 2,7 л/мин/м². В качестве кардиоплегического раствора использовался раствор Бретшнайдера “Custodiol”. Должный уровень гематокрита поддерживали в значениях не менее 20%. Приемлемыми считались значения среднего АД 50-70 мм рт.ст. и ЦВД 0-2 мм рт.ст. Для заполнения прайма аппарата ИК использовались: сбалансированные кристаллоидные растворы, 2% раствор KCl, 4% раствор натрия гидрокарбоната, в ряде случаев применяли альбумин человеческий 10%, по необходимости в прайм исходно добавлялась эритроцитарная взвесь.

Системная гипокоагуляция достигалась внутривенным введением гепарина 300 Ед/кг, при этом идентичную дозу гепарина вводилась в прайм АИК. Для контроля степени гепаринизации измеряли АВСК с помощью аппарата Actalyke-Mini (Helena Biosciences Europe, Великобритания). Определение АВСК

производили до и через 3-5 минут после введения гепарина. В случае необходимости выполняли дополнительное измерение АВСК. Кратность контроля АВСК на этапе ИК определял врач-перфузиолог. После окончания ИК выполнялась инактивация гепарина протамина сульфатом с расчета, что 1мг протамина нейтрализует 100 МЕ гепарина. И через 3-5 минут после введения протамина сульфата производилось очередное измерение АВСК.

Кровопотеря восполнялась путем трансфузии эритроцитарной взвеси, свежемороженой плазмой, тромбоцитарной массой, криопреципитата, аутооттрансфузией сепарата эритроцитов, для чего использовались аппараты Cell Saver BRAT-2 (Cobe, США), C.A.T.Splus (Continuous AutoTransfusion System, Германия), Hemonetics, Medtronic (США).

2.3 Критерии для интраоперационной терапии антитромбином III

Пациента третьей группы (ПМК+АКШ) периоперационно проводилось измерение плазменной активности естественных антикоагулянтов (рис. 17). Эти измерения проводились на 4х этапах:

1. до кожного разреза;
2. после нейтрализации гепарина протамином;
3. на первые сутки в ОРИТ (до планового профилактического введения антикоагулянтов);
4. на первые сутки после перевода пациента в клиническое отделение (до планового профилактического введения антикоагулянтов).

Этапы исследования

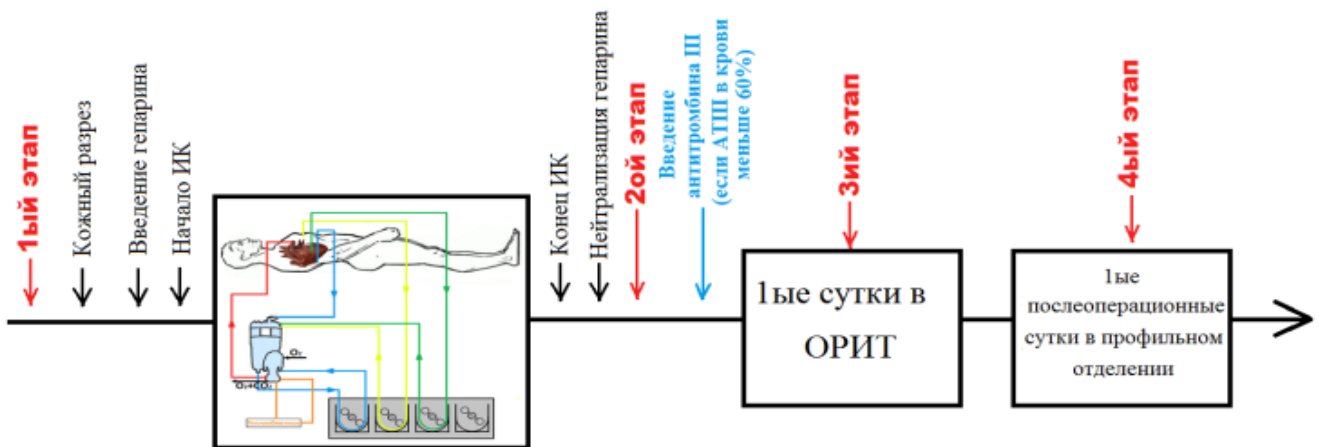


Рис. 10. Этапы исследования.

Ключевым измерением в данном исследовании являлось, измерение на 2ом этапе, после нейтрализации гепарина. В том случае, если уровень АТ III был ниже критического (ниже 60%, при норме 80 - 120%), то пациенту вводилась расчетная доза препарата антитромбина III (рис. 10). Для коррекции дефицита АТ вводили препарат Антитромбин-III (Бакстер АГ, Австрия).

Формула расчета дозы препарата «Антитромбин III», необходимой для введения:

$$ME = m \times (ATIII_2 - ATIII_1) \times 0,5 \quad (1)$$

где ME – необходимое количество препарата «Антитромбин III», ME;

m – масса тела пациента, кг.;

ATIII₂ – целевой уровень антитромбина III, %;

ATIII₁ – исходный уровень антитромбина III, %;

Препарат «антитромбин III» вводился по расчетной формуле (1), указанной производителем. Хотя, в зарубежной литературе можно найти данные, что наиболее эффективная доза АТ III способствующая увеличению эффективности гепарина – это 50 Ед/кг [61].

По инструкции препарат «антитромбин III» необходимо вводить медленно в течении 4-5 мин. В ряде зарубежных источников утверждается о безопасности болюсного введения препарата [42, 105].

В настоящем исследовании поддерживалась целевая плазменная концентрация АТ III не менее 60%. Пациентам, которым проводилась препаратная коррекция, измерения активности АТ III и показателей гемостаза выполнялись по плану на всех этапах исследования.

2.4 Методы статистической обработки

Статистический анализ результатов выполнен в программе IBM SPSS Statistics версии 26. Количественные переменные, относящиеся к нормальному распределению, выражались как среднее $\pm$ стандартное отклонение; количественные переменные, относящиеся к ненормальному распределению, выражались как медиана и 25-75 межквартильный интервал. Проверка нормальности распределения осуществлялась при помощи критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Качественные переменные представлялись как абсолютные значения и доли, выраженные в процентах. Попарное сравнение групп количественных переменных, имеющих нормальное распределение, выполнялось при помощи t-критерия Стьюдента. Групп количественных переменных с ненормальным или относящихся к разному типу распределения – при помощи критериев Уилкоксона и Манна-Уитни. Различие считалось достоверным при значении коэффициента $p < 0,05$. Для сравнения более двух групп количественных переменных, относящихся к нормальному распределению и равными дисперсиями, применяли однофакторный дисперсионный анализ для независимых групп (ANOVA). При сравнении более двух групп количественных переменных, относящихся к ненормальному распределению и/или разными дисперсиями, применялся критерий Краскела-Уоллиса. Проверка равенства дисперсий осуществлялась при помощи критерия Левене. При выявлении различий между группами ($p < 0,05$) выполнялся их попарное апостериорное сравнение.

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1. Анализ клинико-лабораторных показателей между группами на этапах исследования

В таблице 5 приведены исходные (1 этап) клинико-лабораторные данные пациентов групп сравнения, группы доноров, а также нормальные референсные значения.

При межгрупповом анализе уровень гемоглобина в исследуемых группах находился в пределах нормальных значений. Количество тромбоцитов во всех группах, кроме группы ПАК+АКШ, соответствовало нормальным показателям. Исходные значения АЧТВ и МНО у обследованных пациентов незначительно превышали верхнюю границу общепринятых референсных интервалов. Уровень фибриногена выше границ физиологической нормы наблюдался в группах ПМК+АКШ и ПАК+АКШ. Плазменная активность АТ III была на нижней границе референсных значений, особенно в группе ПАК+АКШ. В то время как активность Prot C и Prot S находилась в пределах нормальных значений. Незначительное увеличение уровня D-димера наблюдалось у пациентов группы ПАК+АКШ. Однако учитывая тяжесть состояния пациентов, такие показатели вполне характерны для данных групп.

При сравнительном анализе клинико-лабораторных показателей в исследуемых группах с группой здоровых доноров абсолютно все естественные антикоагулянты были ниже.

Таблица 5. Показатели клинико-лабораторных данных на первом этапе (Исходно – до операции).

Показатель	Норма	Доноры n=30	1ая группа (АКШ) n=30	2ая группа (ПМК) n=30	3ая группа (ПМК+АКШ) n=78	4ая группа (ПАК+АКШ) n=30
Гемоглобин, (г/л)	120-160	137 (130; 145)	132 (128; 140)	132 (121; 141)	126 (113;137)	119 (111;128)
Тромбоциты (10*9/л)	180-400	349 (316; 408)	216 (176; 254)	198 (178; 223)	189 (157; 238)	148 (127; 191)
АЧТВ, сек	25-33	31,2 (28,6; 32,6)	33,4 (29,8; 36,9)	33,1 (29,3; 38,3)	32,9 (28,9; 36,1)	35 (30; 45)
МНО	0,8-1,2	1,03 (0,99; 1,13)	1,13 (1,09; 1,15)	1,19 (1,13; 1,25)	1,11 (1,08; 1,21)	1,12 (1,09; 1,26)
ФГ (г/л)	2,07-4,07	3,1 (2,8-3,8)	3,5 (3,2; 4,4)	3,1 (2,8; 4,1)	4,0 (3,5; 4,5)	4,6 (4,0; 5,6)
АТ III (%)	85-115	107 (101; 112)	86 (82; 99)	87 (81;101)	85 (77; 94)	78 (72; 95)
Prot C (%)	82-112	109 (103; 121)	106 (90; 132)	96 (83; 115)	94 (83; 107)	113 (95; 117)
Prot S (%)	81-111	100 (84; 111)	89 (82; 93)	87 (75; 100)	88 (79; 95)	93 (79; 103)
D-димер (нг/мл)	0-243	102 (64; 123)	102 (76; 292)	144 (69; 178)	169 (115; 212)	167 (119; 341)

Клинико-лабораторные показатели второго этапа исследования (после нейтрализации гепарина) приведены в таблице 6.

При межгрупповом анализе уровень гемоглобина на втором этапе исследования был наименьшим в группе ПМК+АКШ. Количество тромбоцитов было минимальным в группе ПАК+АКШ. АЧТВ и МНО были меньше в группе пациентов АКШ. Плазменная активность изучаемых естественных антикоагулянтов была минимальная в группе ПМК+АКШ. Уровень D-димера и фибриногена были меньше в группе ПМК.

Таблица 6. Показатели клинико-лабораторных данных на втором этапе исследования (после нейтрализации гепарина).

Показатель	Норма:	1ая группа (АКШ) n=30	2ая группа (ПМК) n=30	3ая группа (ПМК+АКШ) n=78	4ая группа (ПАК+АКШ) n=30
Гемоглобин (г/л)	120-160	103 (94; 109)	109 (100; 115)	93 (85; 107)	94 (84; 101)
Тромбоциты (10*9/л)	180-400	154 (129; 194)	152 (114; 188)	133 (106; 169)	118 (99; 143)
АЧТВ, сек	25-33	32 (27; 35)	35 (30; 40)	35 (29; 38)	33 (27; 38)
МНО	0,8-1,2	1,4 (1,31; 1,58)	1,52 (1,41; 1,62)	1,51 (1,39; 1,72)	1,51 (1,42; 1,67)
ФГ (г/л)	2,07-4,07	2,7 (2,7; 3,9)	2,6 (1,7; 3,2)	2,9 (2,4; 3,4)	3,1 (2,6; 3,8)
АТ III (%)	85-115	71 (62; 85)	70 (61; 89)	57 (49; 63)	62 (49; 69)
Prot C (%)	82-112	88 (80; 106)	77 (69; 92)	69 (55; 79)	88 (79; 100)
Prot S (%)	81-111	70 (63; 78)	67 (55; 82)	61 (55; 67)	63 (58; 82)
D-димер (нг/мл)	0-243	737 (534; 938)	534 (148; 982)	2479 (969; 2675)	1661 (493; 3259)

Показатели клинико-лабораторных данных на третьем этапе исследования (первые послеоперационные сутки в ОРИТ) представлены в таблице 7.

При межгрупповом анализе уровень гемоглобина и тромбоцитов был меньшим в группах, которым была выполнена сочетанная операция (ПМК+АКШ и ПАК+АКШ). Величина АЧТВ существенно не различалась между группами. Меньше значение МНО было получено в группе АКШ. Наибольшее значение фибриногена зафиксирована в группе ПАК+АКШ. Плазменная активность АТ III была меньше в группах ПМК+АКШ и ПАК+АКШ. Минимальная активность

Prot C и Prot S была зафиксирована в группе ПМК+АКШ, в этой же группе обращал на себя внимание самый высокий уровень D-димера.

Таблица 7. Показатели клинико-лабораторных данных на третьем этапе (первые послеоперационные сутки в ОРИТ).

Показатель	норма	1ая группа (АКШ) n=30	2ая группа (ПМК) n=30	3ая группа (ПМК+АКШ) n=78	4ая группа (ПАК+АКШ) n=30
Гемоглобин (г/л)	120-160	105 (96; 121)	115 (102; 127)	105 (90; 114)	100 (95; 109)
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	180-400	182 (118; 240)	188 (153; 208)	145 (111; 202)	146 (109; 178)
АЧТВ, сек	25-33	35 (30; 54)	34 (30; 44)	34 (30; 39)	38 (26; 53)
МНО	0,8-1,2	1,27 (1,18; 1,38)	1,36 (1,24; 1,66)	1,4 (1,28; 1,47)	1,46 (1,28; 1,58)
ФГ (г/л)	2,07-4,07	3,2 (2,4; 5,7)	3,2 (2,2; 4,2)	3,7 (3,0; 4,6)	4,6 (3,9; 5,4)
АТ III (%)	85-115	88 (78; 95)	80 (68; 81)	72 (64; 78)	71 (51; 79)
Prot C (%)	82-112	104 (89; 124)	87 (74; 98)	75 (60; 87)	89 (73; 107)
Prot S (%)	81-111	79 (70; 91)	65 (56; 93)	64 (57; 70)	73 (60; 81)
D-димер (нг/мл)	0-243	265 (229; 349)	206 (136; 383)	452 (328; 634)	325 (279; 609)

Четвертый этап исследования, согласно дизайну, проводился только у пациентов, перенесших сочетанную операцию, т.е. группы ПМК+АКШ и АКШ+ПАК. Однако из группы ПМК+АКШ только 56 пациентов вошли в число пациентов четвертого этапа. Клинико-лабораторные данные четвертого этапа (первые сутки в отделении после перевода из ОРИТ) представлены в таблице 8.

При межгрупповом анализе значения АЧТВ, МНО и уровень фибриногена были похожими в обеих группах. Плазменная активность АТ III была ниже в

группе АКШ+ ПАК, активность Prot С и Prot S напротив, была ниже в группе ПМК+АКШ. Уровень D-димера был выше в группе АКШ+ ПАК.

Таблица 8. Показатели клиничко-лабораторных данных на четвертом этапе (первые сутки в отделении после перевода из ОРИТ).

Показатель	3ья группа (ПМК+АКШ) n=56	4ая группа (ПАК+АКШ) n=30
АЧТВ, сек	35 (32; 39)	35 (29; 77)
МНО	1,43 (1,23; 1,65)	1,4 (1,17; 1,86)
ФГ (г/л)	5,9 (4,8; 6,3)	6,1 (5,3; 6,6)
АТ III (%)	81 (66; 81)	76 (69; 93)
Prot С (%)	72 (62; 80)	110 (80; 116)
Prot S (%)	76 (67; 81)	80 (53; 97)
D-димер (нг/мл)	333 (240; 367)	350 (275; 390)

Динамика плазменной активности естественных антикоагулянтов на этапах исследования представлена на рисунках 11-16.

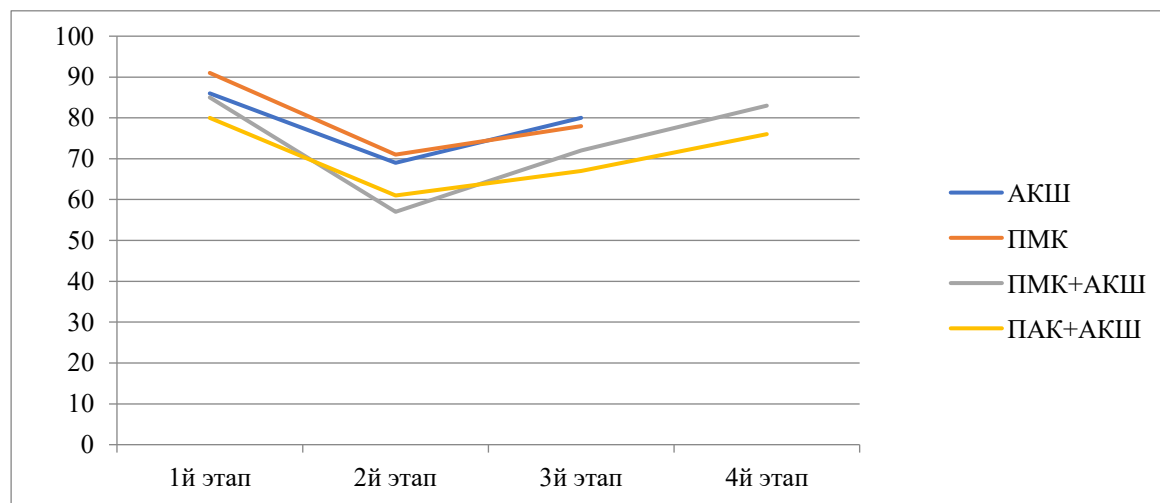


Рис. 11 Динамика плазменной активности АТ III

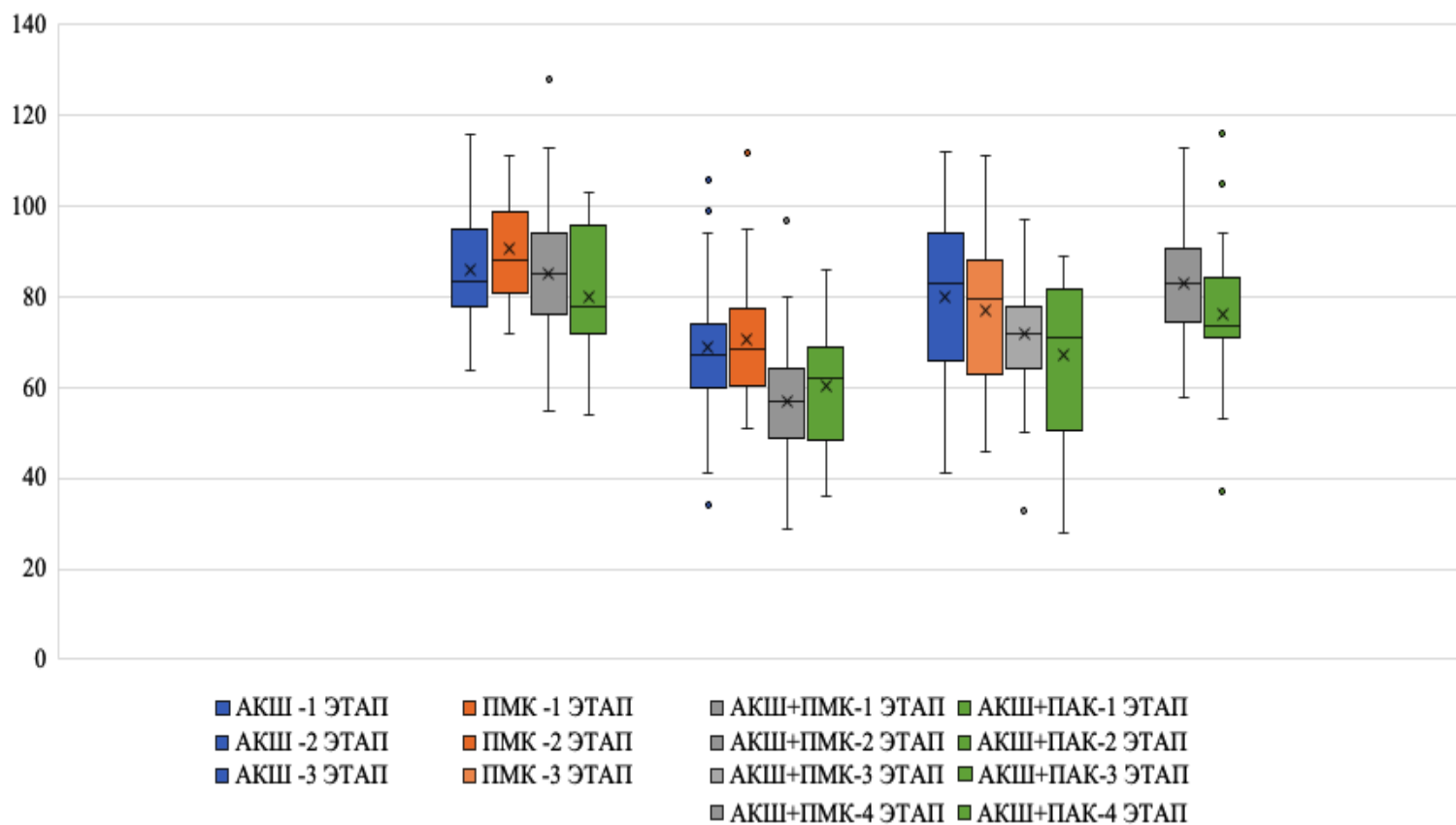


Рис. 12 Динамика плазменной активности АТ III.

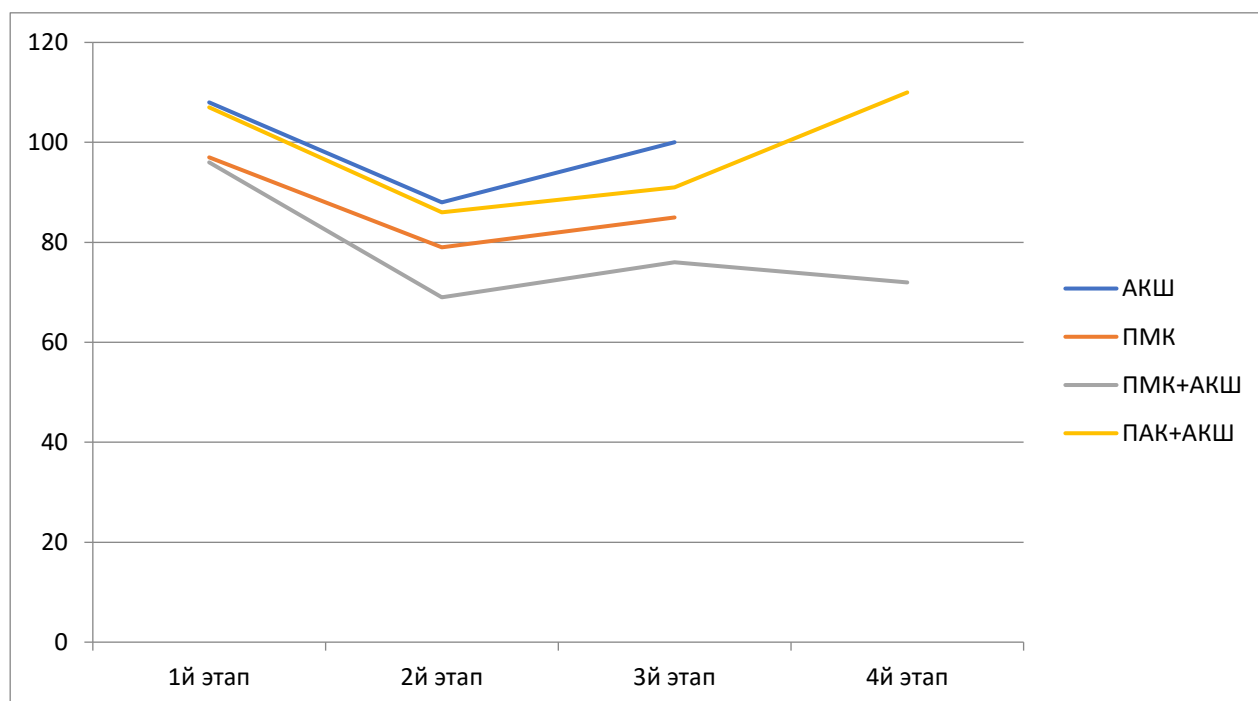


Рис. 13 Динамика активности Prot C.

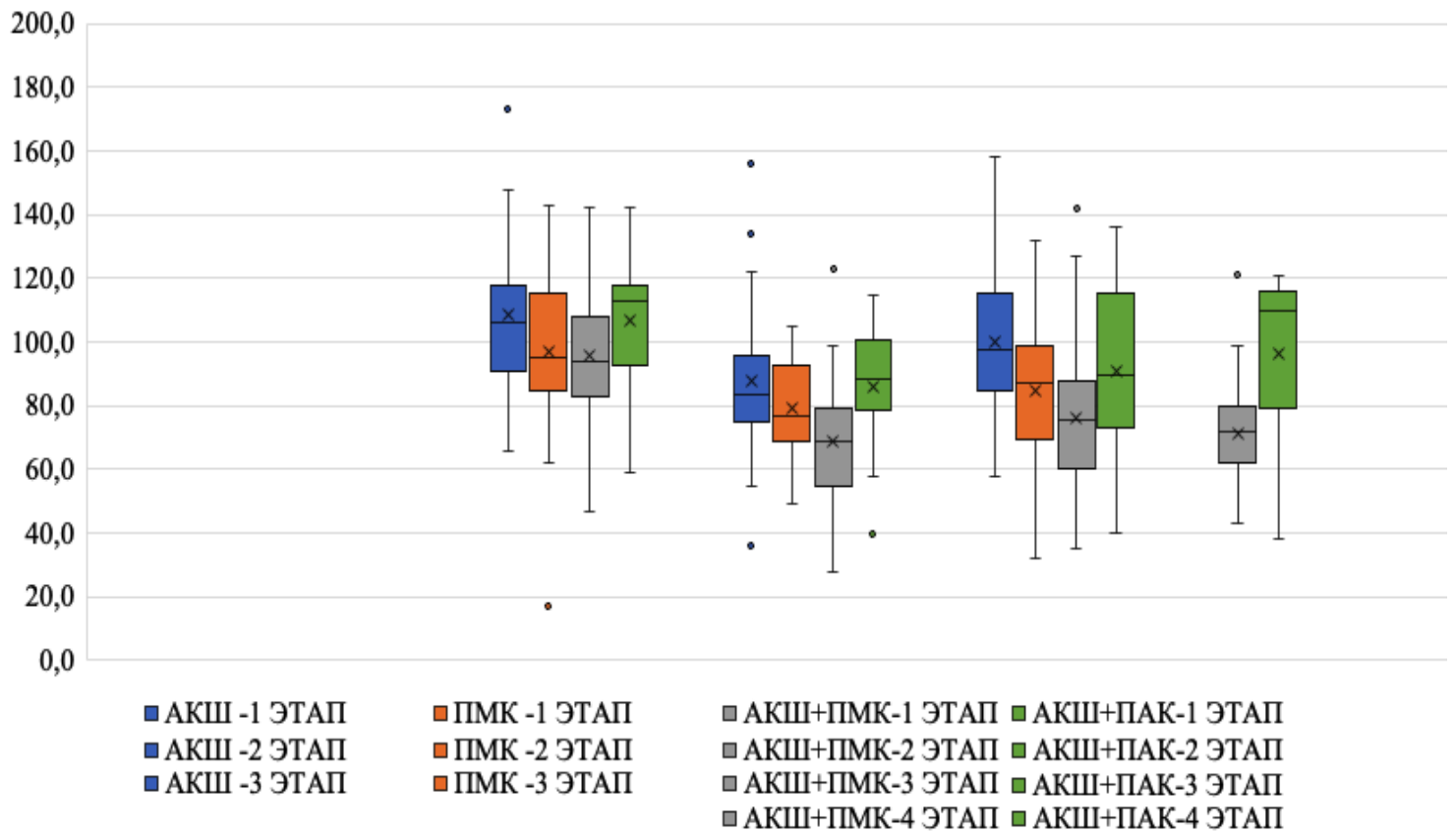


Рис. 14 Динамика плазменной активности Prot C.

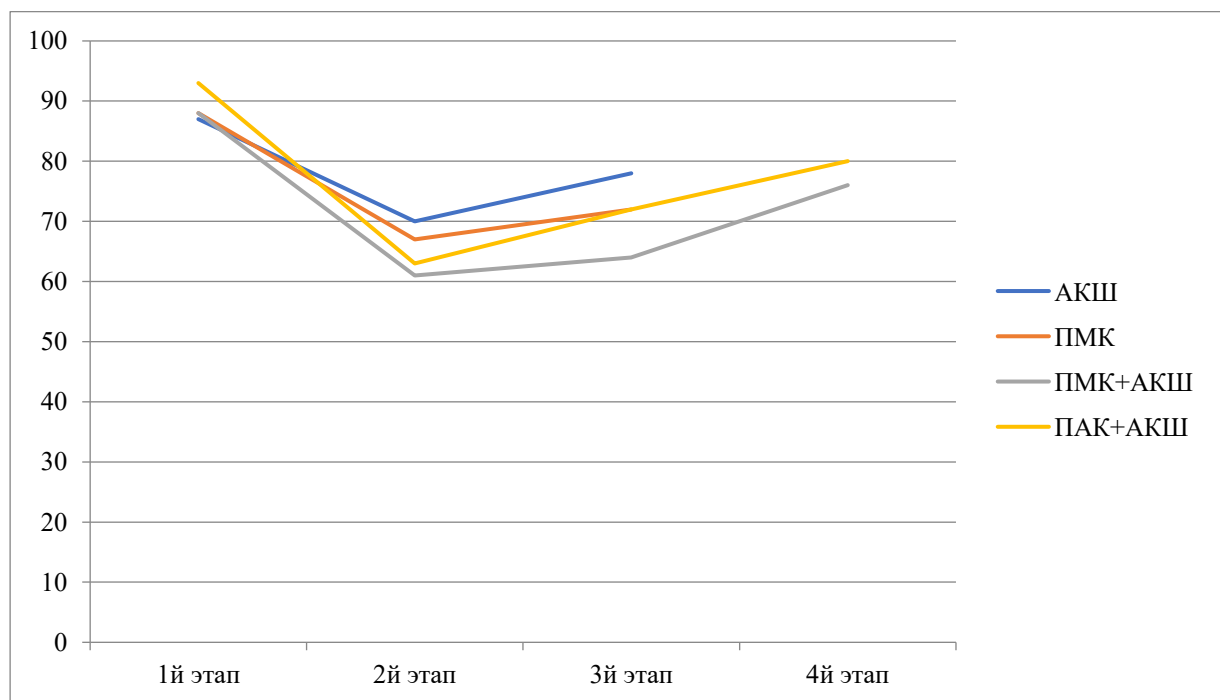


Рис. 15 Динамика плазменной активности Prot S.

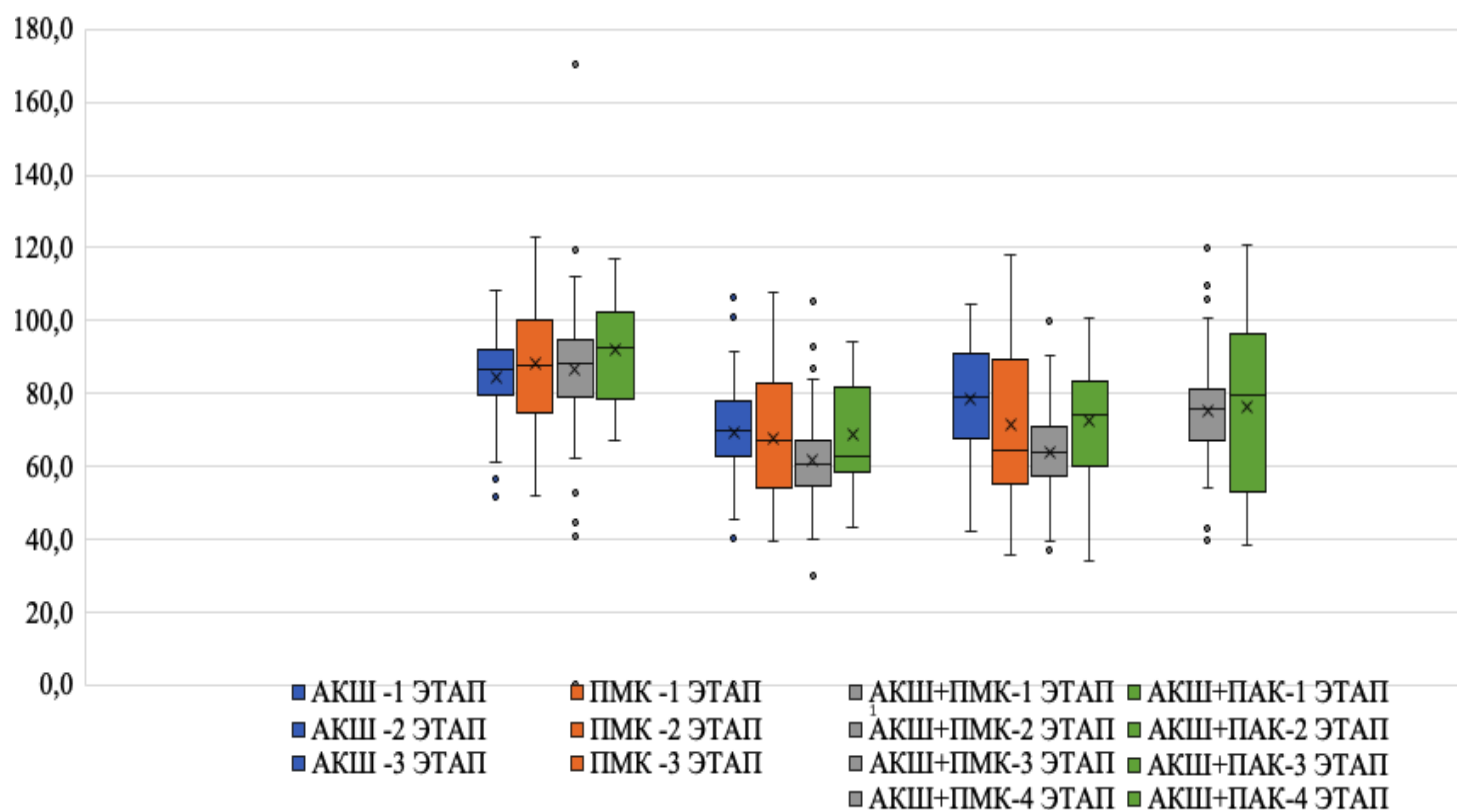


Рис. 16 Динамика плазменной активности Prot S.

3.2 Внутригрупповое сравнение клинико-лабораторных показателей на этапах исследования

Динамика клинико-лабораторных показателей в первой группе (АКШ) представлена в таблице 9.

В группе 1 (АКШ) при внутригрупповом анализе уровень гемоглобина снижался на втором этапе исследования и оставаясь сниженным и на третьем этапе. Аналогичным образом количество тромбоцитов снижалось на втором этапе, но имелась тенденция к повышению на третьем этапе. АЧТВ и МНО значимо не менялись на этапах исследования. Уровень фибриногена снижался на втором этапе, и повышался на третьем, не достигая исходных значений. Плазменная активность АТ III снижалась на втором этапе исследования, и превышала исходные значения к третьему этапу. Активность Prot C и Prot S снижалась на втором этапе, однако, к третьему этапу активность Prot C практически достигла исходных значений, тогда как активность Prot S

существенно не поменялась на третьем этапе. Уровень D - димера увеличился на втором этапе исследования, оставаясь выше исходных значений и на третьем этапе.

Таблица 9. Клинико-лабораторные данные 1ой группы (АКШ, n=30) на этапах исследования.

Показатель	Этап 1	Этап 2	Этап 3
Гемоглобин (г/л)	132 (128; 140)	103 (94; 109)	105 (96;121)
Тромбоциты (10*9/л)	216 (176; 254)	154 (129; 194)	182 (118; 240)
АЧТВ, сек	31,2 (28,6; 32,6)	32 (27; 35)	35 (30; 54)
МНО	1,13 (1,1; 1,22)	1,4 (1,31; 1,58)	1,27 (1,18; 1,38)
ФГ (г/л)	3,5 (3,2; 4,4)	2,7 (1,9; 3,9)	3,2 (2,4; 5,7)
АТ III (%)	86 (82; 99)	71 (62; 85)	88 (78;95)
Prot C (%)	106 (90; 132)	88 (80; 106)	104 (89; 124)
Prot S (%)	89 (82;93)	75 (65; 85)	79 (70; 91)
D-димер (нг/мл)	102 (76; 292)	737 (534; 938)	265 (229; 349)

Динамика клинико-лабораторных показателей во второй группе (ПМК) представлена в таблице 10.

В группе 2 (ПМК) при внутригрупповом анализе уровень гемоглобина и количество тромбоцитов снижались на втором этапе исследования и имели тенденцию к повышению на третьем этапе. АЧТВ значимо не менялось на этапах исследования. МНО достигала максимума на втором этапе и снижалось к третьему, оставаясь выше исходных значений. Уровень фибриногена снижался на втором этапе исследования, и возвращался к исходным значениям на третьем этапе. Плазменная активность АТ III и Prot C снижалась на втором этапе исследования, и имела тенденцию к повышению на третьем этапе. А вот активность Prot S продолжала снижаться на протяжении трех этапов. Уровень D-димера увеличился на втором этапе исследования, оставаясь выше исходных значений и на третьем этапе.

Таблица 10. Клинико-лабораторные данные 2ой группы (ПМК, n=30) на этапах исследования.

Показатель	Этап 1	Этап 2	Этап 3
Гемоглобин (г/л)	132 (121; 141)	109 (100; 115)	115 (102; 127)
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	198 (178; 223)	152 (114; 188)	188 (153; 208)
АЧТВ, сек	33,1 (29,3; 38,3)	35 (30; 40)	34 (30; 44)
МНО	1,19 (1,13; 1,24)	1,52 (1,41; 1,62)	1,36 (1,24; 1,66)
ФГ (г/л)	3,1 (2,8; 4,1)	2,6 (1,7; 3,2)	3,3 (2,2; 4,2)
АТ III (%)	87 (81; 101)	70 (61; 89)	80 (68; 81)
Prot C (%)	96 (83; 115)	77 (69; 92)	87 (74; 98)
Prot S (%)	87 (75; 100)	67 (54; 82)	65 (56; 93)
D-димер(нг/мл)	144 (69; 178)	534 (148; 982)	206 (136; 383)

Динамика клинико-лабораторных показателей в третьей группе (ПМК+АКШ) представлена в таблице 11.

В группе 3 (ПМК+АКШ) при внутригрупповом анализе уровень гемоглобина снижался на втором этапе исследования, и имел тенденцию к повышению на третьем этапе, без дальнейшего роста на четвертом этапе. Количество тромбоцитов снижалось на втором этапе, с дальнейшим ростом на третьем и четвертом этапах. АЧТВ значимо не менялось на этапах исследования. МНО достигала максимума на втором этапе, оставаясь на третьем и четвертом этапах выше исходных значений. Уровень фибриногена снижался на втором этапе исследования, и имел тенденцию к увеличению на третьем и четвертом этапах. Плазменная активность АТ III была минимальной на втором этапе исследования, возвращаясь к исходным значениям на четвертом этапе. активность Prot C снижалась на втором этапе исследования, и не возрастала на третьем и четвертом этапах. А вот активность Prot S продолжала снижаться на протяжении трех этапов, и начинала возрастать только на четвертом этапе.

Уровень D-димера был максимальным на втором этапе исследования, оставаясь выше исходных значений и на третьем и четвертом этапах.

Таблица 11. Клинико-лабораторные данные 3ей группы (ПМК+АКШ, n=78) на этапах исследования.

Показатель	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4
Гемоглобин (г/л)	126 (113; 137)	93 (85; 107)	105 (90;114)	102 (91; 110)
Тромбоциты (10*9/л)	189 (157; 238)	133 (106; 169)	145 (111; 202)	149 (110; 208)
АЧТВ, сек	32,9 (28,9; 36,1)	35 (29; 38)	34 (30; 39)	35 (32; 39)
МНО	1,11 (1,08; 1,21)	1,51 (1,39; 1,72)	1,4 (1,28; 1,47)	1,43 (1,23; 1,65)
ФГ (г/л)	4,0 (3,5; 4,5)	2,9 (2,4; 3,4)	3,7 (3,0; 4,6)	5,9 (4,8; 6,3)
АТ III (%)	85 (77; 94)	57 (49; 63)	72 (64; 78)	81 (66;81)
Prot C (%)	94 (83; 107)	69 (55;79)	75 (60; 87)	72 (62; 80)
Prot S (%)	88 (79; 95)	61 (55; 67)	64 (57; 70)	76 (67; 81)
D-димер (нг/мл)	169 (115; 212)	2479 (969; 2675)	452 (351; 493)	333 (240; 367)

Динамика клинико-лабораторных показателей в четвертой группе (ПАК+АКШ) представлена в таблице 12.

В группе 4 (ПАК+АКШ) при внутригрупповом анализе уровень гемоглобина снижался на втором этапе исследования, и имел тенденцию к повышению на третьем этапе. Уровень тромбоцитов снизился на втором этапе и достигал исходных значений к третьему этапу. По ряду причин не удалось определить уровень гемоглобина и тромбоцитов на четвертом этапе исследования в данной группе пациентов. АЧТВ значимо не менялось на этапах

исследования. МНО достигала максимума на втором этапе, оставаясь на третьем и четвертом этапах выше исходных значений. Уровень фибриногена снижался на втором этапе исследования, и имел тенденцию к увеличению на третьем и четвертом этапах. Плазменная активность АТ III и Prot C была минимальной на втором этапе исследования, возвращаясь к исходным значениям на четвертом этапе. А вот активность Prot S снижаясь на втором этапе не достигла исходного уровня к четвертому этапу. Уровень D-димера был максимальным на втором этапе исследования, оставаясь выше исходных значений и на третьем и четвертом этапах.

Таблица 12. Клинико-лабораторные данные 4ой группы (ПАК+АКШ, n=30) на этапах исследования.

Показатель	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4
Гемоглобин (г/л)	119 (111; 128)	94 (84; 101)	100 (95;109)	-
Тромбоциты (10*9/л)	148 (127; 191)	118 (99; 143)	146 (109; 178)	-
АЧТВ, сек	35 (30; 45)	33 (27; 38)	38 (26; 53)	35 (29; 77)
МНО	1,12 (1,09; 1,26)	1,51 (1,42; 1,67)	1,46 (1,28; 1,58)	1,41 (1,17; 1,86)
ФГ (г/л)	4,6 (4;0 5,6)	3,1 (2,6; 3,8)	4,6 (3,9; 5,1)	6,1 (5,3; 6,6)
АТ III (%)	78 (72; 95)	62 (49; 69)	71 (51; 79)	76 (69; 93)
Prot C (%)	113 (95; 117)	88 (79;100)	89 (73; 107)	110 (80; 116)
Prot S (%)	93 (79; 103)	63 (58; 82)	73 (60; 81)	80 (53; 97)
D-димер (нг/мл)	167 (119; 341)	1661 (393; 3259)	325 (279; 609)	350 (275; 390)

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных данных пациентов группы ПМК+АКШ (n=56 – у которых был четвертый этап исследования) и ПАК+АКШ (n=30) на этапах исследования приведена в таблице приведена в таблице 13.

При межгрупповом сравнении плазменная активность АТ III не отличалась на всех этапах исследования. Исходная плазменная активность Prot C в группе ПМК+АКШ 97% против 107% в группе ПАК+АКШ ($p=0,043$); на этапе нейтрализации гепарина в группе ПМК+АКШ 71% против 86% ПАК+АКШ ($p=0,002$); на первые сутки в ОРИТ в группе ПМК+АКШ 75% против 91% в группе ПАК+АКШ ($p=0,007$); в первые сутки в отделении после перевода из ОРИТ в группе ПМК+АКШ 72% против 110% в группе ПАК+АКШ ($p<0,0001$). Плазменная активность Prot S значимо отличалась лишь на третьем этапе исследования и составила в группе ПМК+АКШ 65% против 72% в группе ПАК+АКШ ($p=0,045$). По величине АЧТВ, ПВ и D-димера группы статистически значимо не отличались. Уровень фибриногена был исходно меньше в группе ПМК+АКШ 4,1 г/л против 4,7 г/л в группе ПАК+АКШ ($p=0,019$); а также на первые сутки в ОРИТ в группе ПМК+АКШ 3,8 г/л против 4,6 г/л в группе ПАК+АКШ ($p=0,011$); на втором и четвертом этапах исследования не обнаружено статистически значимой разницы.

Таблица 13. Клинико-лабораторные показатели третьей (пациенты, у которых был четвертый этап) и четвертой группы.

Показатель	3ья группа (ПМК+АКШ) n=56	4ая группа (ПАК+АКШ) n=30	p
АТ III 1 (%)	86 (78; 94)	80 (72; 95)	0,085
АТ III 2 (%)	56 (49; 62)	61 (48; 69)	0,176
АТ III 3 (%)	73 (65; 79)	67 (51; 80)	0,208
АТ III 4 (%)	83 (74; 90)	76 (71; 83)	0,062
Prot C 1 (%)	97 (85; 109)	107 (94; 117)	0,043
Prot C 2 (%)	71 (56; 81)	86 (79; 100)	0,002
Prot C 3 (%)	75 (59; 82)	91 (73; 111)	0,007
Prot C 4 (%)	72 (62; 80)	110 (80; 116)	<0,0001
Prot S 1 (%)	90 (80; 97)	92 (79; 102)	0,383
Prot S 2 (%)	60 (55; 67)	63 (58; 82)	0,057
Prot S 3 (%)	65 (57; 71)	72 (60; 82)	0,045

Prot S 4 (%)	76 (67; 81)	80 (53; 97)	0,795
АЧТВ 1, сек	33 (29; 38)	35 (30; 44)	0,211
АЧТВ 2, сек	33 (29; 37)	33 (27; 38)	0,958
АЧТВ 3, сек	34 (30; 40)	38 (26; 53)	0,759
АЧТВ 4, сек	35 (32; 39)	35 (29; 77)	0,85
ФГ 1 (г/л)	4,1 (2,64; 4,47)	4,7 (3,96; 5,56)	0,019
ФГ 2 (г/л)	3,0 (2,57; 3,49)	3,3 (2,6; 3,95)	0,246
ФГ 3 (г/л)	3,8 (3,08; 4,59)	4,6 (3,91; 5,36)	0,011
ФГ 4 (г/л)	5,9 (4,8; 6,3)	6,1 (5,3; 6,6)	0,175
ПВ 1, сек	12,8 (12,1; 14,1)	13,1 (12,7; 14,8)	0,14
ПВ 2, сек	17,6 (15,45; 18,95)	18,1 (16,65; 19,5)	0,525
ПВ 3, сек	15,9 (14,8; 17,3)	17,1 (15,1; 18,6)	0,154
ПВ 4, сек	16,5 (14,8; 19,3)	17,2 (14,0; 22,1)	0,154
D-димер 1 (нг/мл)	169 (115; 212)	167 (119; 341)	0,273
D-димер 2 (нг/мл)	2479 (969; 2675)	1661 (493; 3259)	0,15
D-димер 3 (нг/мл)	452 (328; 634)	325 (279; 609)	0,153
D-димер 4 (нг/мл)	333 (240; 367)	350 (275; 390)	0,302
1 – первый этап (исходные данные); 2 – второй этап (нейтрализация гепарина); 3 – третий этап (первые сутки в ОРИТ); 4 – четвертый этап (первые сутки в отделении после перевода в ОРИТ).			

3.3. Эффективность препарата «Антитромбин III»

В таблице 14 представлены клинико-лабораторные данные пациентов 3 группы (ПМК+АКШ), которые были разделены на две подгруппы, в зависимости от того проводилась заместительная терапия препаратом «антитромбин III» (n=35) или нет (n=43).

Исходно различий в активности АТ III не было получено. На втором этапе исследования в подгруппе, которой «вводился АТ», плазменная активность АТ III составила 52% против 61% в подгруппе «не вводился АТ» (p=0,001). Очевидно, что препаратная коррекция оказалась успешной, так как на третьем и четвертом этапах статистически значимой разницы между подгруппами не получено. Активность Prot C значимо не отличалась на первом и втором этапах исследования, но на третьем этапе в подгруппе «Вводился АТ» составила 69% против 85% в подгруппе «Не вводился АТ» (p=0,002). На четвертом этапе также

не было получено статистически значимой разницы. Не было получено значимых различий в активности Prot S первом этапе исследования. На втором этапе активность Prot S в подгруппе «Вводился АТ» составила 61% против 63% в подгруппе «Не вводился АТ» ($p=0,01$); на третьем этапе активность в подгруппе «Вводился АТ» также была значимо ниже 64% против 72% в подгруппе «Не вводился АТ» ($p=0,001$); на четвертом этапе значимых различий не было. По величине АЧТВ, ПВ, D-димера статистически значимой разницы не отмечено на всех этапах. Исходно уровень фибриногена не отличался между подгруппами, после нейтрализации гепарина уровень фибриногена в подгруппе «Вводился АТ» составил 3,2 г/л против 2,8 г/л в подгруппе «Не вводился АТ» ($p=0,028$); на третьем и четвертом этапах между подгруппами не получено статистически значимой разницы.

Таблица 14. Сравнительная характеристика показателей в 3 группе (вводился АТ, не вводился АТ).

Показатель	Вводился АТ n=35	Не вводился АТ n=43	p
АТ III 1 (%)	84 (75; 91)	92 (85; 95)	0,342
АТ III 2 (%)	52 (49; 57)	61 (60; 73)	0,001
АТ III 3 (%)	71 (62; 77)	73 (70; 85)	0,439
АТ III 4 (%)	82 (72; 89)	85 (79; 94)	0,297
Prot C 1 (%)	91 (83; 105)	103 (89; 116)	0,243
Prot C 2 (%)	67 (56; 76)	71 (66; 86)	0,331
Prot C 3 (%)	69 (58; 80)	85 (71; 102)	0,002
Prot C 4 (%)	72 (64; 80)	70 (56; 79)	0,604
Prot S 1 (%)	88 (79; 95)	93 (79; 103)	0,455
Prot S 2 (%)	61 (55; 67)	63 (58; 82)	0,01
Prot S 3 (%)	64 (54; 76)	72 (64; 78)	0,001
Prot S 4 (%)	76 (67; 81)	80 (53; 97)	0,795
АЧТВ 1, сек	34 (32; 43)	35 (31; 40)	0,178
АЧТВ 2, сек	33 (29; 38)	35 (30; 45)	0,133
АЧТВ 3, сек	34 (30; 41)	34 (29; 39)	0,613
АЧТВ 4, сек	35 (32; 38)	35 (30; 42)	0,393
ФГ 1 (г/л)	3,8 (3,5; 4,1)	4,3 (3,9; 4,7)	0,181
ФГ 2 (г/л)	3,2 (2,67; 3,72)	2,8 (2,43; 3,3)	0,028
ФГ 3 (г/л)	3,8 (3,29; 4,43)	3,6 (2,62; 5,01)	0,421
ФГ 4 (г/л)	5,9 (4,9; 6,3)	5,1 (4,8; 6,3)	0,426

ПВ 1, сек	12,5 (11,9; 14,0)	13,4 (12,6; 14,0)	0,243
ПВ 2, сек	17,4 (15,1; 18,8)	18,3 (16,45; 19,4)	0,238
ПВ 3, сек	15,6 (14,8; 17,3)	20,0 (14,9; 17,9)	0,442
ПВ 4, сек	16,4 (15,7; 18,0)	17,5 (14,6; 26,7)	0,356
D-димер 1 (нг/мл)	186 (152; 211)	125 (73; 208)	0,341
D-димер 2 (нг/мл)	2508 (1133; 2681)	2431 (666; 2706)	0,642
D-димер 3 (нг/мл)	473 (325; 644)	430 (309; 491)	0,264
D-димер 4 (нг/мл)	341 (255; 366)	321 (229; 469)	0,98
1 – первый этап (исходные данные); 2 – второй этап (нейтрализация гепарина); 3 – третий этап (первые сутки в ОРИТ); 4 – четвертый этап (первые сутки в отделении после перевода в ОРИТ).			

3.4 Влияние продолжительности ИК на активность АТ III

Также мы изучали взаимосвязь плазменной активности АТ III от длительности ИК и времени пережатия аорты.

У пациентов всех групп была получена значимая отрицательная корреляция между продолжительностью ИК и уровнем АТ III (рис. 17)

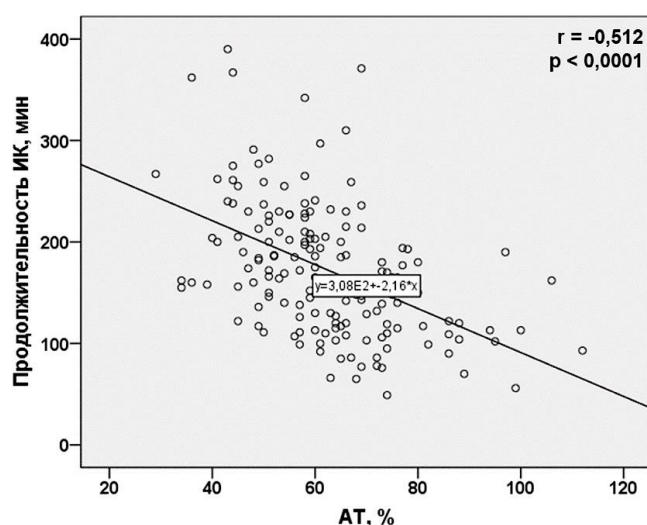


Рис. 17 Связь между временем ИК и уровнем АТ III, для всех пациентов.

Так же у пациентов всех групп была получена значимая отрицательная корреляция между продолжительностью пережатия аорты и уровнем АТ (рис. 18).

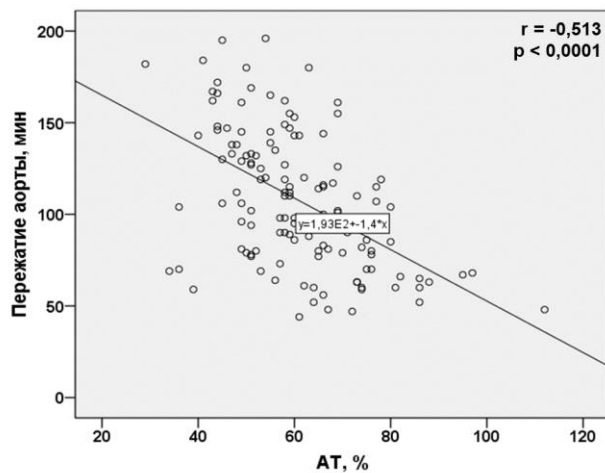


Рис. 18 Связь между временем пережатия аорты и уровнем АТ III, для всех пациентов.

Далее проведен анализ зависимости плазменной активности АТ III от времени ИК и пережатия аорты у каждой из исследуемых групп.

В первой группе (АКШ) не было получено значимой связи между продолжительностью ИК и уровнем АТ ($r = -0,346$, $p = 0,061$).

Во второй группе (ПМК) получена значимая отрицательная корреляция между продолжительностью ИК и уровнем АТ III (рис. 19). Так же во второй группе пациентов (ПМК) была получена значимая отрицательная корреляция между продолжительностью пережатия аорты и уровнем АТ III (рис. 20).

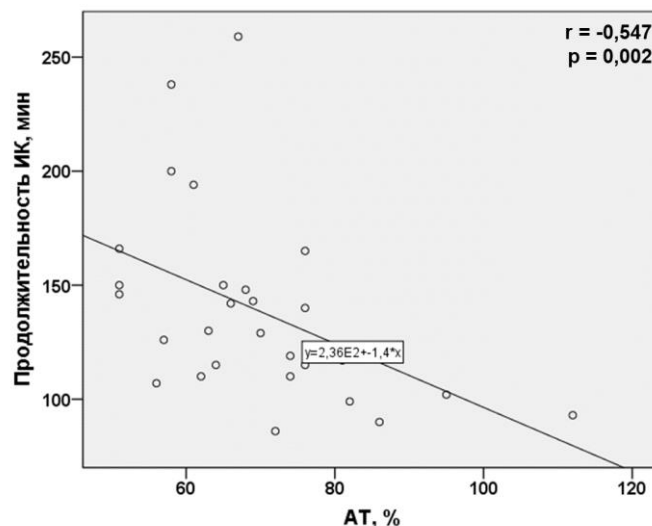


Рис. 19 Связь между временем ИК и уровнем АТ III во второй группе исследования (ПМК).

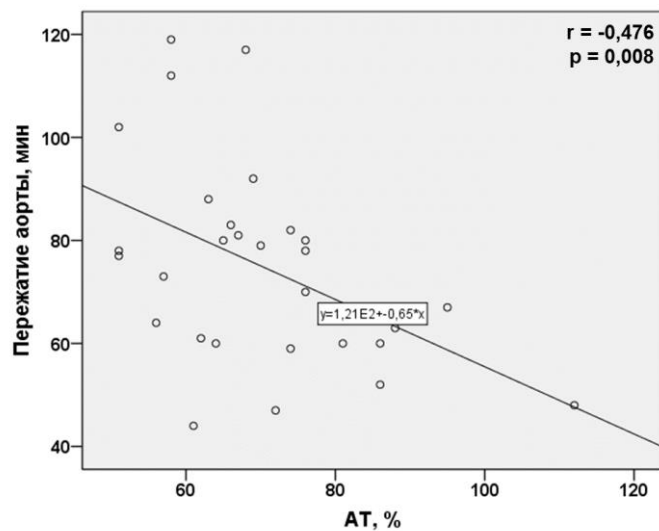


Рис. 20 Связь между временем пережатия аорты и уровнем АТ III во второй группе исследования (ПМК)

В третьей группе (ПМК+АКШ) была получена значимая отрицательная корреляция между продолжительностью ИК и уровнем АТ III (рис. 21). А также значимая отрицательная корреляция между продолжительностью пережатия аорты и уровнем АТ III (рис. 22).

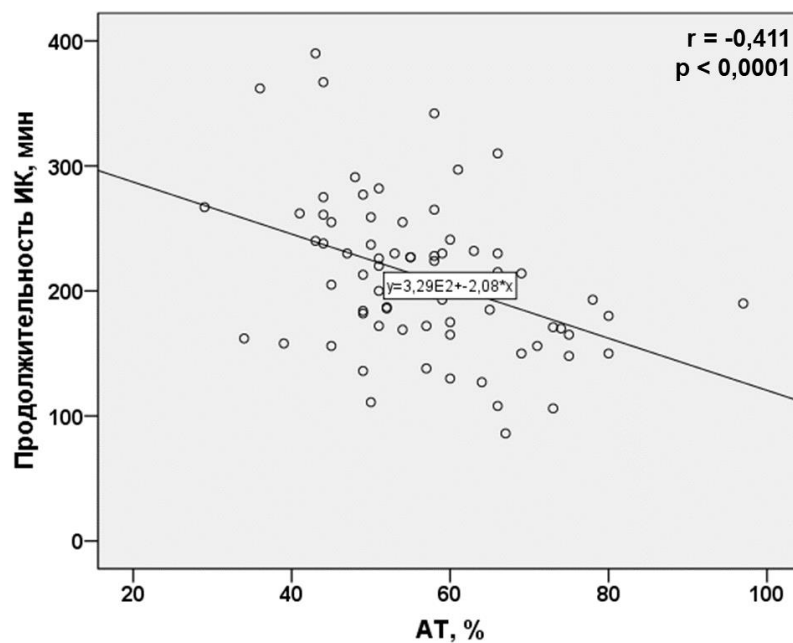


Рис. 21 Связь между временем ИК и уровнем АТ III в третьей группе исследования (ПМК+АКШ).

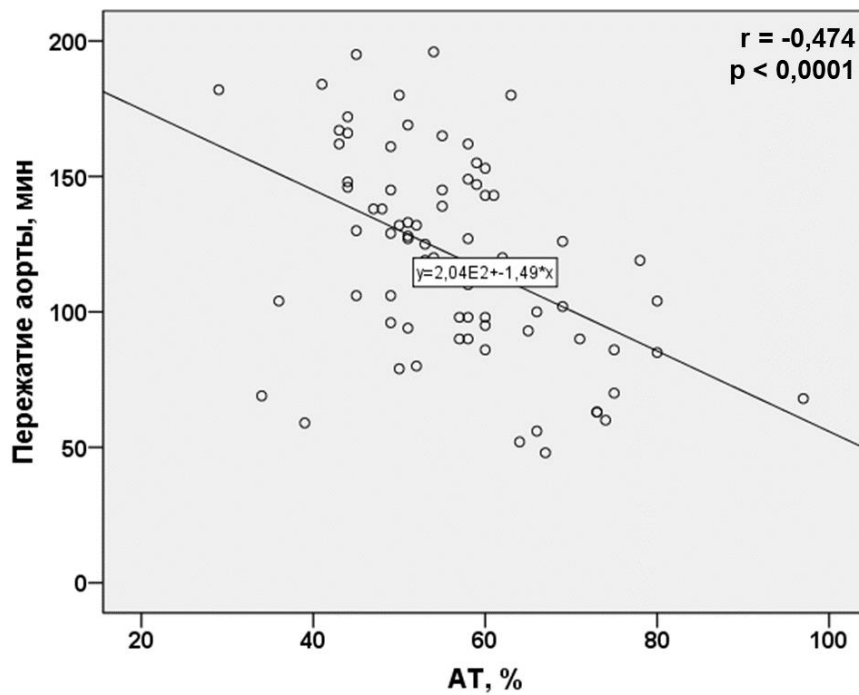


Рис. 22 Связь между временем пережатия аорты и уровнем АТ III в третьей группе исследования (ПМК+АКШ).

В четвертой группе (ПАК+АКШ) не было получено значимой связи между продолжительностью ИК и уровнем АТ III ($r = -0,002$, $p = 0,992$); и между продолжительностью пережатия аорты и уровнем АТ III ($r = -0,059$, $p = 0,805$).

Нами была проведена оценка потенциальных факторов риска снижения плазменной активности АТ III менее 60% в общей когорте кардиохирургических пациентов, оперируемых в условиях ИК, результаты представлены в таблице 15, рисунках 23, 24. В результате продолжительность ИК и время пережатия аорты получены в качестве предикторов снижения активности АТ III менее 60% как в однофакторной, так и в многофакторной модели регрессионного анализа (cut-off value для времени ИК составило 166 мин; для времени пережатия аорты 92 минуты).

Таблица 15. Факторы риска снижения активности АТ III менее 60 % в общей когорте пациентов.

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
ИК, мин	1,02 (1,01-1,03)	<0,000	–	–
ИК> 166 мин.	8,1 (3,8-16,9)	<0,000	3,9 (1,4-10,9)	0,043
Пережатие Ао, мин	1,03 (1,02-1,04)	<0,000	-	-
Пережатие Ао> 92	5,8 (2,6-12,8)	<0,000	2,7 (1,03-7,2)	0,01
ИК – искусственное кровообращение, Ао – аорта				

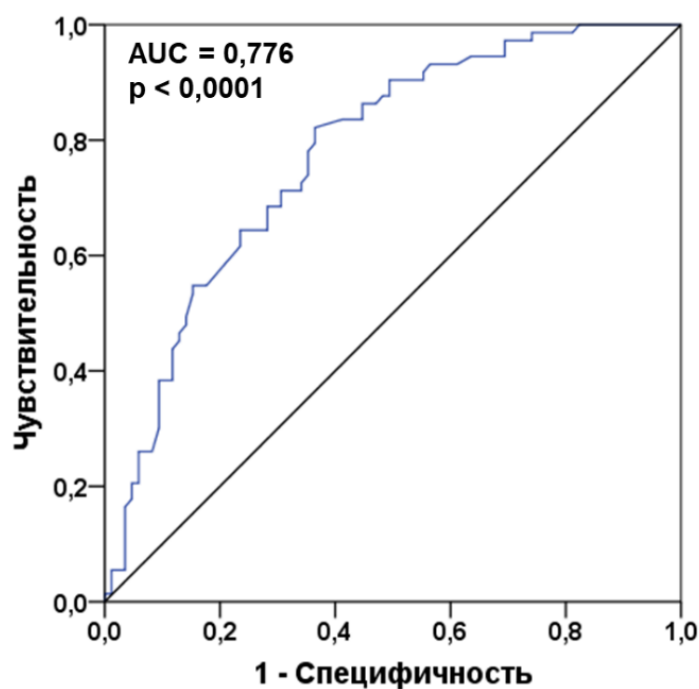


Рис. 23 ROC-кривая прогностической модели для связи между продолжительностью ИК и уровнем АТ III.

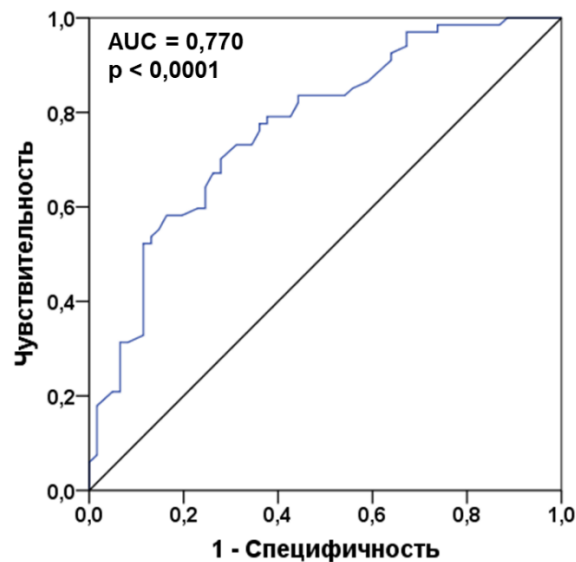


Рис. 24 ROC-кривая прогностической модели для связи между продолжительностью пережатия аорты и уровнем АТ III.

Для оценки безопасности применения препарата «антитромбин III» был проведен регрессионный анализ, согласно которому препаратная коррекция дефицита АТ III не увеличивает объем интраоперационной кровопотери, у кардиохирургических пациентов после операций с применением ИК (рис.25). Так в группе пациентов, которым требовалось введение препарата «антитромбин III» объем кровопотери составил 500 (480;800) мл против 450 (300;700) мл в группе пациентов, которым не производилась препаратная коррекция ($p=0,368$).

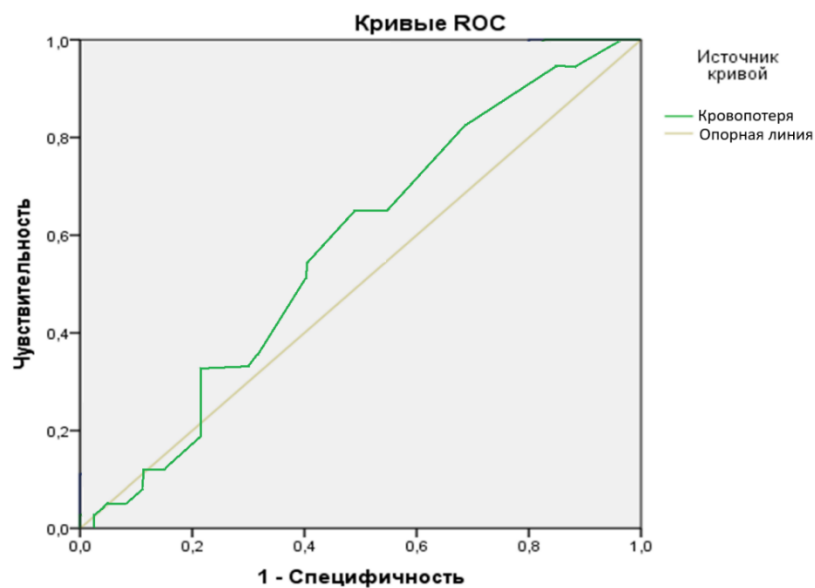


Рис. 25 ROC-кривая прогностической модели для связи зависимости кровопотери от применения препарата «Антитромбин III».

Глава IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изменения в системе гемостаза у пациентов с сердечно-сосудистой патологией распространённое явление, связанное с патогенезом основного заболевания, принимаемыми препаратами и сопутствующей патологией. Нарушения в свертывающей и противосвертывающей системе у таких пациентов усугубляются в процессе выполнения оперативного вмешательства, особенно в условиях ИК. Поскольку данные операции сопровождаются гемодилюцией, кровопотерей и системно-воспалительным ответом.

В нашем исследовании исходные показатели стандартных клоттинговых тестов находились в пределах референсных значений. Активность естественных антикоагулянтов при этом была снижена или соответствовала нижней границе нормы. Обращает на себя внимание повышенный уровень фибриногена в группах с сочетанной патологией (АКШ+ ПМК и ПАК+АКШ).

Существует гипотеза, что наличие атеросклероза коронарных артерий у данных групп пациентов приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. Так Пак Н.Л. и соавт. продемонстрировали повышенный уровень фибриногена (на 31%) и D-димера (на 84%) у пациентов с ИБС по сравнению с группой здоровых доноров [21].

Это согласуется с результатами, полученными Воловникова В.А. и соавт. – о том, что у пациентов с ИБС значительно повышается концентрации факторов свёртывания крови: фактор Виллебранда, растворимых фибрин-мономерных комплексов и фибриногена [5] Также пораженный атеросклерозом эндотелий, будет приводить к снижению синтеза естественных антикоагулянтов [88].

Снижение сердечного выброса, характерное для тяжелого поражения клапанного аппарата сердца, приводит к замедлению скорости кровотока, изменению свойств эндотелия, что дополнительно увеличивает адгезию тромбоцитов и моноцитов к сосудистой стенке [103]. Застойная сердечная недостаточность, ассоциированная с патологией клапанного аппарата сердца,

сопровождается нарушением синтетической функции печени, в том числе замедлением синтеза АТ III [102, 122].

Изменение активности естественных антикоагулянтов относится к ключевым молекулярным механизмам развития дисбаланса системы гемостаза в исследуемой нами группе больных.

Еще в начале 80-х годов Fukuda Y. et al. в своей публикации отметили рост дефицита АТ III, при нарастании сердечной недостаточности по причине стеноза митрального клапана [70].

Группа авторов из Таиланда в экспериментальной работе описали ослабление противосвертывающего потенциала системы гемостаза у собак с застойной сердечной недостаточностью, вызванной поражением митрального клапана, по сравнению с группой здоровых собак. Так плазменная активность АТ III в группе больных собак составила $83,5 \pm 25,2$ % против $112,6 \pm 16,5$ % в группе здоровых, $p < 0,05$. Кроме того, авторами была продемонстрирована отрицательная корреляционная зависимость степени снижения активности антикоагулянтов и функционального класса сердечной недостаточности [129].

Петрова О.В. в своем исследовании заключает, что исходная низкая активность АТ III о его приобретенном дефиците, причиной которого является нарушение белково-синтетической функции печени на фоне длительно существующей сердечной недостаточности [23].

Таким образом сочетание ИБС и патологии клапанного аппарата сердца потенцируют усиливают нарушения в системе гемостаза у кардиохирургических пациентов. Важно обратить внимание на то, что исходно сниженная активность активности естественных антикоагулянтов наблюдалась на фоне нормальных скрининговых показателей коагулограммы, что может повлечь за собой неправильную оценку рисков развития периоперационных осложнений.

На втором этапе исследования, после инактивации гепарина у всех обследованных пациентов обнаружено увеличение концентрации D-димера. Максимально высокие уровни D-димера зафиксированы у пациентов с сочетанной патологией (группа ПМК+АКШ и группа ПАК+АКШ). Так же в

данной группе пациентов наблюдается максимальное снижение активности АТ III.

Похожие данные были получены в работе Muedra V. et al., в которой авторы сообщают о снижении активности АТ III у кардиохирургических пациентов в постперфузионном периоде ($64,6 \pm 12,1\%$) по сравнению с исходными значениями $95,6 \pm 13,7$, $p < 0,001$ [115].

Бóльший рост уровня D-димера при наибольшем снижении уровня АТ III вероятнее всего обусловлен более выраженной активацией тромбина во время основного этапа операции, что согласуется с данными мировой литературы [97,180]. Во всех исследуемых группах происходило ожидаемое снижение уровня гемоглобина и количества тромбоцитов, сопряженной с применяемой технологией ИК.

На третьем этапе исследования в первые сутки в ОРИТ исходным значениям активности естественных антикоагулянтов больше всего соответствовала группа АКШ. В группе изолированной коррекции патологии митрального клапана, а также в ПМК+АКШ и ПАК+АКШ можно отметить лишь тенденцию к восстановлению плазменной активности АТ III, Prot C и Prot S.

Известно, что интраоперационное снижение активности АТ III ниже 80% ассоциирована с увеличением риска тромботических осложнений в 2,4 раза (95% ДИ: 1,5-3,8), а при уровне АТ III ниже 70% – в 3,5 раза (95% ДИ: 2,2-5,6) [152].

Помимо интраоперационного снижения активности АТ III для пациентов кардиохирургического профиля важным является и послеоперационные значения.

В исследовании Nishimura Y. et al. показано, что послеоперационный уровень АТ менее 60% у пациентов, перенесших операцию с ИК (операции по поводу аневризмы восходящей аорты и по поводу аневризмы торакоабдоминального отдела аорты) ассоциирован с риском тромбоэмболии, вызывающей ишемический инсульт и инфаркт миокарда [118].

В другой работе продемонстрировано, что активность АТ III менее 63,7% при поступлении в ОРИТ является предиктором осложненного послеоперационного периода: возрастает необходимость в инотропной поддержке и увеличивается время механической вентиляции легких [124].

Ranucci M. et al. описывают, что послеоперационное снижение активности АТ III увеличивает риск повторной операции ($p=0,023$), число неблагоприятных неврологических событий ($p=0,001$), тромбоэмболических осложнений ($p=0,036$) и продолжительность пребывания в ОРИТ ($p=0,003$), [133].

В работе Петровой О.В. et al. представлены результаты, свидетельствующие о том, что снижение активности АТ III в 1-е сутки после коррекции патологии клапанов в условиях ИК обусловлено гемодилюцией и потреблением АТ III гепарином. Увеличение активности АТ III происходит на 3-и сутки после оперативного вмешательства и может быть связано с восстановлением объема циркулирующей крови и окончательной нейтрализацией гепарина. При этом авторы отмечают, что низкая активность АТ III в послеоперационном периоде не приводит к увеличению частоты тромбоэмболических осложнений [23].

Muedra V. et al. в получили данные, что активность АТ III в послеоперационном периоде имеет отрицательную обратную связь с развитием таких осложнений как: острое почечное и печеночное повреждение, необходимость в реоперации, снижение сердечного выброса, аритмии, мезентериальная ишемия, инсульт, острое повреждение легких и увеличивает потребность в гемотрансфузии ($p < 0,05$) [115].

Система Prot C также является одним важнейшим компонентом среди естественных антикоагулянтов. Помимо регуляторных функций в системе гемостаза протеин C служит триггером для запуска противовоспалительного каскада, изменяет экспрессию синтеза молекул адгезии, активирует Nf-κB, ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов, препятствует апоптозу [139,158]. Протеин S изменяет конформацию фактора X, делая его более доступным для TFPI. Протеин S снижает защитный эффект связи фактора Va и

Ха, фактора IXa и VIIIa, увеличивая доступность фактора Va и VIIIa для действия протеина C [158].

В группах пациентов ПМК и ПМК+АКШ на третьем этапе исследования происходит более выраженное снижение Prot C и Prot S по сравнению с другими группами.

На четвертом этапе обращается на себя внимание отсутствие значимой разницы в активности Prot C и Prot S в группах ПМК+АКШ и ПАК+АКШ, которая достигала статистической значимости на третьем этапе.

После назначения варфарина пациентам группы ПМК+АКШ (четвертый этап) активность Prot C вновь снижается. При этом стоит отметить, что активность Prot C и Prot S не достигает критически низких тромбогенных значений.

Так же, как и в случае с дефицитом AT, дефицит протеинов C и S ведет к увеличению вероятности риска тромбоза [179].

Majid Z. et al. в своем обзоре представили данные что пациенты с дефицитом протеина C подвержены риску инфаркта и инсульта в более молодом возрасте, по сравнению с пациентами, не имевших дефицита протеина C [106].

Группа американских авторов изучала активность естественных антикоагулянтов у пациентов с имплантируемыми устройствами вспомогательного кровообращения (LVAD). Так, плазменная активность Prot S у пациентов с тромботическими осложнениями была на 20% ниже, чем у неосложненных пациентов. Другим важным выводом является то, что тромбозы, ассоциированные с дефицитом Prot C, обусловлены его повышенным потреблением у пациентов с LVAD [170].

Tahir F. et al. был описан клинический случай развития инсульта головного мозга и последующего инфаркта миокарда у 33-летнего мужчины с дефицитом Prot S [159].

P. Massoudy et al. при ретроспективном анализе случаев тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде кардиохирургических пациентов делают заключение, что пациенты с дефицитом

Prot S, после кардиохирургических операций относятся к подгруппе высокого риска. Хотя низкая плазменная активность Prot S достаточно редкая патология, она может привести к фатальным последствиям в кардиохирургии. Таким пациентам рекомендовано использовать периоперационную терапию варфарином с целевым МНО 2,0 и проводить неполную нейтрализацию гепарина для минимизации риска периоперационных тромбоэмболических событий [107].

В настоящем исследовании всем пациентам, перенесшим протезирование митрального клапана, для создания управляемой гипокоагуляции, начиная со вторых послеоперационных суток, назначался варфарин. Механизм действия варфарина связан с подавлением синтеза биологически активных форм витамин-К-зависимых белков в печени. Терапевтической мишенью при назначении варфарина являются факторы свёртывания крови II, VII, IX и X.

Однако Prot C и Prot S также являются витамин-К-зависимыми белками и при значительном снижении их активности действие варфарина может проявиться развитием парадоксальных тромбозов [104].

В мировой литературе имеются данные, что терапия варфарином сопряжена с повышенным риском инсульта на 71% в первые 30 дней использования, в то время как снижение риска наблюдалось лишь через 30 дней. Авторы предполагают два возможных механизма повышения частоты инсульта при назначении варфарина «де ново»: длительная задержка до достижения терапевтических значений МНО и возможная протромботическая активность варфарина при начале лечения [86].

Binyamin K.A. et al. также приводят данные, что нагрузочные дозы варфарина, как это ни парадоксально, могут привести к гиперкоагуляционному состоянию и потенциальному тромбообразованию из-за значительного угнетения синтеза Prot C и Prot S. Резкое снижение активности Prot C и Prot S происходит в течение первых 36 часов терапии варфарином, когда варфарин оказывает очень ограниченное влияние на протромбин. Поэтому для снижения потенциального риска тромбоэмболии во время начала терапии варфарином авторы рекомендуют одновременное использование гепарина [45]

Средством для лечения дефицита Prot C является свежезамороженная плазма и препарат протеина C. Несмотря на многочисленные публикации внутривенного или подкожного введения концентрата протеина C, единого подхода к использованию этой формы препарата в настоящее время не существует [147].

В мировой и отечественной литературе дефицит антитромбина при кардиохирургических вмешательствах рассматривается в контексте преодоления гепаринорезистентности до или во время ИК [7,155,175].

На данный момент под гепаринорезистентностью понимают необходимость применения дозы гепарина ≥ 500 МЕ/кг для достижения АВСК 400–480 сек [96].

В рекомендациях Society of Cardiovascular Anesthesiologist (USA) использование препаратов антитромбина во время ИК имеет уровень доказательности 1А. При этом альтернативным источником антитромбина является СЗП. Многие авторы сходятся во мнении, что ввиду ряда побочных эффектов трансфузии СЗП, использование препаратной коррекции дефицита АТ III предпочтительнее [25,48,154].

В различных публикациях рекомендуемый уровень плазменной активности АТ III от 50% до 80% считается показанием для начала заместительной терапии [8,25,118,133].

В нашем исследовании заместительная терапия начиналась при снижении активности АТ III ниже 60%. Исходно различий в активности АТ III между группами сравнения не было получено. На втором этапе исследования в подгруппе, которой «вводился АТ», плазменная активность АТ III составила 52% против 61% в подгруппе «не вводился АТ» ($p=0,001$). Очевидно, что препаратная коррекция оказалась успешной, так как на третьем и четвертом этапах статистически значимой разницы между подгруппами не получено.

В настоящее время существует четыре основных метода лечения, направленных на достижение адекватного уровня гипокоагуляции при проведении ИК или ЭКМО, когда стандартных доз гепарина недостаточно для

достижения целевого значения АВСК. К ним относятся: дополнительное введение гепарина; добавление концентрата АТ III (рекомбинантного или полученного из плазмы); трансфузия СЗП; применение альтернативного антикоагулянта. Увеличение дозы гепарина может не дать желаемого эффекта. Так, некоторые клиницистам приходилось применять до 1200 ЕД/кг гепарин, по сравнению с типичными дозами (300-400 ЕД/кг) для достижения или поддержания АВСК [7,18]. Даже при использовании высоких доз гепарина уровни АВСК во время операции могут не достичь целевых уровней [68]

В нескольких публикациях представлены данные, которые демонстрируют, что концентраты АТ эффективны при различных кардиохирургических операциях. При этом требуется в 50 раз меньший объем, чем тот, который требуется для коррекции дефицита АТ III при трансфузии СЗП [40, 97, 154].

В нашем исследовании не было обнаружено связи применения концентрата АТ III и увеличением частоты развития периоперационных кровотечений. Эти результаты согласуются с данными мировой литературы.

В работе Slaughter T.F. et al. пациенты, которым выполнялась операция АКШ в условиях ИК были разделены на две групп (которым вводился концентрат АТ и плацебо). Как и ожидалось, плазменная активность АТ III в группе плацебо была ниже, чем в группе, получавшей препаратную коррекцию. Несмотря на эту разницу, между группами не было зафиксировано значимых различий в генерации тромбина, фибринолитической активности или величине кровопотери [149].

Группа американских авторов представила результаты своего исследования, в которое было включено 40 младенцев, оперированных по поводу врожденных пороков сердца с применением ИК. Было установлено, что при сниженной активности АТ препаратная коррекция улучшает чувствительность к гепарину, помогая достичь необходимого уровня гипокоагуляции без увеличения частоты кровотечения или побочных эффектов. Более того, в послеоперационном периоде отмечалась снижение времени пребывания в ОРИТ ($p=0,003$), частоты развития послеоперационных

кровотечений ($p=0,04$), ниже потребность в гемотрансфузии ($p=0,004$), и более низкий уровень D-димера ($p = 0,008$) [81].

Bader et. al. проведя анализ 502 кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях ИК, сделали вывод, что использование АТ III ассоциировано с уменьшением времени пребывания в ОРИТ ($p = 0,02$) и уменьшением повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки ($p = 0,004$) [40]

На ряду с положительными эффектами от заместительной терапии препаратами АТ, существуют данные о увеличении количества осложнений при их использовании. Так в обзоре, опубликованном Li T. et al. препаратная коррекция АТ III значительно увеличила больничную смертность (ОР 2,53; 95%ДИ 1,02-6,28) и ОПП (ОР 3,72; 95%ДИ 1,73-8,04) [97].

Довольно мало публикация, посвященных применению СЗП в терапии дефицита АТ III при кардиохирургических операциях. Ученые сходятся во мнении, что применение СЗП влечет ряд негативных эффектов, включая большие объемы трансфузии. Ряд авторов также отмечают, что ожидание разморозки СЗП увеличивает риски осложнений, при коррекции дефицита АТ III с помощью трансфузии плазмы [68, 154].

Beattie G.W. et al. в своей работе пришли к выводу, что у кардиохирургических пациентов терапия с помощью СЗП менее эффективна для достижения безопасной гипокоагуляции и целевых значений АВСК, в отличии от терапии концентратами АТ. В том числе, применение СЗП сопряжено с большим риском TRALI (острое повреждение легких, ассоциированное с трансфузией), гемотрансмиссивных инфекций [42].

Одним из результатов нашего исследование было обнаружение отрицательной корреляции между тяжестью операции и активностью АТ III. Как правило, более тяжелые оперативные вмешательства сопряжены с увеличением времени пережатия аорты, времени необходимой для реперфузии миокарда, и соответственно увеличением общей длительности ИК.

Эти данные согласуются с результатами исследования Ranucci M. et al., в котором среди кардиохирургические пациентов, перенесших операцию в условиях ИК и получавших АТ, значительно чаще встречалось ОПП (ОШ 4,41; 95%ДИ 1,90–10,23; $p = 0,001$), по сравнению с группой без терапии АТ. Авторы заключают, что низкую активности АТ III при операциях на сердце следует рассматривать как маркер бóльшей тяжести состояния пациента и/или сложности хирургической процедуры. Нет никаких показаний для препаратной коррекции АТ III в кардиохирургии, за исключением коррекции гепаринорезистентности [134].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной идеей настоящего исследования было то, что интраоперационное введение препарата «Антитромбин III», будет предотвращать падение уровня активности антитромбина III в раннем послеоперационном периоде, уменьшая вероятность развития тромботических осложнений. Принципиально важным было его использование после инактивации гепарина. Исходя из того, что именно после окончания искусственного кровообращения наблюдается максимальное снижение активности естественных антикоагулянтов, в том числе антитромбина III.

Незначительный дефицит антитромбина III наблюдался по результатам исходных данных во всех группах исследования. Резкое падение активности естественных антикоагулянтов после окончания искусственного кровообращения так же наблюдалось во всех группах оперированных пациентов, но в большей степени оно наблюдалось в группе пациентов, перенесших сочетанную операцию протезирования митрального клапана в сочетании с аортокоронарным шунтированием (ПМК+АКШ). Поэтому в данной группе пациентов решено было применить препаратную коррекцию при снижении активности антитромбина III менее 60%. По результатам работы можно сделать заключение, что введение препарата «Антитромбин III» способствовало увеличению активности антитромбина III в плазме пациентов и сохранению более высокой степени антикоагулянтного потенциала крови в постперфузионном периоде, и в течении первых послеоперационных суток.

На первые послеоперационные сутки и первые сутки после перевода в клиническое отделение, во всех группах исследования наблюдалась положительная динамика восстановления уровня естественных антикоагулянтов. Однако в подгруппе пациентов, которым проводилась заместительная терапия препаратом «Антитромбин III», наблюдалась более выраженная динамика восстановления активности антитромбина III.

Стоит отметить, что в группах исследования, не наблюдалось тромботических осложнений в раннем послеоперационном периоде. При этом применение препарата «Антитромбин III» не влияло на величину периперационной кровопотери.

Также заместительная терапия «Антитромбином III» не вызвала изменений в анализах стандартных клоттинговых тестов, производящихся этим пациентам после операции.

Кроме того, некоторым пациентам из подгруппы с заместительной терапией, во время операции производилось переливание свежезамороженной плазмы. Статистически значимых различий между пациентами, получивших «Антитромбин III» и пациентами, которым кроме препарата «Антитромбина III» производилась трансфузия свежезамороженной плазмы не наблюдалось. Данный факт может свидетельствовать о том, что трансфузии свежезамороженной плазмы может быть недостаточно для восстановления уровня активности естественных антикоагулянтов, и о большей эффективности применения концентрата «Антитромбин III».

На втором этапе исследования помимо снижения уровня активности антитромбина III во всех группах наблюдалось снижение активности протеина С. Обращает на себя внимание то, что более выраженное снижение активности протеина С отмечалось в группе с патологией митрального клапана, как изолированной, так и сочетанной. А к третьему этапу исследования происходило постепенное восстановление активности протеина С.

Увеличение длительность ИК негативно сказывается на плазменной активности естественных антикоагулянтов. Снижение активности АТ III менее 60% наблюдалось в тех случаях, где время пережатия аорты было больше 92 мин, а продолжительность ИК превышало 166 мин.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с кардиальной патологией имеют активность системы естественных антикоагулянтов в пределах референсных значений, однако, отличаются от группы здоровых доноров (антитромбин III – 107%, протеин С – 109%, протеин S – 100%). Степень изменения активности естественных антикоагулянтов максимально выражена у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с патологией клапанного аппарата сердца.
2. Плазменная активность антитромбина III, сниженная изначально, снижается во время проведения искусственного кровообращения, достигая минимальных значений на втором этапе (после окончания искусственного кровообращения и нейтрализации гепарина протамином). Затем происходит ее частичное восстановление. Активность протеина С, протеина S также снижается на 2ом этапе, частично восстанавливается к третьему этапу, и вновь снижается после назначения варфарина.
3. Активность АТ III прогрессивно снижается по мере увеличения продолжительности основного этапа операции. Уровни потенциально опасных значений: пережатие аорты дольше 92 мин., а продолжительность искусственного кровообращения более 166 мин.
4. Динамика активности протеина С после назначения варфарина (четвертый этап) составила 72%, при его же активности на третьем этапе 75%. Наблюдаемые нами цифры кратно превышают потенциально опасный уровень активности (10 - 15%).
5. У пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и патологией митрального клапана в 44,8% случаях наблюдается снижение уровня активности антитромбина III ниже 60%. Интраоперационное введение «Антитромбина III» в расчётной дозировке способствует более раннему восстановлению активности и не приводит к увеличению интра- и послеоперационной кровопотери.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца и патологией митрального клапана требуют определения уровня активности антитромбина III до операции. Увеличение времени искусственного кровообращения свыше 166 и времени пережатия аорты свыше 92 минут у данной категории пациентов являются основанием для повторного интраоперационного определения уровня активности антитромбина III.
2. Отсутствие гепаринорезистентности не должно являться основанием для отказа измерения уровня плазменной активности антитромбина III.
3. В случае падения уровня антитромбина III ниже норм (нижняя граница нормы антитромбина III - 60%), для предотвращения роста вероятности возникновения тромботических осложнений, рекомендуется проводить препаратную коррекцию.
4. Изучение активности протеина С у указанной категории пациентов не рекомендуется на всех этапах.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВСК – активированное время свертывания крови
- АИК – аппарат искусственного кровообращения
- АК – аортальный клапан
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- АТ III – антитромбин III
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВАБК –внутриаортальная баллонная контрпульсация
- ВТЭ – венозная тромбоэмболия
- ГМ – головной мозг
- ДВС –диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ИА – ингаляционная анестезия
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИК – искусственное кровообращение
- ИМ – инфаркт миокарда
- ЛЖ – левый желудочек
- КГ – коронарография
- ЛП – липопротеины
- МАК – минимальная альвеолярная концентрация
- МК – митральный клапан
- МНО – международное нормализованное соотношение
- Об% – объемные проценты (концентрация анестетика в воздушной смеси)
- ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивное терапии
- ПВ – протромбиновое время

ППС – приобретенные пороки сердца

СВ – сердечный выброс

СД – сахарный диабет

СЗП – свежезамороженная плазма

СИ – сердечный индекс

СН – сердечная недостаточность

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ТАТ – тромбин-антитромбиновый комплекс

ТВВА – тотальная внутривенная анестезия

ТК – трикуспидальный клапан

ТФ – тканевой фактор

ФГ – фибриноген

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

$\alpha 2$ AP – Alpha-2-Plasmin inhibitor – $\alpha 2$ -антиплазмин

FDA - Food and Drug Administration – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

FDP – Fibrin degradation products – продукты деградации фибрина

Prot C – Protein C – протеин C

Prot S – Protein S – протеин S

TFPI – tissue factor pathway inhibitor – ингибитор пути тканевого фактора

tPA – Tissue-type plasminogen activator – активатор плазминогена тканевого типа

uPA – Urokinase-type plasminogen activator – активатор плазминогена типа урокиназы

PAI -1 – Plasminogen activator inhibitor-1 – ингибитор активатора плазминогена

TAFI – Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor – активированный тромбином ингибитор фибринолиза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аймагамбетова, А.О. Атерогенез и воспаление. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 1. – С. 24–39.
2. Андреева, Т.А. Резолюция междисциплинарного Совета экспертов "Гепаринорезистентность, венозные тромбозы и дефицит естественных антикоагулянтов" / Т.А. Андреева, Е.Г. Громова, А.А. Еременко, С.В. Журавель, Е.П. Панченков, А.С. Петриков [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – № 2. – С. 94-95. – EDN RGEYNN.
3. Бокерия, Л.А. Отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста / Л.А. Бокерия, М.А. Керен, Л.Г. Еномян, И.Ю. Сигаев, В.Ю. Мерзляков, А.В. Казарян [и др.] // Анналы хирургии. 2012. №2. – С. 15-21. УДК 616.132.2-089.86-053.9
4. Буланов, А.Ю. Проблема гепаринорезистентности в клинической практике / А.Ю. Буланов, Н.В. Прасолов, Е.М. Шлутко // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2014. – № 3-4. – С. 21-24. – EDN SYDSFV.
5. Воловникова, В.А. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. / В.А. Воловникова, А.Н. Шишкин, А.А. Блохин // Здоровье - основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения. 2023;18(1):270-276.
6. Воробьева, Н.А. Роль антитромбина в диагностике и интенсивной терапии острого ДВС-синдрома (Обзор литературы и данные реальной клинической практики) // Атеротромбоз. 2017;(2):53-69. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2017-2-53-69>.
7. Галстян, Г.М. Применение препарата антитромбина III для системной антикоагуляции при проведении процедур с использованием экстракорпорального контура / Г.М. Галстян, Е.Н. Денисова, А.И. Куприкова, Е.Б. Орел, Л.С. Бирюкова // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 10, № 5. – С. 036-046. – EDN REYQTT.
8. Галстян, Г.М. Высокодозная терапия концентратом антитромбина III больных септическим шоком в состоянии агранулоцитоза / Г.М. Галстян, А.В.

Кречетова, В.В. Троицкая, П.М. Макарова, Н.А. Шутова, Э.Г. Гемджян // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 39-45. – EDN SKHGZN.

9. Голухова, Е.З. Отчет о научной и лечебной работе Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России за 2023 год и перспективы развития. Сердечно-сосудистые заболевания. / Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2024; 25 (Спецвыпуск): 5-141. DOI: 10.24022/1810-0694-2024-25S

10. Горбунова, Е.В. Эффективность фармакогенетического подхода к антикоагулянтной терапии у больных с протезами клапанов сердца / Е.В. Горбунова, В.В. Рожнев, А.В. Понасенко, О.Л. Барбараш // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № S9. – С. 25-30. – DOI 10.18087/cardio.n681. – EDN PDZVZS.

11. Купряшов, А.А. Гепаринорезистентность: неочевидность очевидного / А.А. Купряшов, К.А. Токмакова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 64, № 3. – С. 320-323. – DOI 10.24022/0236-2791-2022-64-3-320-323.

12. Лемонджава, В.Н. Термолабильность фактора VIII в донорской свежезамороженной плазме крови/ В.Н. Лемонджава, А.В. Чечеткин, А.Г. Гудков, В.Ю. Леушин, А.Д. Касьянов, Е.А. Киселева // Гематология и трансфузиология. 2021;66(4):593-609. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-4-593-609>

13. Логинова, А.И. Венозные тромбозы у пациентов после внутрисердечных катетерных вмешательств: частота возникновения, факторы риска, особенности диагностики / А.И. Логинова, Е.С. Кропачева, Е.В. Титаева, Е.Б. Майков, Т.В. Балахонова, С.П. Голицын // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 4. – С. 326-333. – DOI 10.18786/2072-0505-2019-47-044. – EDN SHZVI.

14. Макацария, Н.А. «Отец свертывания крови». // Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2022;16(1):96-98. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.292>

15. Мареев, В.Ю. ПРОфилактика больных хронической Сердечной недостаточностью против Тромботических Осложнений в России (ПРОСТОР).

Изучение эффективности клексана, назначаемого дополнительно к стандартной терапии пациентам с хронической сердечной недостаточностью в стационарных условиях // Журнал сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 2(36). – С. 88-92. – EDN PWMLYZ.

16. Мирсаева, Г.Х. Особенности коагуляционного гемостаза и антикоагулянтной системы у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Г.Х. Мирсаева, Н.Н. Мирончук // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 5. – С. 716-722. – DOI 10.17750/KMJ2015-716. – EDN UMAGON.

17. Морозов, Ю.А. Антитромбин III и эффективность традиционной антитромботической терапии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 4(52). – С. 28-32. – EDN PJGMQB.

18. Мусинов, И.М. Система гемостаза / И.М. Мусинов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – № 3(55). – С. 167-170. – EDN YJMFWH.

19. Нехаев, И.В. Антитромбин III в интенсивной терапии. / И.В. Нехаев, А.О. Приходченко, О.Г. Мазурина, П.В. Вяткин, С.В. Ломидзе, А.В. Сытов // Тромбоз, гемостаз и реология. 2015. № 1 (61). С. 13-21.

20. Номоконова, Е.А. Параметры системы гемостаза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования / Е.А. Номоконова, В.А. Елыкова, А.А. Ефремушкина, Д.А. Ананьев // Медицинский альманах. – 2016. – № 2(42). – С. 31-34. – EDN VZKTJP.

21. Пак, Н.Л. Состояние системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца после операции ревааскуляризации миокарда, выполненной в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце / Н.Л. Пак, Е.З. Голухова, Н.Н. Самсонова, В.Ю. Мерзляков, Л.Г. Климович, М.Н. Рябинина [и др.] // Креативная кардиология. – 2011. – № 2. – С. 60-70. – EDN OXWDHZ.

22. Парфенова, Н.С. Роль эндотелия в атерогенезе: зависимость развития атеросклероза от свойств эндотелия сосудов // Медицинский академический журнал. – 2020. – Т. 20. – No 1. – С. 23–36. <https://doi.org/10.17816/MAJ25755>

23. Петрова, О.В. Активность антитромбина III у пациентов, оперированных по поводу клапанных пороков сердца. / О.В. Петрова, А.П. Мотрева, Ю.Б. Мартьянова, А.В. Кадыкова, Д.Г. Тарасов // Кубанский научный медицинский вестник, – 2012, №. 4.– С. 77-79.
24. Рогальская, Е.А. Оценка уровня естественных антикоагулянтов в алгоритмах диагностики состояния системы гемостаза у пациентов кардиохирургического профиля / Б.В. Мещанов, М.М. Рыбка, Г.С. Есян, К.В. Мумладзе, Н.Н. Самсонова // Клиническая физиология кровообращения. 2021; 18 (3): 231–40. DOI: 10.24022/1814-6910-2021-18-3-231-240
25. Рыбка, М.М. Оценка уровня естественных антикоагулянтов у пациентов с ИБС в сочетании с патологией митральных клапанов периперационном периоде / М.М. Рыбка, Е.А. Рогальская, Б.В. Мещанов, Н.Н. Самсонова, Л.Г. Климович, Д.Я. Хинчагов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 342-346. – DOI 10.18821/0201-7563-2017-62-5-342-346.
26. Рыбка, М.М. Периперационная динамика активности антитромбина у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с патологией митрального клапана/ М.М. Рыбка, Е.А. Рогальская, Б.В. Мещанов, Н.Н. Самсонова, Л.Г. Климович, Д.Я. Хинчагов [и др.]// «Клиническая физиология кровообращения» – 2017–Т.14, № 2, – С. 91-95. – DOI 10.24022/1814-6910-2017-14-2-91-95.
27. Рыбка, М.М., Коррекция дефицита антитромбина в периперационном периоде у кардиохирургических пациентов/ М.М. Рыбка, Е.А. Рогальская, Б.В. Мещанов, О.В. Лагутина, К.В. Мумладзе // Тромбоз, гемостаз и реология – 2020. № 3. – С. 39-46. – DOI 10.25555/ THR.2020.3.0927
28. Селюн, Ю. А. Дефицит активности антитромбина III и его коррекция у кардиохирургического пациента / А.В. Валентюкевич, М.Г. Колядко, Ю.П. Островский // Медицинские новости. 2018. №4 (283) – С. 46-50. – EDN XMPRBV.
29. Токмакова, К.А. Гепаринорезистентность у детей первого года жизни после хирургического лечения врожденного порока сердца / К.А. Токмакова,

- А.А. Купряшов, Д.Ш. Самуилова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2021. – Т. 22, № S6. – С. 140.
30. Чернявский, А.М. Аортокоронарное шунтирование в лечении больных инфарктом миокарда после тромболитической терапии / А.М. Чернявский, В.А. Марков, В.М. Шипулин, В.И. Чернов, С.Г. Гольцов, А.А. Гарнанеева // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 1998. – № 1. – С. 52-55. – EDN NOGOXP.
31. Шишонок, А.И. Современные аспекты гемостаза / А.И. Шишонок, И.Г. Щербакова, И.В. Гребенникова // Международный студенческий научный вестник. – 2015. №2-1. – С. 123-126. – EDN TVZXFV.
32. Шостак, Н.А. Роль антикоагулянтной терапии в лечении пациентов с протезированными клапанами сердца / Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина, А.А. Кондрашов, А.В. Новикова // Клиницист. 2016;10(2):10-17. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-2-10-17>
33. Abildgaard, U. Binding of thrombin to antithrombin III // Scand J Clin Lab Invest. 1969 Aug;24(1):23-7. doi: 10.3109/00365516909080127.
34. Abildgaard, U. Biological action and clinical significance of antithrombin III // Haematologia (Budap). 1984;17(1):77-9.
35. Adler, I. Studies in experimental atherosclerosis: a preliminary report. // J Exp Med. 1914;20(2):93-107. <https://doi.org/10.1084/jem.20.2.93>.
36. Andersson, L.O. Crossed immunoelectrophoresis as applied to studies on complex formation. The binding of heparin to antithrombin III and the antithrombin III--thrombin complex / L.O. Andersson, L. Engman, E. Henningsson // J Immunol Methods. 1977;14(3-4):271-81. doi: 10.1016/0022-1759(77)90138-7.
37. Andrew, M. Development of the human coagulation system in the full-term infant / M. Andrew, B. Paes, R. Milner, M. Johnston, L. Mitchell, D.M. Tollefsen, et al. // Blood. 1987 Jul;70(1):165-72. PMID: 3593964.
38. Anichkov, N. Über experimentelle Cholesterin- steatose: Ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozessen / N. Anichkov, S. Chalатов // Zentrbl Allg Pathol Pathol Anat. 1913;24:21-29.

39. Åström, A. Risk of Ischemic Stroke After Acute Myocardial Infarction in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery / A. Åström, L. Söderström, T. Moos // *Sci Rep*. 2020 Mar 2;10(1):3831. doi: 10.1038/s41598-020-60854-1.
40. Bader, S.O. Antithrombin concentrates may benefit cardiopulmonary bypass patients with suspected heparin resistance: A retrospective analysis of real-world data. / S.O. Bader, X.F. Marinaro, G. Stone, K. Lodaya, J.B. Spears, A. Shander // *Heliyon*. 2023 Aug 29;9(9):e19497. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19497.
41. Baskurt, O.K. Blood Rheology and Hemodynamics. / O.K. Baskurt, H.J. Meiselman // *Semin Thromb Hemost*. 2024 Sep;50(6):902-915. doi: 10.1055/s-0043-1777802.
42. Beattie, G.W. Is there evidence that fresh frozen plasma is superior to antithrombin administration to treat heparin resistance in cardiac surgery? / G.W. Beattie, R.R. Jeffrey // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Jan;18(1):117-20. doi: 10.1093/icvts/ivt327.
43. Belyaev, A.V. Modeling thrombosis in silico: Frontiers, challenges, unresolved problems and milestones / A.V. Belyaev, J.L. Dunster, J.M. Gibbins, M.A. Panteleev, V. Volpert // *Phys Life Rev*. 2018 Nov;26-27:57-95. doi: 10.1016/j.plrev.2018.02.005.
44. Bereczky, Z. Deficiencies of the Natural Anticoagulants / Z. Bereczky, R. Gindele, M. Speker, J. Kállai // *Novel Clinical Laboratory Aspects of Thrombophilia Testing*. EJIFCC. 2016 Apr 20;27(2):130-46.
45. Binyamin, K.A. Warfarin-induced deep vein thrombosis. / K.A. Binyamin, M. Nasher, D. Patel // *Int Med Case Rep J*. 2014 Sep 9;7:123-5. doi: 10.2147/IMCRJ.S62100.
46. Boer, C. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review / C. Boer, M.I. Meesters, D. Veerhoek, A.B.A. Vonk // *Br J Anaesth*. 2018 May;120(5):914-927. doi: 10.1016/j.bja.2018.01.023.
47. Brankovic, M. Cardiac Syndromes in Liver Disease: A Clinical Conundrum / M. Brankovic, P. Lee, N. Prysopoulos, M. Klapholz // *J Clin Transl Hepatol*. 2023 Aug 28;11(4):975-986. doi: 10.14218/JCTH.2022.00294.

48. Bravo-Pérez, C. Management of antithrombin deficiency: an update for clinicians / C. Bravo-Pérez, V. Vicente, J. Corral // *Expert Rev Hematol*. 2019 Jun;12(6):397-405. doi: 10.1080/17474086.2019.1611424.
49. Butt, S.P. Heparin resistance management during cardiac surgery: a literature review and future directions./ S.P. Butt, V. Kakar, A. Kumar, N. Razzaq, Y. Saleem, B. Ali, et al. // *J Extra Corpor Technol*. 2024 Sep;56(3):136-144. doi: 10.1051/ject/2024015.
50. Cesarman-Maus, G. Molecular mechanisms of fibrinolysis. / G. Cesarman-Maus, K.A. Hajjar // *Br J Haematol*. 2005 May;129(3):307-21. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05444.x.
51. Cheema, A.N. Myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease (MINOCA): a review of pathophysiology and management / A.N. Cheema, B. Yanagawa, S. Verma, A. Bagai, S. Liu // *Curr Opin Cardiol*. 2021 Sep 1;36(5):589-596. doi: 10.1097/HCO.0000000000000886.
52. Chen, Y. Heparin Resistance During Cardiopulmonary Bypass in Adult Cardiac Surgery / Y. Chen, P.H.Y. Phoon, N.C. Hwang // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022 Nov;36(11):4150-4160. doi: 10.1053/j.jvca.2022.06.021.
53. Cheng, A. Antithrombotic therapy after heart valve intervention: review of mechanisms, evidence and current guidance / A. Cheng, C. Malkin, N.P. Briffa // *Heart*. 2023 Dec 20;110(2):87-93. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321387.
54. Chin, V.M. Antithrombin activity and heparin response in neonates and infants undergoing congenital cardiac surgery: a retrospective cohort study / V.M. Chin, M.L. Holland, M.M. Parker, H.M. Holtby, J.D. O'Leary // *Can. J. Anaesth*. 2016; 63 (1): 38–45. DOI: 10.1007/s12630-015-0500-2.
55. Crivellari, M. Protamine and Heparin Interactions: A Narrative Review / M. Crivellari, G. Landoni, J. D'Andria Ursolo, L. Ferrante, A. Oriani // *Ann Card Anaesth*. 2024 Jul 1;27(3):202-212. doi: 10.4103/aca.aca_117_23.
56. Croles, F.N. Risk of Venous Thrombosis in Antithrombin Deficiency: A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis / F.N. Croles, J. Borjas-Howard, K.

- Nasserinejad, F.W.G. Leebeek, K. Meijer // *Semin Thromb Hemost.* 2018 Jun;44(4):315-326. doi: 10.1055/s-0038-1625983.
57. D'Agostino, R.S. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2019 Update on Outcomes and Quality / R.S. D'Agostino, J.P. Jacobs, V. Badhwar, F.G. Fernandez, G. Paone, D.W. Wormuth, et al. // *Ann Thorac Surg.* 2019 Jan;107(1):24-32. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.10.004.
58. da Silva, R.M.F.L. Anticoagulation in Atrial Fibrillation Associated with Mitral Stenosis // *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2022;20(3):172-174. doi: 10.2174/1871525720666220321120944.
59. Dastre, A. Fibrinolyse dans le sang // *Arch. Physiol.* 1893;5:661.
60. Davie, E.W. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting / E.W. Davie, O.D. Ratnoff // *Science.* 1964 Sep 18;145(3638):1310-2. doi: 10.1126/science.145.3638.1310.
61. Dietrich, W. The influence of antithrombin substitution on heparin sensitivity and activation of hemostasis during coronary artery bypass graft surgery: a dose-finding study / W. Dietrich, R. Busley, M. Spannagl, S. Braun, T. Schuster, S. Lison // *Anesth Analg.* 2013 Jun; 116(6):1223-30. doi: 10.1213/ANE.0b013e31827d0f6b.
62. Egeberg, O. Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia // *Thromb Diath Haemorrh.* 1965 Jun 15;13:516-30
63. Ehrhardt, J.D. Antithrombin Deficiency in Trauma and Surgical Critical Care / J.D. Ehrhardt, D. Boneva, M. McKenney, A. Elkbuli // *J Surg Res.* 2020 Dec;256:536-542. doi: 10.1016/j.jss.2020.07.010.
64. El Ansari, W. Cumulative Incidence of Venous Thromboembolic Events In-Hospital, and at 1, 3, 6, and 12 Months After Metabolic and Bariatric Surgery: Systematic Review of 87 Studies and Meta-analysis of 2,731,797 Patients / W. El Ansari, A. El-Menyar, K. El-Ansari, A. Al-Ansari, M. Lock // *Obes Surg.* 2024 Jun;34(6):2154-2176. doi: 10.1007/s11695-024-07184-7.
65. El Ansari, W. Venous thromboembolic events after bariatric surgery: Protocol for a systematic review and meta-analysis / W. El Ansari, B. Sathian, A. El-Menyar // *Int J Surg Protoc.* 2020 Jun 13;22:10-14. doi: 10.1016/j.isjp.2020.06.001.

66. Falk, E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion // *Circulation*. 1985 Apr;71(4):699-708. doi: 10.1161/01.cir.71.4.699.
67. Farrell, D.H. Antithrombin III Levels and Outcomes Among Patients With Trauma / D.H. Farrell, K.M. McConnell, J. Zilberman-Rudenko, B. Behrens, S. McCloud, M.R. Cook, et al. // *JAMA Netw Open*. 2024 Aug 1;7(8):e2427786. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.27786.
68. Finley, A. Review article: heparin sensitivity and resistance: management during cardiopulmonary bypass / A. Finley, C. Greenberg // *Anesth. Analg*. 2013; 116 (6): 1210–22. DOI: 10.1213/ ANE.0b013e31827e4e62.
69. Fiskvik, H. Treatment of Homozygous Type II Antithrombin Heparin-Binding Site Deficiency in Pregnancy / H. Fiskvik, A.F. Jacobsen, N. Iversen, C.E. Henriksson, E.M. Jacobsen // *Case Rep. Obstet Gynecol*. 2021 Sep 3;2021:4393821. doi: 10.1155/2021/4393821.
70. Fukuda, Y. Hypercoagulability in patients with mitral stenosis -- from the viewpoint of the behavior of plasma antithrombin III and alpha2-plasmin inhibitor / Y. Fukuda, Y. Kuroiwa, K. Okumiya, N. Kuroiwa, T. Ohshige, H. Tabuchi, et al.// *Jpn Circ J*. 1980 Nov;44(11):867-74. doi: 10.1253/jcj.44.867.
71. Gan, Y. Identifying optimal heparin management during cardiopulmonary bypass in Chinese people: a retrospective observational comparative study / Y. Gan, Z. Yang, W. Mei, C. Zhu // *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Apr;49(3):480-486. doi: 10.1007/s11239-019-01987-7.
72. Guo, Q.Y. Risk Factors for Mortality in Critically Ill Patients with Coagulation Abnormalities: A Retrospective Cohort Study / Q.Y. Guo, J. Peng, T.C. Shan, M. Xu // *Curr Med Sci*. 2024 Oct;44(5):912-922. doi: 10.1007/s11596-024-2920-0.
73. Hepner, M. Antithrombin / M. Hepner, V. Karlaftis // *Methods Mol Biol*. 2013;992:355-64. doi: 10.1007/978-1-62703-339-8_28.
74. Hoffman, M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa // *Blood Rev*. — 2003. — Vol. 17 (Suppl 1). — S1-S5.

75. Hoylaerts, M. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin / M. Hoylaerts, D.C. Rijken, H.R. Lijnen, D. Collen // *J Biol Chem*. 1982 Mar 25;257(6):2912-9.
76. Hu, X. Bioprosthetic vs mechanical mitral valve replacement for infective endocarditis in patients aged 50 to 69 years / X. Hu, W. Jiang, M. Xie, R. Guo, W.Y. Yim, N. Dong, et al. // *Clin Cardiol*. 2020 Oct;43(10):1093-1099. doi: 10.1002/clc.23407.
77. Iba, T. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy / T. Iba, Y. Umemura, E. Watanabe, T. Wada, K. Hayashida, S. Kushimoto // *Acute Med Surg*. 2019 Apr 1;6(3):223-232. doi: 10.1002/ams2.411.
78. Ihne-Schubert, S.M. Cardio-Hepatic Interaction in Cardiac Amyloidosis / S.M. Ihne-Schubert, O. Goetze, F. Gerstendörfer, F. Sahiti, I. Schade, A. Papagianni, et al. // *J Clin Med*. 2024 Mar 1;13(5):1440. doi: 10.3390/jcm13051440.
79. Ito, K. Investigation of real-world heparin resistance and anticoagulation management prior to cardiopulmonary bypass: report from a nationwide survey by the Japanese Association for Thoracic Surgery heparin resistance working group / Ito K., Sasaki K., Ono M., Suzuki T., Sakamoto K., Okamoto H., et al. // *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2024 Jan;72(1):8-14. doi: 10.1007/s11748-023-01936-5.
80. Jaques, L.B. A study of the toxicity of the protamine, salmine. *Br J Pharmacol Chemother* // 1949 Jun;4(2):135-44. doi: 10.1111/j.1476-5381.1949.tb00526.x.
81. Jooste, E.H. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Comparing the Effects of Antithrombin Versus Placebo on the Coagulation System in Infants with Low Antithrombin Undergoing Congenital Cardiac Surgery / E.H. Jooste, R. Scholl, Y.H. Wu, R.D.B. Jaquiss, A.J. Lodge, W.A. Ames, et al. // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Feb;33(2):396-402. doi: 10.1053/j.jvca.2018.05.052.
82. Karathanos, C.H. Superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: role of thrombophilia factors, age and body mass / C.H. Karathanos, G. Sfyroeras, A. Drakou, N. Roussas, M. Exarchou, D. Kyriakou, et al.// *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012 Mar;43(3):355-8. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.12.019.

83. Kawatsu, S. Predictors of Heparin Resistance Before Cardiovascular Operations in Adults / S. Kawatsu, K. Sasaki, K. Sakatsume, S. Takahara, K. Hosoyama, N. Masaki, et al. // *Ann Thorac Surg.* 2018 May;105(5):1316-1321. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.01.068.
84. Khor, B. Laboratory tests for antithrombin deficiency / B. Khor, E.M. Van Cott // *Am J Hematol.* 2010 Dec;85(12):947-50. doi: 10.1002/ajh.21893.
85. Khoury, H. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Cardiac Surgical Patients / H. Khoury, R. Lyons, Y. Sanaiha, S.Rudasill, R.J. Shemin, P. Benharash // *Ann Thorac Surg.* 2020 Jun;109(6):1804-1810. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.09.055.
86. Kim, Y. Paradoxical Procoagulant Effect of Early Doses of Warfarin: Possible Role of Non-Vitamin K Oral Anticoagulant in Patients with Atrial Fibrillation-Related Stroke / Y. Kim, O.Y. Bang // *J Stroke.* 2015 May;17(2):216-8. doi: 10.5853/jos.2015.17.2.216.
87. Kitani, T. Effect of protamine on heparin-antithrombin III complexes. In vitro studies / T. Kitani, S.C. Nagarajan, J.N. Shanberge // *Thromb Res.* 1980 Feb 1-15;17(3-4):367-74. doi: 10.1016/0049-3848(80)90071-7.
88. Kobayashi, H. The role of tissue factor pathway inhibitor 2 in the coagulation and fibrinolysis system / H. Kobayashi, S. Matsubara, S. Imanaka // *J Obstet Gynaecol Res.* 2023 Jul;49(7):1677-1683. doi: 10.1111/jog.15660.
89. Koniari, I. Biomarkers in the clinical management of patients with atrial fibrillation and heart failure / I. Koniari, E. Artopoulou, D.Velissaris, M. Ainslie, V. Mplani, G.Karavasili, et al. // *J Geriatr Cardiol.* 2021 Nov 28;18(11):908-951. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.11.010.
90. Kurniawaty, J. Outcome of adult congenital heart disease patients undergoing cardiac surgery: clinical experience of dr. Sardjito hospital / J. Kurniawaty, Y. Widyastuti // *BMC Proc* 13 (Suppl 11), 16 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12919-019-0178-5>.
91. Kuroda, H. Comparison of Protective Effects of Recombinant Antithrombin Gamma and Plasma-Derived Antithrombin on Sepsis-Induced Disseminated

- Intravascular Coagulation and Multiple Organ Failure / H. Kuroda, Y. Masuda // Clin Appl Thromb Hemost. 2020 Jan-Dec;26:1076029620981630. doi: 10.1177/1076029620981630.
92. Kytö, V. Mechanical Versus Biologic Prostheses for Surgical Aortic Valve Replacement in Patients Aged 50 to 70 / V. Kytö, J. Sipilä, E.Ahtela, P. Rautava, J. Gunn // Ann Thorac Surg. 2020 Jul;110(1):102-110. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.10.027.
93. Lai, S.W. Identification of two point mutations associated with inherited antithrombin deficiency / S.W. Lai, C.Y. Chang, H.J. Lee, Y.C. Chen // Thromb J. 2024 Dec 3;22(1):107. doi: 10.1186/s12959-024-00677-6.
94. Lecompte, T. Dérivés nitrés et hémostasie: notions fondamentales et implications cliniques [Nitrate derivatives and hemostasis: fundamental concepts and clinical implications] / T. Lecompte, S. Makowski // Arch Mal Coeur Vaiss. 1992 Apr;85 Spec No 1:51-6.
95. Levine, M.N. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin / M.N. Levine, J. Hirsh, M. Gent, A.G. Turpie, M. Cruickshank, J. Weitz et al. // Arch. Intern. Med. 1994; 154 (1): 49–56.
96. Levy, J.H. Heparin Resistance - Clinical Perspectives and Management Strategies / J.H. Levy, J.M. Connors // N Engl J Med. 2021 Aug 26;385(9):826-832. doi: 10.1056/NEJMra2104091.
97. Li, T. The effect of perioperative antithrombin supplementation on blood conservation and postoperative complications after cardiopulmonary bypass surgery: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis / T. Li, F. Bo, X. Meng, D. Wang, J. Ma, Z. Dai // Heliyon. 2023 Nov 13;9(11):e22266. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22266.
98. Li, Z.L. The pathogenesis of ischemic hepatitis. / Z.L. Li, W.J. Wang, L. Yang // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2021 Jul 20;29(7):705-710. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20191218-00470.

99. Lijfering, W.M. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives / W.M. Lijfering, J.L. Brouwer, N.J. Veeger, I. Bank, M. Coppens, S. Middeldorp, et al. // *Blood*. 2009 May 21;113(21):5314-22. doi: 10.1182/blood-2008-10-184879.
100. Lip, G.Y. ESC Task Force. Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm / G.Y. Lip, P. Ponikowski, F. Andreotti, S.D. Anker, G. Filippatos, S. Homma, et al. // A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jul;14(7):681-95. doi: 10.1093/eurjhf/hfs073.
101. Lisman, T. Global hemostatic status in patients with acute-on-chronic liver failure and sepsis without underlying liver disease / T. Lisman, B. Arefaine, J. Adelmeijer, A. Zamalloa, E. Corcoran, J.G. Smith, et al. // *J Thromb Haemost*. 2021 Jan;19(1):85-95. doi: 10.1111/jth.15112.
102. Lisman, T. Hemostatic balance in acute-on-chronic liver failure / T. Lisman, W. Bernal, V.C. Patel // *J Thromb Haemost*. 2021 Mar;19(3):869-870. doi: 10.1111/jth.15192.
103. Livzan, M.A. Cardiovascular Risk in Patients with Inflammatory Bowel Diseases-The Role of Endothelial Dysfunction / M.A. Livzan, G.R. Bimbavova, N.S. Lisyutenko, A.E. Romanyuk, O.M. Drapkina // *Diagnostics (Basel)*. 2024 Aug 8;14(16):1722. doi: 10.3390/diagnostics14161722.
104. Lubetsky, A. The effect of the plasma levels of proteins C and S on the prediction of warfarin maintenance dose requirements / A. Lubetsky, U. Seligsohn, D. Ezra, H. Halkin // *Clin Pharmacol Ther*. 1992 Jul;52(1):42-9. doi: 10.1038/clpt.1992.101.
105. Lund, P.E. Comparison of two infusion rates of antithrombin concentrate in cardiopulmonary bypass surgery / P.E. Lund, G. Wassbäck, O. Thomas, T. Carlsson, U. Schött // *Perfusion*. 2010 Sep;25(5):305-12. doi: 10.1177/0267659110377677.
106. Majid, Z. Protein C Deficiency as a Risk Factor for Stroke in Young Adults: A Review / Z. Majid, F. Tahir, J. Ahmed, T. Bin Arif, A. Haq // *Cureus*. 2020 Mar 30;12(3):e7472. doi: 10.7759/cureus.7472.

107. Massoudy, P. Thrombophilia in cardiac surgery--patients with protein S deficiency / P. Massoudy, M. Thielmann, H. Müller-Beissenhertz, I. Aleksic, G. Marggraf, W. Dietrich, et al.// *Ann Thorac Surg.* 2006 Dec;82(6):2187-91. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.06.066.
108. May, J.E. Disorders of Fibrinogen and Fibrinolysis / J.E. May, A.S. Wolberg, M.Y. Lim // *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021 Dec;35(6):1197-1217. doi: 10.1016/j.hoc.2021.07.011.
109. Mazzeffi, M. Antithrombin Replacement in Cardiac Surgery: Was Too Much of a Good Thing Bad? / M. Mazzeffi, K. Tanaka // *Anesth Analg.* 2023 Jun 1;136(6):1039-1042. doi: 10.1213/ANE.0000000000006392.
110. Medina-Leyte, D.J. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches / D.J. Medina-Leyte, O. Zepeda-García, M. Domínguez-Pérez, A. González-Garrido, T. Villarreal-Molina, et al. // *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 8;22(8):3850. doi: 10.3390/ijms22083850.
111. Melissari, E. Congenital thrombophilia among patients with venous thromboembolism / E. Melissari, G. Monte, V.S. Lindo, K.D. Pemberton, N.V. Wilson, R. Edmondson, et al. // *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1992 Dec;3(6):749-58. doi: 10.1097/00001721-199212000-00008.
112. Mishima, Y. Antithrombin supplementation attenuates heparin resistance in plasma spiked with Gla-domainless factor Xa S195A in vitro / Y. Mishima, A.L. Butt, K.B. Vandyck, J.H. Levy, K.E. Stewart, K.A. Tanaka // *Br J Anaesth.* 2024 Jun;132(6):1204-1210. doi: 10.1016/j.bja.2024.02.027.
113. Morawitz, P. Die Chemie der Blutgerinnung // *Ergebnisse der Physiologie* 4, 307–422 (1905). <https://doi.org/10.1007/BF02321003>.
114. Mosnier, L.O. Regulation of fibrinolysis by thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, an unstable carboxypeptidase B that unites the pathways of coagulation and fibrinolysis / L.O. Mosnier, B.N. Bouma // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Nov;26(11):2445-53. doi: 10.1161/01.ATV.0000244680.14653.9a.

115. Muedra, V. Antithrombin activity and outcomes in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass / V. Muedra, D. Barettino, P. D'Ocón, A. Zuñiga, L. Moreno // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013 Jun;24(4):454-7. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835d5422.
116. Muszbek, L. Antithrombin deficiency and its laboratory diagnosis / L. Muszbek, Z. Bereczky, B. Kovács, I. Komáromi // *Clin Chem Lab Med*. 2010 Dec;48 Suppl 1:S67-78. doi: 10.1515/CCLM.2010.368.
117. Negreva, M. Early Changes in the Antithrombin and Thrombin-Antithrombin Complex in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation / M. Negreva, S. Georgiev, K. Prodanova, J. Nikolova // *Cardiol Res*. 2016 Jun;7(3):89-94. doi: 10.14740/cr469w.
118. Nishimura, Y. Strategy for Cardiovascular Surgery in Patients with Antithrombin III Deficiency / Y. Nishimura, Y. Takagi // *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 24(4):187-192. PMCID: PMC6102604 DOI: 10.5761/atcs.oa.18-00030
119. Noubiap, J.J. Meta-Analysis of the Incidence, Prevalence, and Correlates of Atrial Fibrillation in Rheumatic Heart Disease / J.J. Noubiap, U.F. Nyaga, A.L. Ndoadoumgue, J.R. Nkeck, A. Ngouo, J.J. Bigna // *Glob Heart*. 2020 May 18;15(1):38. doi: 10.5334/gh.807.
120. Ntaios, G. Potential Embolic Sources and Outcomes in Embolic Stroke of Undetermined Source in the NAVIGATE-ESUS Trial / G. Ntaios, L.A. Pearce, R. Veltkamp, M. Sharma, S.E. Kasner, E. Korompoki, et al. // *Stroke*. 2020 Jun;51(6):1797-1804. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028669.
121. Ozcan Cetin, E.H. The Forgotten Variable of Shear Stress in Mitral Annular Calcification: Whole Blood Viscosity / E.H. Ozcan Cetin, M.S. Cetin, U. Canpolat, E. Kalender, S. Topaloglu, D. Aras, et al.// *Med Princ Pract*. 2015;24(5):444-50. doi: 10.1159/000431362.
122. Panduranga, P. Rate-related hypercoagulable state in mitral stenosis with atrial fibrillation: Can strict rate control prevent thrombus formation? / P. Panduranga, D. Chase, O. George // *Indian Heart J*. 2015 Dec;67 Suppl 2(Suppl 2):S7-9. doi: 10.1016/j.ihj.2015.07.047.

123. Panigada, M. A Randomized Controlled Trial of Antithrombin Supplementation During Extracorporeal Membrane Oxygenation / M. Panigada, A. Cucino, E. Spinelli, G. Occhipinti, G. Panarello, C. Novembrino, et al. // Crit Care Med. 2020 Nov;48(11):1636-1644. doi: 10.1097/CCM.0000000000004590.
124. Paparella, D. Antithrombin after cardiac surgery: implications on short and mid-term outcome / D. Paparella, G. Cappabianca, G. Scrascia, G. Fiore, A. Paramythiotis, et al. // J Thromb Thrombolysis. 2009 Jan;27(1):105-14. doi: 10.1007/s11239-007-0191-9.
125. Patnaik, M.M. Inherited antithrombin deficiency: a review / M.M. Patnaik, S. Moll // Haemophilia. 2008 Nov;14(6):1229-39. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01830.x.
126. Petty, G.W. Predictors of cerebrovascular events and death among patients with valvular heart disease: A population-based study / G.W. Petty, B.K. Khandheria, J.P. Whisnant, J.D. Sicks, W.M. O'Fallon, D.O. Wiebers // Stroke. 2000 Nov;31(11):2628-35. doi: 10.1161/01.str.31.11.2628.
127. Polo-Gutierrez, G. Análisis de las cirugías cardíacas y mortalidad operatoria en el Instituto Nacional Cardiovascular durante el 2022 [Analysis of cardiac surgeries and operative mortality at the National Cardiovascular Institute during 2022] / G. Polo-Gutierrez, H.A. Silva-Tejada, F.W. Martinez-Ninanqui, V. Robles-Velarde, J. Ríos-Ortega // Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2023 Jun 30;4(2):55-61. Spanish. doi: 10.47487/apcyccv.v4i2.287.
128. Prelipcean, C.C. Ciroza hepatică-stare procoagulantă? [Liver cirrhosis--procoagulant stasis] / C.C. Prelipcean, C. Fierbinteanu-Braticevici, V.L. Drug, C. Lăcătușu, B. Mihai, C. Mihai // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2011 Jul-Sep;115(3):678-85.
129. Prihirunkit, K. Hemostatic Markers in Congestive Heart Failure Dogs with Mitral Valve Disease / K. Prihirunkit, A. Sastravaha, C. Lekcharoensuk, P. Chanloinapha // J Vet Med. 2014;2014:589873. doi: 10.1155/2014/589873.
130. Provan, D. Oxford Handbook of Clinical Haematology // 2015 Oxford: Oxford Univ Pr, pp: 396-398.

131. Quinsey, N.S. Antithrombin: in control of coagulation / N.S. Quinsey, Greedy A.L., S.P. Bottomley, J.C. Whisstock, R.N. Pike // *Int J Biochem Cell Biol.* 2004 Mar;36(3):386-9. doi: 10.1016/s1357-2725(03)00244-9.
132. Rahbar, E. Acquired antithrombin deficiency is a risk factor for venous thromboembolism after major trauma / E. Rahbar, B.A. Cotton., C.E. Wade, J.C. Cardenas // *Thromb Res.* 2021 Aug;204:9-12. doi: 10.1016/j.thromres.2021.05.015.
133. Ranucci, M. Preoperative antithrombin supplementation in cardiac surgery: a randomized controlled trial / M. Ranucci, E. Baryshnikova, G.B. Crapelli, M.K. Woodward, A. Paez, G. Pelissero // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 May;145(5):1393-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.061.
134. Ranucci, M. The Rise and Fall of Antithrombin Supplementation in Cardiac Surgery / M. Ranucci, E. Baryshnikova, V. Pistuddi, U. Di Dedda // *Anesth Analg.* 2023 Jun 1;136(6):1043-1051. doi: 10.1213/ANE.0000000000006314.
135. Rao, A.K. Antithrombin III levels during heparin therapy / A.K. Rao, S. Niewiarowski, J. Guzzo, H.J. Day // *Thromb Res.* 1981 Oct 1-15;24(1-2):181-6. doi: 10.1016/0049-3848(81)90045-1.
136. Rojnik, T. Comparison of antithrombin activity assays in detection of patients with heparin binding site antithrombin deficiency: systematic review and meta-analysis / T.Rojnik, N. Sedlar, N. Turk, A. Kastrin, M. Debeljak, M. Božič Mijovski // *Sci Rep.* 2023 Oct 4;13(1):16734. doi: 10.1038/s41598-023-43941-x.
137. Ross, R. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis / R. Ross, J.A. Glomset // *Science.* 1973; 180(4093):1332-1339. <https://doi.org/10.1126/science.180.4093.1332>
138. Saboor, M. Exploring antithrombin: insights into its physiological features, clinical implications and analytical techniques / M. Saboor, H.A. Hamali, A.A. Mobarki, A.M. Madkhali, G. Dboie // *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2024 Mar 1;35(2):43-48. doi: 10.1097/MBC.0000000000001271.
139. Sakata, T. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese / T. Sakata, A. Okamoto, T. Mannami, H. Matsuo,

- T. Miyata // *J Thromb Haemost.* 2004 Mar;2(3):528-30. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00603.x.
140. Salem, D.N. Antithrombotic therapy in valvular heart disease / D.N. Salem, H.D. Daudelin, H.J. Levine, S.G. Pauker, M.H. Eckman, J. Riff // *Chest.* 2001 Jan;119(1 Suppl):207S-219S. doi: 10.1378/chest.119.1_suppl.207s.
141. Sang, Y. Interplay between platelets and coagulation / Y. Sang, M. Roest, B. de Laat, P.G. de Groot, D. Huskens // *Blood Rev.* 2021 Mar; 46:100733. doi: 10.1016/j.blre.2020.100733.
142. Sas, G. Abnormal antithrombin III (antithrombin III "Budapest") as a cause of a familial thrombophilia / G. Sas, G. Blaskó, D. Bánhegyi, J. Jákó, L.A. Pálos // *Thromb Diath Haemorrh.* 1974 Sep 30;32(1):105-15. PMID: 4454033.
143. Schilling, F.J. Naturally-occurring anticoagulants and accelerator substance in human blood / F.J. Schilling, A. DeNatale // *Am J Med Sci.* 1949 Jul;218(1):70-5. doi: 10.1097/00000441-194907000-00010.
144. Schmidt, A. Experiences sur la coagulation de la fibrine // *Ann Chim Physique.* 1878;14:134-43
145. Seegers, W.H. An antithrombin reaction to prothrombin activation / W.H. Seegers, J.F. Johnson, C. Fell // *Am J Physiol.* 1954 Jan;176(1):97-103. doi: 10.1152/ajplegacy.1953.176.1.97.
146. Shore-Lesserson, L. STS/SCA/AmSECT Clinical Practice Guidelines: Anticoagulation during Cardiopulmonary Bypass / L. Shore-Lesserson, R.A. Baker, V. Ferraris, P.E. Greilich, D. Fitzgerald, P. Roman, et al. // *J Extra Corpor Technol.* 2018 Mar;50(1):5-18.
147. Siffel, C. Comprehensive literature review of protein C concentrate use in patients with severe congenital protein C deficiency / C. Siffel, A. Wadhwa, V. Tongbram, M.K. Ogongo, H. Sliwka, H.T. Gazda, et al. // *Res Pract Thromb Haemost.* 2024 Aug 5;8(6):102542. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102542.
148. Simpson, A.J. Distribution of plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in tissues / A.J. Simpson, N.A. Booth, N.R. Moore, B. Bennett // *J Clin Pathol.* 1991 Feb;44(2):139-43. doi: 10.1136/jcp.44.2.139.

149. Slaughter, T.F. Hemostatic effects of antithrombin III supplementation during cardiac surgery: results of a prospective randomized investigation / T.F. Slaughter, J.B. Mark, H. El-Moalem, K.A. Hayward, A.K. Hilton, L.P. Hodgins, et al.// *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001 Jan;12(1):25-31. doi: 10.1097/00001721-200101000-00004.
150. Smith, N. Antithrombin deficiency: A pediatric disorder / N. Smith, B.B. Warren, J. Smith, L. Jacobson, J. Armstrong, J. Kim, et al. // *Thromb Res*. 2021 Jun;202:45-51. doi: 10.1016/j.thromres.2021.02.029.
151. Smits, N.C. HS3ST1 genotype regulates antithrombin's inflammomodulatory tone and associates with atherosclerosis / N.C. Smits, T. Kobayashi, P.K. Srivastava, S. Skopelja, J.A. Ivy, D.J. Elwood, et al. // *Matrix Biol*. 2017 Nov;63:69-90. doi: 10.1016/j.matbio.2017.01.003.
152. Sokol, J. Mild antithrombin deficiency and risk of recurrent venous thromboembolism: results from the MEGA follow-up study / J. Sokol, J.F. Timp, S. Le Cessie, A. van Hylckama-Vlieg, F. R. Rosendaal, P. Kubisz et al. // *J Thromb Haemost*. 2018; 16: 680-688. PMID: 29377625 DOI: 10.1111/jth.13960
153. Song, Y. Mechanical versus Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Patients Aged 50 to 70 Years / Y. Song, K.T. Kim, S.J.Park, H.R. Kim, J.S. Yoo, P.J. Kang, et al.// *J Chest Surg*. 2024 May 5;57(3):242-251. doi: 10.5090/jcs.23.143.
154. Spiess, B.D. Treating heparin resistance with antithrombin or fresh frozen plasma // *Ann Thorac Surg*. 2008 Jun;85(6):2153-60. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.02.037.
155. Stammers, A.H. Application of goal-directed therapy for the use of concentrated antithrombin for heparin resistance during cardiac surgery / A.H. Stammers, S.G. Francis, R. Miller, A. Nostro, E.A. Tesdahl, L.B. Mongero // *Perfusion*. 2021 Mar;36(2):171-182. doi: 10.1177/0267659120926089.
156. Stenson, P.D. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update / P.D. Stenson, E.V. Ball, M. Mort, A.D. Phillips, J.A. Shiel, et al.// *Hum Mutat*. 2003 Jun;21(6):577-81. doi: 10.1002/humu.10212.

157. Stevens, H. Predicting the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: Current Challenges and Future Opportunities / H. Stevens, K.Peter, H. Tran, J. McFadyen // *J Clin Med*. 2020 May 22;9(5):1582. doi: 10.3390/jcm9051582.
158. Tabibian, S. Reference interval of antithrombin, protein C, and protein S activities in healthy adults in Iran, the effect of age, sex, oral contraceptive intake, and menopause / S.Tabibian, M.Khoshmirsafa, M. Paridar, A. Motevalian, M. Shekarabi, Safa M.// *Int J Lab Hematol*. 2022 Jun;44(3):626-634. doi: 10.1111/ijlh.13804.
159. Tahir, F. Cerebral Infarction Followed by Myocardial Infarction in a Young Adult with Protein C and S Deficiency / F. Tahir, Z. Majid, T. Bin Arif, J. Ahmed // *Cureus*. 2020 Jan 15;12(1):e6665. doi: 10.7759/cureus.6665.
160. Takeuchi, F. Rivaroxaban for Venous Thrombosis in a Patient with Congenital Antithrombin Deficiency / F. Takeuchi, Y. Ebuchi, Y. Saito, S. Migita, T. Kougo, K. Kouchi, et al.// *Int Heart J*. 2024;65(6):1182-1185. doi: 10.1536/ihj.24-370.
161. Toprak, K. Comparison of the Effect of Non-HDL-C/HDL-C Ratio on Coronary Slow Flow with Other Non-Traditional Lipid Markers / K. Toprak, M. Karataş, M. Kaplangoray, A. Dursun, M.B. Taşcanov, İ.H. Altıparmak, et al. // *Acta Cardiol Sin*. 2024 Jul;40(4):388-401. doi: 10.6515/ACS.202407_40(4).20240419A.
162. Turk, B.The oligosaccharide side chain on Asn-135 of alpha-antithrombin, absent in beta-antithrombin, decreases the heparin affinity of the inhibitor by affecting the heparin-induced conformational change / B. Turk, I. Brieditis, S.C. Bock, S.T. Olson, I. Björk // *Biochemistry*. 1997 Jun 3;36(22):6682-91. doi: 10.1021/bi9702492.
163. Van Cott, E.M. Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors. Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; Communication from the SSC of the ISTH / E.M. Van Cott, C. Orlando, G.W. Moore, P.C. Cooper, P. Meijer, R. Marlar; // *J Thromb Haemost*. 2020 Jan;18(1):17-22. doi: 10.1111/jth.14648.
164. Vincent, L.E. Association of Changes in Antithrombin Activity Over Time With Responsiveness to Enoxaparin Prophylaxis and Risk of Trauma-Related Venous Thromboembolism / L.E. Vincent, M.M. Talanker, D.D. Butler, X. Zhang, J.M.

- Podbielski, Y.W. Wang, et al.// JAMA Surg. 2022 Aug 1;157(8):713-721. doi: 10.1001/jamasurg.2022.2214.
165. Vossen, C.Y. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT) / C.Y. Vossen, J. Conard, J. Fontcuberta, M. Makris, F.J. Van Der Meer, I. Pabinger, et al.// J Thromb Haemost. 2005 Mar;3(3):459-64. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01197.x.
166. Wada, T. Association of antithrombin with development of trauma-induced disseminated intravascular coagulation and outcomes / T. Wada, A. Shiraishi, S. Gando, D. Kabata, K. Yamakawa, S. Fujishima, D. Saitoh, et al. // Front Immunol. 2022 Dec 9;13:1026163. doi: 10.3389/fimmu.2022.1026163.
167. Wagner, B.D. Factors associated with long-term survival in patients with stroke after coronary artery bypass grafting / B.D. Wagner, G.K. Grunwald, G. Hossein Almassi, X. Li, F.L. Grover, et al. // J Int Med Res. 2020 Jul;48(7):300060520920428. doi: 10.1177/0300060520920428.
168. Wahba, A. EACTS/EACTAIC/EBCP Scientific Document Group. 2024 EACTS/EACTAIC/EBCP Guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery / A. Wahba, G. Kunst, F. De Somer, H. Agerup Kildahl, B. Milne, G. Kjellberg, et al. // Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg. 2025 Feb 5;40(2):ivaf002. doi: 10.1093/icvts/ivaf002
169. Waldschmidt-Leitz, E. Über Blutgerinnung. Hemmung und Beschleunigung / E. Waldschmidt-Leitz, P. Stadler, and F. Steigerwaldt, // Biological Chemistry, Vol. 183 (Issue 1-2), pp. 39-59. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1929.183.1-2.39>
170. Walenga, J.M. Protein C Pathway, Inflammation, and Pump Thrombosis in Patients With Left Ventricular Assist Devices / J.M. Walenga, T.A. Torres, W.P. Jeske, J. Schwartz, V. Escalante, J.D. Newman, et al.// Clin Appl Thromb Hemost. 2020 Jan-Dec; DOI: 10.1177/1076029620959724.
171. Wang, H.L. Identification and characterization of two SERPINC1 mutations causing congenital antithrombin deficiency / H.L. Wang, D.D. Ruan, M. Wu, Y.Y. Ji,

- X.X. Hu, Q.Y. Wu, et al. // *Thromb J*. 2023 Jan 9;21(1):3. doi: 10.1186/s12959-022-00443-6. PMID: 36624481; PMCID: PMC9830717.
172. Wiedermann C.J. Antithrombin as Therapeutic Intervention against Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation: Lessons Learned from COVID-19-Associated Coagulopathy // *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 18;23(20):12474. doi: 10.3390/ijms232012474.
173. Wiedermann C.J. Clinical review: molecular mechanisms underlying the role of antithrombin in sepsis // *Crit Care*. 2006 Feb;10(1):209. doi: 10.1186/cc4822.
174. Xu, Q.Y. Phenotypic and genetic analysis of a pedigree with inherited antithrombin deficiency / Q.Y. Xu, Y.H. Jin, X.Y. Zheng, L.L. Yang, X.L. Li, H.Y. Zhang, et al. // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020 Jul 14;41(7):589-592. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.010.
175. Yamashiro, T. Contributing factors to heparin resistance during cardiopulmonary bypass / T. Yamashiro, Y. Takami, Y. Takagi // *J Artif Organs*. 2024 Dec;27(4):385-392. doi: 10.1007/s10047-024-01435-1.
176. Yamashiro, T. Relation between antithrombin-III activity and activated clotting time for cardiopulmonary bypass / T. Yamashiro, Y. Takami, Y. Takagi // *J Artif Organs*. 2025 Jun;28(2):216-224. doi: 10.1007/s10047-024-01462-y.
177. Zhang, J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases // *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Feb 22;23(2):73. doi: 10.31083/j.rcm2302073
178. Zhang, L. Endothelial Reprogramming in Atherosclerosis / L. Zhang, X. Wu, L. Hong // *Bioengineering (Basel)*. 2024 Mar 27;11(4):325. doi: 10.3390/bioengineering11040325.
179. Zhang, N. Protein C deficiency with venous and arterial thromboembolic events / N. Zhang, D.K. Sun, X. Tian, X.Y. Zheng, T. Liu // *World J Clin Cases*. 2024 Apr 26;12(12):2000-2003. doi: 10.12998/wjcc.v12.i12.2000.
180. Zhang, X. D-dimer and the incidence of heart failure and mortality after acute myocardial infarction / X. Zhang S., Wang, J. Liu, Y. Wang, H. Cai, D. Wang, et al.// *Heart*. 2021 Feb;107(3):237-244. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316880.

Список иллюстративного материала

Рисунок 1 – Каскадная модель коагуляционного гемостаза (1964г.) [цит.с изм. Davie E.W].	13
Рисунок 2 – Клеточная теория свертывания крови	15
Рисунок 3 – Строение молекулы антитромбина III	19
Рисунок 4 – Виды антитромбина	19
Рисунок 5 – Конформации антитромбина III	20
Рисунок 6 – Характеристика пациентов в первой группе (АКШ)	43
Рисунок 7 – Характеристика пациентов во второй группе (ПМК)	43
Рисунок 8 – Характеристика пациентов в третьей группе (ПМК + АКШ)	44
Рисунок 9 – Характеристика пациентов в четвертой группе (ПАК + АКШ)	45
Рисунок 10 – Этапы исследования	51
Рисунок 11 – Динамика плазменной активности антитромбина III	57
Рисунок 12 – Динамика плазменной активности антитромбина III	58
Рисунок 13 – Динамика плазменной активности Pro.C	58
Рисунок 14 – Динамика плазменной активности Pro.C	59
Рисунок 15 – Динамика плазменной активности Pro.S	59
Рисунок 16 – Динамика плазменной активности Pro.S	60
Рисунок 17 – Связь между временем ИК и уровнем АТIII, для всех пациентов	68
Рисунок 18 – Связь между временем пережатия аорты и уровнем АТIII, для всех пациентов	69
Рисунок 19 – Связь между временем ИК и уровнем АТIII, для второй группы исследования (ПМК)	69
Рисунок 20 – Связь между временем пережатия аотры и уровнем АТIII во второй группе исследования (ПМК)	70
Рисунок 21 – Связь между временем ИК и уровнем АТIII в третьей группе исследования (ПМК + АКШ)	70
Рисунок 22 – Связь между временем пережатия аорты и уровнем АТIII в третьей группе исследования (ПМК + АКШ)	71
Рисунок 23 – ROC – кривая прогностической модели для связи между продолжительностью ИК и уровнем АТIII	72

Рисунок 24 – ROC – кривая прогностической модели для связи между продолжительностью пережатия аорты и уровнем АТIII	73
Рисунок 25 – ROC – кривая прогностической модели для связи зависимости кровопотери от применения препарата «Антитромбин III»	73
Таблица 1 – Индекс массы тела пациентов в группах исследования	46
Таблица 2 – Количество наложенных шунтов в группах исследования	46
Таблица 3 – Характеристика функционального класса сердечной недостаточности по NYHA	46
Таблица 4 – Характеристика пациентов по тяжести недостаточности кровообращения (Стражеско-Василенко)	47
Таблица 5 – Показатели клинико-лабораторных данных на первом этапе (Исходно – до операции)	54
Таблица 6 – Показатели клинико-лабораторных данных на втором этапе (после нейтрализации гепарина)	55
Таблица 7 – Показатели клинико-лабораторных данных на третьем этапе (первые послеоперационные сутки в ОРИТ)	56
Таблица 8 – Показатели клинико-лабораторных данных на четвертом этапе (первые сутки в отделении после перевода из ОРИТ)	57
Таблица 9 – Клинико-лабораторные данные первой группы (АКШ, n=30) на этапах исследования	61
Таблица 10 – Клинико-лабораторные данные второй группы (ПМК, n=30) на этапах исследования	62
Таблица 11 – Клинико-лабораторные данные третьей группы (ПМК+АКШ, n=78) на этапах исследования	63
Таблица 12 – Клинико-лабораторные данные четвертой группы (ПАК+АКШ, n=30) на этапах исследования	64
Таблица 13 – Клинико-лабораторные показатели третьей группы (у которых был четвертый этап) и четвертой группы	65-66
Таблица 14 – Сравнительная характеристика показателей в третьей группе (вводился АТ, не вводился АТ)	67-68
Таблица 15 – Факторы риска снижения активности АТIII менее 60% в общей когорте пациентов	72
Формула (1) - формула расчета, необходимой для введения, дозы антитромбина III	51