

На правах рукописи

ПАК НАТАЛЬЯ ЛЕРОНОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА В РАННИЕ СРОКИ
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА
РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2013

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН.

Научные руководители:

Член-корреспондент РАМН,

Доктор медицинских наук, профессор

Голухова Елена Зеликовна

Доктор медицинских наук

Мерзляков Вадим Юрьевич

Официальные оппоненты:

Драпкина Оксана Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета.

Никитина Татьяна Георгиевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Российской академии медицинских наук, руководитель отделения кардиологии приобретенных пороков сердца.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Защита диссертации состоится 25 октября 2013 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 001.015.01 при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (121552, Москва, Рублевское шоссе, 135).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН

Автореферат разослан «18» сентября 2013 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета
доктор медицинских наук

Газизова Д.Ш.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Эффективным способом лечения больных ИБС является операция аортокоронарного шунтирования (АКШ). В результате применения современных технологий и средств ее проведения, дифференцированного подхода к выполнению операции в условиях искусственного кровообращения (ИК) или на работающем сердце стало возможным достижение полной реваскуляризации миокарда. Это позволило снизить летальность больных ИБС до уровня 0,05–0,1% [Бокерия Л.А. и соавт., 2008; Kirklin J.K. et al., 1991; Bick R.L., 2000; Mack M.J. et al., 2002].

Операция АКШ на работающем сердце по сравнению с операцией в условиях ИК существенно уменьшает кровопотерю, вероятность возникновения синдрома малого сердечного выброса, послеоперационных аритмий, ослабления системной воспалительной реакции и неврологических осложнений [Calafiore A.M., 1996; Subramanian V.A., 1997; Puskas J.D., 1998; Bonatti J. et al., 1998; Shmid C. et al., 1999; Lichtenberg A., Amato T.A. et al., 2000; Mack M., Bachand D., 2002; Мерзляков В.Ю., Шумков К.В., 2010]. Однако для обоих способов хирургического лечения ИБС актуальной клинической проблемой является развитие дисбаланса в системе гемостаза, приводящего к тромбгеморрагическим осложнениям в периоперационном периоде.

В кардиохирургии накоплен большой опыт фармакологической коррекции нарушений в системе свертывания крови, однако подбор адекватной дозы и оптимального режима приема антитромботических препаратов после АКШ представляет определенные сложности, что обусловлено как различными исходными состояниями больных, так и резистентностью к традиционной терапии. Считается, что при АКШ на работающем сердце

склонность к гиперкоагуляции связана с «сохранностью гемостаза» [Paul A. et al., 2003; Karmanoukian H. et al., 2005].

Препаратом выбора профилактики тромботических осложнений при АКШ считается ацетилсалициловая кислота (аспирин). Однако, он не всегда позволяет достичь желаемого клинического результата. Кроме того, после АКШ на работающем сердце, в отличие от операции в условиях ИК, нет рекомендаций по приему аспирина. В последнее время, в кардиохирургическую практику внедряется препарат - клопидогрел – необратимый блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Его клиническая эффективность у больных после АКШ не достаточно изучена, чтоб использовать его для дифференцированного назначения в конкретной клинической ситуации [Чазов Е.И. и соавт., 2005].

Для оптимизации антиагрегантной терапии больных ИБС, оперированных с целью реваскуляризации миокарда, необходимо обладать максимальной информацией о функциональном статусе системы гемостаза в периоперационном периоде, что определило цель и задачи исследования.

Цель исследования. Изучить состояние системы гемостаза и эффективность двойной антиагрегантной терапии в ранние сроки после операции АКШ, проведенного в условиях ИК или на работающем сердце у больных ИБС.

Задачи исследования:

1. Провести комплексную оценку состояния системы гемостаза у больных ИБС с показаниями для проведения АКШ.
2. Выявить закономерности и особенности изменения гемостаза у больных ИБС после АКШ, проведенного в условиях ИК и на работающем сердце.

3. Оценить клиническую эффективность применения аспирина и его сочетания с клопидогрелом у больных ИБС в послеоперационном периоде после АКШ.

4. Разработать рекомендации по оптимизации антиагрегантной терапии больных ИБС в послеоперационном периоде после операции АКШ, проведенного в условиях ИК или на работающем сердце.

Научная новизна. У больных ИБС с показаниями к проведению АКШ в 33%, 60% и 7% случаях выявляются признаки гипер-, нормо- и гипокоагуляционного состояния гемостаза соответственно.

Установлено, что операция АКШ на работающем сердце, вызывает более существенное и стойкое гиперкоагуляционное состояние крови по сравнению с CABG: уменьшает активность естественных антикоагулянтов (антитромбин-III, протеин С), снижает содержание плазминогена в крови; после операции, проведенной в условиях ИК содержание в крови плазминогена повышается.

В течение первых 3 суток после АКШ в условиях ИК, антиагрегантная терапия аспирином оказалась эффективной у 100% пациентов и в 45% случаев – у пациентов после АКШ на работающем сердце. Добавление клопидогрела в схему дезагрегантной терапии на 3 суток снижает степень агрегации тромбоцитов до 41–42%, что сопровождается снижением концентрации фибриногена и D-димера, повышением активности антитромбина III, протеина С, концентрации плазминогена.

Практическое значение работы. Определены прогностические признаки развития гиперкоагуляционного состояния и неэффективности антитромботической терапии после АКШ: исходно высокое содержание в крови фибриногена, стабильное снижение в течение 3 сут после операции активности антитромбина III, протеина С, концентрации в крови плазминогена, увеличение угла α и величины МА на ТЭГ.

Обоснована тактика фармакологического сопровождения больных ИБС с целью профилактики тромбогеморрагических осложнений в периоперационном периоде после АКШ: независимо от варианта проведения операции, при отсутствии геморрагического синдрома на 1 сут после операции назначают аспирин внутрь 300 мг 1 раз в день (постоянно). В случаях выявления прогностических признаков развития гиперкоагуляционного состояния и неэффективности антитромботической терапии в послеоперационном периоде при АКШ на работающем сердце в послеоперационном периоде рекомендуется назначение комбинированной антитромботической терапии. Решение о дополнительном назначении клопидогрела следует принимать с учетом результатов ТЭГ с картированием тромбоцитов («Platelet Mapping AA»), проведенного на 3 сутки после АКШ.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных ИБС с показаниями к проведению АКШ в 33% случаев выявляются признаки гиперкоагуляционного состояния крови (повышена концентрация фибриногена, D-димера, плазминогена, укорочено АЧТВ, ПВ, уменьшен период R на ТЭГ).

2. Выполнение АКШ на работающем сердце у больных ИБС приводит к улучшению реологических свойств крови за счет снижения в крови эритроцитов, тромбоцитов и их агрегационной способности, но вызывает стойкое гиперкоагуляционное состояние в течение 1–5 сут послеоперационного периода.

3. АКШ, выполненное на работающем сердце, по сравнению с операцией, проведенной в условиях ИК, вызывает более выраженное гиперкоагуляционное состояние крови, в том числе за счет снижения активности естественных антикоагулянтов (антитромбин-III, протеин С) и интенсивности фибринолиза. Послеоперационный период после АКШ в условиях ИК, сопровождается активацией фибринолиза.

4. Лабораторный мониторинг системы гемостаза у больных ИБС после АКШ, в том числе с использованием ТЭГ теста картирования тромбоцитов «Platelet Mapping AA», позволяет оценить адекватность монотерапии аспирином и провести ее своевременную коррекцию путем добавления в схему лечения клопидогрела.

Реализация результатов работы. Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику и находят применение при обследовании и лечении пациентов ИБС в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Так же могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике кардиохирургических и кардиологических центров Российской Федерации.

Апробация работы. Материалы работы обсуждались на XIII, XIV, XV и XVII Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2008, 2009, 2011), IV Всероссийской научно-практической конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2009).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 149 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 221 источник (51 отечественных и 170 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 15 рисунками.

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Дизайн исследования включал следующие этапы: подбор когорт больных в соответствии с критериями включения и исключения, формирование исследуемых групп, оценку количественных и функциональных показателей системы гемостаза больных до проведения оперативного вмешательства, на 1, 3, 5 и 10 сут после АКШ.

Под наблюдением находились 60 пациентов мужского пола в возрасте 39-71 год, страдающих ИБС, которым была выполнена операция АКШ в условиях ИК (вариант on-Pump Coronary Artery Bypass Grafting, CABG) или на работающем сердце (вариант off-pump Coronary Artery Bypass, OPCAB). Все пациенты были осведомлены об условиях исследования, дали добровольное согласие на участие в нем.

Для определения диапазона показателей в норме были обследованы 12 практически здоровых мужчин (группа здоровых доноров) в возрасте 35–44 лет без клинико-лабораторных признаков ИБС.

Критериями исключения из исследования служили: необходимость проведения экстренного, поэтапного или сопутствующего (операция на клапанах или аорте) оперативного вмешательства на сердце; крупные кровотечения в анамнезе; декомпенсация функции печени; дооперационный прием антиагрегантов и/или антикоагулянтов.

По возрасту пациентов, функциональному классу стенокардии, распространенности атеросклеротического процесса, объемным показателям сердечной деятельности исследуемые группы больных были сопоставимы.

В зависимости от варианта выполнения АКШ, пациенты были распределены на 2 группы. Первую (I) группу составили 20 пациентов с АКШ, выполненного в условиях ИК, во вторую (II) группу вошли 40 пациентов после АКШ, выполненного на работающем сердце.

В ходе операции и в послеоперационном периоде пациенты получали антикоагулянтную терапию: под контролем активированного времени свертывания (ACT) во время операции всем больным внутривенно вводили гепарин в дозе 300 ЕД /кг. Для профилактики кровотечения гепарин нейтрализовали протаминам сульфатом из расчета 1 мг на 100 ЕД введенного гепарина. В течение первых 2-х суток после операции больным 4 раза в сут вводили под кожу нефракционированный гепарин по 2500 ЕД; в период с 3-х по 7-е сут после операции 2 раза в сут под кожу вводили низкомолекулярный гепарин в дозе 4000–6000 анти-Ха ЕД. Все пациенты на 1 сут после операции получали дезагрегантную терапию: аспирин (Aspirin Cardio 300, «Bayer», Германия) внутрь 300 мг один раз в сут (постоянно).

Оценку эффективности антиагрегантной терапии аспирином проводили путем картирования тромбоцитов в тесте тромбоэластографии (ТЭГ) с помощью анализатора «TEG 5000» («Haemoscore», США). В качестве исследуемого образца служила цельная кровь. Тесты проводили с использованием фирменных реагентов: с каолином (1-й тест, представляющий классическую ТЭГ); «Platelet Mapping AA» (2-й тест, с арахидоновой кислотой). Терапию аспирином считали эффективной, если степень подавления агрегации тромбоцитов составляла >50%.

По результатам теста ТЭГ «Platelet Mapping AA», на 3 сут после АКШ с целью оценки эффективности терапии аспирином, пациенты II группы были распределены на две подгруппы: II-A (18 человек) – пациенты, отреагировавшие на антиагрегантную терапию аспирином (степень

подавления агрегации тромбоцитов аспирином составляла >50%); II-Б (22 человека) – пациенты (со степенью подавления агрегации тромбоцитов аспирином менее 50%), которым потребовалось дополнительное назначение клопидогрела (Plavix, «Sanofi-aventis», Франция) 75 мг в сут. После проведения АКШ в условиях ИК (I группа) дополнительного назначения антиагрегантной терапии клопидогрелом не потребовалось, так как у этих пациентов степень подавления агрегации тромбоцитов (по данным теста ТЭГ «Platelet Mapping AA») варьировала в пределах 55,1–58,8%.

Для оценки состояния гемостаза и эффективности антитромботической терапии у больных ИБС до операции, на 1; 3; 5 и 10-е сут послеоперационного периода в отделении клинической лабораторной диагностики (руководитель отделения – доктор медицинских наук Н.Н. Самсонова) выполняли комплекс лабораторных тестов.

Состояние системы гемостаза оценивали по количественным показателям в крови фибриногена, D-димера, активности антитромбина-III (АТ-III), протеина С, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, плазминогена. Комплексную оценку функциональной активности системы гемостаза проводили с помощью определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ), а также тромбоэластографии (ТЭГ).

Для выявления возможного влияния операционной травмы на гемостаз, в ходе выполнения операции определяли продолжительность оперативного вмешательства и суммарный объем кровопотери (как интраоперационной, так и кол-во отделяемого по дренажам в 1-й день после операции). Оценивали объем потребовавшейся гемотрансфузии на основании кровопотери и концентрации гемоглобина в крови пациентов до и после операции.

Результаты исследования обрабатывали статистически с использо-

ванием t-теста для зависимых и независимых выборок, а также непараметрических критериев: U-критерия Манна-Уитни, критерия χ^2 Пирсона. Достоверность различий считали значимой при $p < 0,05$ [Славин М.Б., 1989; Юнкеров В.И. и соавт., 2002]. Для выявления взаимосвязей между явлениями применяли коэффициент корреляции Спирмена (r). В таблицах и тексте результаты представлены в виде $M \pm \delta$, где M – среднее значение, δ – среднеквадратичное отклонение.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования у всех пациентов была выявлена тенденция к повышенному внутрисосудистому тромбообразованию (увеличение относительно нормы на 31% уровня фибриногена, уменьшение ПВ и АЧТВ на 12% ($p < 0,05$) и 15% ($p < 0,05$) соответственно) на фоне признаков активации антикоагулянтной системы крови (повышение концентрации D-димера на 84%, плазминогена – на 31%, $p < 0,05$). До операции у пациентов показатели ТЭГ не отличались от нормы, за исключением уменьшения величины R. Была выявлена прямая зависимость между содержанием фибриногена и активностью АТ-III ($r = 0,44$; $p < 0,01$).

Средняя продолжительность операции ОРСАВ была в 1,5 раза ($p < 0,05$) меньше, чем при АКШ в условиях ИК ($p < 0,05$).

В группе больных, оперированных в условиях ИК (I группа), интраоперационная кровопотеря была в 2,2 раза больше ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями у пациентов после АКШ на работающем сердце, что сопровождалось более существенным ($p < 0,05$) снижением концентрации Hb в крови. В результате чего для коррекции гемоволемических нарушений потребовался больший объем инфузионной терапии – в 3,3 раза ($p < 0,05$). Сравнительно большие объемы интраоперационной кровопотери в I группе, связаны с канюляцией аорты, правых отделов сердца (дополнительные источники кровопотери). Указанные факторы

отсутствуют у больных при оперативном вмешательстве на работающем сердце.

У пациентов на 1 сут после АКШ, выполненного в условиях ИК значения АЧТВ и ПВ увеличивались относительно дооперационных значений. Полное снижение до исходных показателей наблюдалось на 3–5 сут после операции. На 10 сут после АКШ в условиях ИК у 3 (15%) пациентов сохранялось увеличенное АЧТВ относительно показателей нормы в среднем на 20% (табл. 1).

Таблица 1

Показатели АЧТВ и ПВ у больных ИБС после операции АКШ, М±δ

Показатели	Группы пациентов	До АКШ	Сроки исследования после АКШ, сут			
			1	3	5	10
АЧТВ сек	I	30,7±5,8	53,1±10,2 **	36,1±13,1	33,8±11,6	31,2±4,9
	II-A	30,4±3,5	46,7±10,8	38,9±21,1	30,9±7,7	30,2±4,6
	II-B	29,9±4,1	43,2±11,3	37,3±14,6	33,7±8,1	32,2±5,1
ПВ сек	I	12,1±1,2	19,6±3,9 *	14,5±1,7	12,2±1,3	12,2±0,6
	II-A	12,3±1,8	23,5±5,4 *	14,2±1,9	12,7±2,9	11,5±0,7
	II-B	11,4±1,5	21,8±4,7 *	13,1±1,6	11,8±2,5	11,7±1,0

Примечания: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ – протромбиновое время; * – достоверность различий относительно соответствующих показателей до АКШ: один / два знака – соответственно $p<0,05$ / $p<0,01$; показатели в группе здоровых доноров: АЧТВ – 31,1±3,0 сек., ПВ – 11,4±1,3 сек.

Послеоперационный период сопровождался активизацией системы гемостаза. У большинства пациентов после АКШ в крови повышался уровень маркеров гиперкоагуляции (фибриноген, D-димер). На 1 сут у пациентов I группы отмечались признаки нормо- или гипокоагуляции. Уровень фибриногена в крови был достоверно ($p<0,001$) ниже, чем у пациентов II группы. Концентрация фибриногена в крови в течение всего периода наблюдения была наиболее высокой у пациентов в группе II-B (табл. 2). У всех пациентов в крови повышалась концентрация D-димера, свидетельствующая об интенсивном внутрисосудистом фибринообразо-

вании и одновременной активации тромболитического процесса. Эти изменения были наиболее выражены на 3-и и 5-е сут после АКШ по варианту CABG и OPCAB соответственно. Наибольшие значения концентрации D-димера в крови регистрировались у пациентов в группе II-Б. К исходу 10 сут наблюдения, концентрация D-димера в крови у данных пациентов, была ниже чем в группе II-А, что можно расценить как результат двойной антиагрегантной терапии аспирином и клопидогрелем (табл. 2). Изменения активности плазменных антитромботических факторов (АТ-III, протеин С) свидетельствовали о более существенном гиперкоагуляционном состоянии крови у пациентов после OPCAB. Активность АТ-III после операции по варианту CABG восстанавливалась до исходного уровня на 3 сут после операции, в то время как у пациентов после OPCAB, до 3 сут включительно претерпевала отрицательную динамику. Активность фермента у пациентов в группе II-Б к исходу 10 сут наблюдения статистически значимо превышала исходные показатели ($p < 0,01$) (табл. 2).

У всех пациентов прослеживалась аналогичная динамика и для показателя активности протеина С – естественного антикоагулянта (табл. 2). Снижение активности естественных антикоагулянтов – АТ-III и протеина С может быть связано с их интенсивным потреблением в результате активного поступления в кровоток тромбопластических веществ, образующихся при травматизации тканей и клеток во время операции, а также с дисфункцией сосудистого эндотелия, на поверхности которого происходит активация протеина С посредством тромбомодулина. Учитывая физиологическую роль этих ферментов, следует говорить о повышенной склонности к тромбообразованию, наиболее существенную у пациентов

Таблица 2

**Гемостазиологические показатели у больных ИБС после операции АКШ, выполненной в
условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце, М±δ**

Показатели	Исследуемые группы	До операции	Сроки после АКШ, сут			
			1	3	5	10
Концентрация фибриногена в крови, г/л	I	4,2±1,0	5,3±1,1	5,5±1,4	6,1±1,2	5,5±1,1
	II-A	4,9±0,5	5,4±0,7	5,6±0,6	5,9±0,4	5,8±0,8
	II-B	5,9±0,7	6,6±0,7	6,5±0,7	6,9±0,4	4,8±0,6
Концентрация D-димера в крови, нг/мл	I	309,7±119,1	695,7±163,2**	751,8±170,9**	635,4±121,3**	256,4±132,6
	II-A	310,7±123,4	452,2±125,1	628,3±145,6*	738,5±142,8*	465,7±123,4
	II-B	423,6±112,1	633,5±131,5	775,2±101,2*	827,1±145,8**	266,4±124,6
Активность антитромбина-III, %	I	98,5±2,8	76,6±3,6**	99,3±5,4	106,2±6,4	111,4±7,8*
	II-A	106,7±5,8	79,9±3,5***	73,1±3,9***	99,4±8,6	107,2±4,2
	II-B	97,9±7,3	75,3±4,4***	70,0±4,8***	95,8±9,4	131,6±6,2***
Активность протеина С, %	I	96,4±9,3	68,4±9,4**	80,7±12,4	88,6±14,3	92,5±13,6
	II-A	116,5±4,7	63,8±5,9***	71,5±7,4***	81,1±6,5***	89,1±5,9**
	II-B	95,4±8,6	57,1±4,5***	64,7±5,1***	72,7±5,6**	93,1±6,9
Концентрация плазминогена, %	I	109,3±5,8	118,4±11,6	119,5±12,2	121,1±13,7	117,6±11,2
	II-A	106,6±4,4	92,4±4,6*	88,9±4,1**	115,3±2,6*	122,2±4,2**
	II-B	117,3±5,2	95,1±4,6**	90,4±3,9***	136,1±4,5**	133,2±4,2**
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов	I	55,6±6,2	39,4±8,7** ⁺⁺	48,7±3,5	51,3±2,6	46,6±2,7
	II-A	51,3±3,2	48,2±2,7 ⁺	43,5±2,5* ⁺⁺⁺	41,8±2,3* ⁺⁺⁺	42,4±1,9 * ⁺⁺⁺
	II-B	62,7±4,4	60,4±3,9	52,8±2,9*	46,1±2,2*** ⁺⁺	41,2 ±2,5*** ⁺⁺⁺

Примечания: * / ⁺ – достоверность различий между соответствующими показателями до операции / в группе здоровых доноров; один / два / три знака – p<0,05 / p<0,01 / p<0,001 соответственно. Значения показателей у здоровых доноров: концентрация в крови фибриногена / D-димера / плазминогена – 3,2±0,4 г/л / 195,2±74,8 нг/мл / 84,9±3,1% соответственно, активность антитромбина III / протеина С – 105,3±10,7% / 101,4±7,6% соответственно, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов – 60,2±3,4%. I / II-A/ II-B – группы пациентов после АКШ, выполненного в условиях искусственного кровообращения / на работающем сердце, с эффектом аспирина / на работающем сердце, без эффекта аспирина.

после операции ОРСАВ с 1 по 5 сут, особенно в группе IIБ (с неэффективной монотерапией аспирином).

Исходно повышенный у всех пациентов уровень плазминогена в крови снижался после операции ОРСАВ (минимальные значения зафиксированы на 3 сут), но к исходу 10-х сут статистически значимо превышал исходный уровень до операции и у здоровых доноров. Как известно, уровень плазминогена в крови повышается в результате компенсаторной реакции системы гемостаза при высоком риске тромбообразования. У пациентов после САВГ, напротив, концентрация плазминогена в крови динамично повышалась в течение 5 сут наблюдения с последующей тенденцией к снижению (табл. 2). Изменение концентрации плазминогена у пациентов после ОРСАВ может быть обусловлено его потреблением в результате повышенного фибринолиза.

Величина АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов с 1-х дней наблюдения снижалась (особенно у пациентов I группы), кроме пациентов группы II-Б (снижалась только с 3-х сут наблюдения), что, вероятно, обусловлено отсутствием ИК, меньшей травматизацией тромбоцитов и сохранением их высокой функциональной активности. Учитывая важнейшую роль агрегационной способности тромбоцитов в процессе тромбообразования, выявленные изменения указывали на вероятность высокого риска тромботических осложнений в течение 3-х сут после АКШ ОСАВ (табл. 2).

На 1 сут после операции ОРСАВ результаты ТЭГ указывали на повышенную функциональную активность тромбоцитов: укорочение времени R, K и увеличение угла α и величины МА, что в целом свидетельствовало о высоком риске тромбообразования. Указанные изменения были более выражены у пациентов группы II-Б (табл. 3).

Изменения ТЭГ могут быть вызваны увеличением концентрации в плазме крови продуктов деградации фибриногена, образующихся в ходе его разрушения под действием активированных компонентов фибринолиза. В аналогичный период исследования у пациентов, оперированных по методике CABG, основные показатели ТЭГ находились в пределах нормы, либо указывали на проявления гипокоагуляции. В дальнейшем у этих пациентов отмечалось динамичное нарастание величины угла α , отображающего скорость роста фибриновой сети и её структурообразование (табл. 3).

Таблица 3.

**Показатели тромбоэластограммы у больных ИБС
после операции АКШ, $M \pm \delta$**

Показатели	Исследуемые группы	До АКШ	Сроки после АКШ, сут			
			1	3	5	10
R, мин	I	14,1 $\pm$ 2,3	18,6 $\pm$ 4,5	15,8 $\pm$ 3,1	12,5 $\pm$ 4,2	12,6 $\pm$ 3,1
	II-A	13,6 $\pm$ 3,9	9,2 $\pm$ 2,4	11,4 $\pm$ 6,5	11,7 $\pm$ 4,3	12,9 $\pm$ 3,7
	II-B	13,0 $\pm$ 3,0	8,0 $\pm$ 2,1	10,6 $\pm$ 5,4	11,0 $\pm$ 4,8	13,4 $\pm$ 3,9
K, мин	I	5,6 $\pm$ 1,3	7,3 $\pm$ 2,2	5,2 $\pm$ 1,4	4,8 $\pm$ 0,9	5,1 $\pm$ 1,5
	II-A	5,1 $\pm$ 2,1	3,1 $\pm$ 1,6	3,6 $\pm$ 2,1	5,1 $\pm$ 2,7	5,2 $\pm$ 1,9
	II-B	4,5 $\pm$ 1,7	3,4 $\pm$ 1,1	3,7 $\pm$ 1,9	4,5 $\pm$ 1,9	5,3 $\pm$ 2,0
α , град	I	33,5 $\pm$ 5,3	31,4 $\pm$ 7,6	35,6 $\pm$ 5,2	43,3 $\pm$ 6,9	51,8 $\pm$ 6,8**
	II-A	31,6 $\pm$ 4,8	52,2 $\pm$ 4,3**	49,8 $\pm$ 10,7	45,1 $\pm$ 7,6	43,4 $\pm$ 6,1
	II-B	33,8 $\pm$ 5,1	57,5 $\pm$ 4,9**	52,5 $\pm$ 9,3	48,1 $\pm$ 8,1	47,4 $\pm$ 7,5
МА, мм	I	52,7 $\pm$ 3,6	42,1 $\pm$ 5,4	54,2 $\pm$ 5,6	51,5 $\pm$ 6,1	55,4 $\pm$ 4,3
	II-A	50,4 $\pm$ 6,1	64,3 $\pm$ 4,6*	56,8 $\pm$ 8,6	56,1 $\pm$ 8,5	54,9 $\pm$ 7,3
	II-B	53,9 $\pm$ 7,3	69,9 $\pm$ 5,2*	65,1 $\pm$ 7,7	62,6 $\pm$ 5,8	59,9 $\pm$ 5,9

Примечания: значения параметров коагулограммы у здоровых доноров: R – 18,0 $\pm$ 9,0 сек., K – 5,5 $\pm$ 3,5 сек., α – 40,0 $\pm$ 18,0 град., МА – 54,0 $\pm$ 10,0 мм. I / II-A/ II-B – группы пациентов после АКШ, выполненного в условиях ИК / на работающем сердце, с эффектом аспирина / на работающем сердце, без эффекта аспирина.

Проведение теста «Platelet Mapping AA» показало, что в течение первых 3 сут после CABG, высокая антиагрегантная активность аспирина была зарегистрирована у 100% пациентов, в то время, как в группе пациентов OPCAB – в 45% случаев. Аспирин снижал выраженность

гиперкоагуляционного состояния у большинства больных в течение первых 3–5 сут после операции. Добавление клопидогрела в схему дезагрегантной терапии на 3 сут после операции позволило снизить степень агрегации тромбоцитов до предельно низкого (но безопасного) уровня, а также купировать гиперкоагуляционное состояние гемостаза, что к исходу периода наблюдения (10 сут после АКШ) проявилось существенным снижением концентрации фибриногена и D-димера в крови больных, повышением активности АТ-III и протеина С. В целом, значительный эффект дезагрегантной терапии (по показателю степени агрегации тромбоцитов) при монотерапии аспирином и его сочетанием с клопидогрелом был достигнут в 89% и 100% случаев. Кроме того, учитывая характер динамики показателя АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов у оперированных пациентов, в том числе, отсутствие значимых его изменений у пациентов I группы в течение 5–10 сут лечения, стабилизация его среднего значения на уровне 41–42% при отсутствии тромбгеморрагических осложнений, можно рассматривать как нижний предел снижения агрегационной способности тромбоцитов и критерий эффективности дезагрегантной терапии как в моноварианте, так и в сочетанном применении аспирина с клопидогрелом.

Таким образом, анализ полученных результатов выявил единую направленность изменений гемостазиологических показателей при разной степени их выраженности у больных ИБС после операции АКШ, выполненной по вариантам CABG или OPCAB. У большинства пациентов на фоне активного тромболитического процесса происходит активация системы гемостаза. Наибольшее повышение уровня в крови маркеров гиперкоагуляции (фибриноген, D-димер, агрегация тромбоцитов) при одновременном снижении активности естественных антикоагулянтов (АТ-III, протеин-С) происходили у пациентов на 1–5 сут

после АКШ на работающем сердце, особенно в случаях низкой эффективности монотерапии аспирином. Результаты исследования позволили утверждать о более существенной активации системы гемостаза у больных ИБС после операции реваскуляризации миокарда по варианту ОРСАВ. Возможно, это объясняется сохранением факторов свертывания крови при малом объеме оперативного вмешательства и интраоперационной кровопотери [Ballotta A. et al., 2007]. Отсутствие в течение первых 3 сут после операции существенной динамики гемостазиологических показателей, указывающих на высокую активность свертывающей системы крови (высокое содержание в крови фибриногена, D-димера на фоне низкого уровня плазминогена, низкой активности естественных антикоагулянтов, большая агрегационная способность тромбоцитов, данные ТЭГ) при лабораторном подтверждении низкой эффективности монотерапии аспирином (результаты теста ТЭГ «Platelet Mapping AA») обосновывает добавление в схему профилактической антитромботической терапии клопидогрела.

Прогностическими лабораторными признаками прогрессирования гиперкоагуляционного состояния и неэффективности антиагрегантной монотерапии аспирином в исследовании могут служить: исходно высокое содержание в крови фибриногена, стабильное снижение активности естественных антикоагулянтов (АТ-III, протеин С), концентрации в крови плазминогена в течение 3 сут после операции.

Выявленные особенности и закономерности свидетельствуют о необходимости постоянного мониторинга системы гемостаза в периоперационном периоде. Исследование крови пациентов с помощью ТЭГ и комплексом тест-систем, в частности «Platelet Mapping AA», позволяет обеспечить дифференцированный подход к назначению схемы дезагрегантной терапии.

ВЫВОДЫ

1. У больных ИБС с показаниями к проведению АКШ в 33%, 60% и 7% случаев соответственно выявлены признаки гипер-, нормо- и гипокоагуляции. Гиперкоагуляционное состояние у этих больных связано с повышением активности антикоагулянтных и тромболитических процессов, что проявляется увеличением в крови концентрации фибриногена, D-димера, плазминогена, повышением активности антитромбина-III, укорочением АЧТВ, ПТВ, укорочение периода R на ТЭГ.
2. У больных ИБС на 1 сутки после АКШ, выполненного в условиях ИК, на фоне традиционной антитромботической терапии, уменьшается количество тромбоцитов и степень их АДФ индуцированной агрегационной способности. В группе же пациентов, оперированных на работающем сердце, в 55% случаев, величина данного показателя оставалась повышенной до 3-х суток наблюдения, что вероятно обусловлено отсутствием ИК, меньшей травматизацией тромбоцитов и сохранением их высокой функциональной активности.
3. АКШ выполненное в условиях ИК или на работающем сердце у больных ИБС усиливает гиперфибриногеномию в течение 10 суток после операции и является характерным признаком дисбаланса в системе гемостаза в послеоперационном периоде.
4. После АКШ, выполненного в условиях ИК, в течение 1-х суток у пациентов выявляются признаки гипокоагуляции (уменьшение угла α и величины МА (максимальной амплитуды) на ТЭГ) на фоне снижения активности естественных антикоагулянтов (антитромбина-III – на 22,2%, протеина С – на 29,0%) и повышения интенсивности фибринолиза (повышение концентрации плазминогена в крови на 8,3%). После АКШ, выполненного на работающем сердце, в течение 1-х суток у пациентов выявляются признаки гиперкоагуляции (увеличение угла α и

величины МА на ТЭГ) на фоне снижения активности естественных антикоагулянтов (антитромбина-III – на 24,6– 31%, протеина С – на 23,2–45% в течение первых 5–10 суток, наибольшие изменения регистрируются в течение 1–3 суток после операции) и уменьшения интенсивности фибринолиза (снижение концентрации плазминогена в крови на 18,7–22,9% в течение первых 3 суток после операции).

5. Выполнение тромбоэластографии с картированием тромбоцитов («Platelet Mapping AA») позволяет определить эффективность аспирина и обосновать дифференцированное назначение клопидогрела в качестве дополнительного компонента антиагрегантной терапии. В течение первых 3 суток после АКШ, выполненного в условиях ИК, антиагрегантная терапия аспирином была эффективна у 100% пациентов и в 45% случаев – у пациентов, оперированных на работающем сердце. Двойная антиагрегантная терапия после АКШ у больных ИБС снижает степень АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов до 41%, что сопровождается снижением в крови концентрации фибриногена и D-димера, повышением активности антитромбина III, протеина С, концентрации плазминогена.

6. Прогностическими факторами дисбаланса в системе гемостаза, свидетельствующие о его сдвиге в сторону гиперкоагуляции и неэффективности антитромботической терапии при операциях коронарного шунтирования являются следующие лабораторные признаки: исходно высокое содержание в крови фибриногена, стабильное снижение в течение 3 сут после операции активности антитромбина III, протеина С, концентрации в крови плазминогена, увеличение угла α и величины МА на ТЭГ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки состояния системы гемостаза у больных ИБС до и после операции АКШ, выполненной в условиях ИК или на работающем сердце, целесообразно проведение комплексного исследования гемостазиологических показателей: концентрации фибриногена в крови, агрегации тромбоцитов, активности естественных коагулянтов (АТ-III, протеин С), фибринолитической активности крови (концентрация в крови плазминогена, D-димера).

2. Для профилактики дисфункции шунтов у больных ИБС после АКШ в ходе планирования оперативного лечения и ведения послеоперационного периода целесообразно придерживаться следующей тактики:

- всем пациентам, независимо от варианта проведения АКШ, при отсутствии геморрагического синдрома на 1 сут после операции назначать аспирин внутрь 300 мг один раз в день (постоянно);

- в случаях выявления прогностических признаков развития гиперкоагуляционного состояния и неэффективности антитромботической терапии в послеоперационном периоде при АКШ на работающем сердце рекомендуется назначение комбинированной антитромботической терапии. При выявлении стабильного снижения в течение 3 сут после операции активности АТ-III, протеина С, концентрации в крови плазминогена, увеличение угла α и величины МА на ТЭГ так же планировать в послеоперационном периоде назначение комбинированной антитромботической терапии.

- решение о дополнительном назначении клопидогрела (на 3 сут после АКШ) следует принимать с учетом результатов теста ТЭГ («Platelet Mapping AA»), проведенного на 3 сут после АКШ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Голухова Е.З. Эффективность традиционной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС в раннем послеоперационном периоде после коронарного шунтирования на работающем сердце / Н.Н. Самсонова, Л.Г. Климович, Н.Л. Пак // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2008. – Том 9, № 6. – 283 с.
2. Голухова Е.З. Индивидуализация антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС в раннем послеоперационном периоде после коронарного шунтирования на работающем сердце / В.Ю. Мерзляков, Н.Н. Самсонова, Л.Г. Климович, Н.Л. Пак, К.В. Шумков, М.А. Лукашкин // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2009. – Том 10, № 3. – 170 с.
3. Голухова Е.З. Комплексная оценка состояния системы гемостаза у пациентов с ИБС в раннем послеоперационном периоде после коронарного шунтирования на работающем сердце / Н.Н. Самсонова, Л.Г. Климович, Н.Л. Пак // Сборник тезисов IV Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» – М., 2009. – 122 с.
4. Голухова Е.З. Оценка динамики показателей гемостаза при различных вариантах антитромботической терапии у больных мультифокальным атеросклерозом после реваскуляризации миокарда на работающем сердце / В.Ю. Мерзляков, Н.Н. Самсонова, Л.Г. Климович, Н.Л. Пак, К.В. Шумков, М.А. Лукашкин // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2009. – Том 10, № 6. – 303 с.

5. Голухова Е.З. Сравнительный анализ методов оценки адекватности дезагрегантной терапии после реваскуляризации миокарда / М.Ч. Кубова, М.Н. Рябинина, Н.Л. Пак // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2011. – Том 12, № 6. – 202 с.
6. Шумков К.В. Аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце: сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов и послеоперационных осложнений (нарушение ритма сердца, когнитивные и неврологические расстройства, реологические особенности и состояние системы гемостаза) / Н.П. Лефтерова, Н.Л. Пак., Т.Т. Какучая, Ю.Ю. Смирнова, А.Г. Полунина, В.М. Воеводина, В.Ю. Мерзляков, Е.З. Голухова, Л.А. Бокерия // Креативная кардиология. – 2009. – № 1. – С. 28–50.
7. Голухова Е.З. Нейропротекция в кардиохирургии: методы первичной профилактики микроэмболии как основного фактора развития ишемического повреждения головного мозга / Н.П. Лефтерова, А.Г. Полунина, А.В. Бегачев, С.В. Журавлева, Н.Л. Пак // Креативная кардиология. – 2009. – № 2. – С. 54–60.
8. Бокерия Л.А. Непосредственные результаты хирургического и эндоваскулярного лечения больных ишемической болезнью сердца: периоперационные осложнения, факторы риска, прогноз / Е.З. Голухова, Б.Г. Алекян, К.В. Шумков, Т.Т. Какучая, А.Т. Медресо́ва, Н.Л. Пак, Ю.Ю. Смирнова // Креативная кардиология. – 2011. – № 1. – С. 41–60.
9. Голухова Е.З. Состояние системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца на госпитальном этапе, после операции реваскуляризации миокарда, выполненной в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце / В.Ю. Мерзляков, Н.Н. Самсонова, Л.Г. Климович, Н.Л. Пак // Креативная кардиология. – 2011. – № 2. – С. 60–71.

Список сокращений

АКШ	аортокоронарное шунтирование
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
АТ-III	антитромбин-III
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИК	искусственное кровообращение
МА	максимальная амплитуда
ПВ	протромбиновое время
ТЭГ	тромбоэластография
CRP	С-реактивный белок
TNF- α	фактор некроза опухоли альфа
IL	интерлейкин
OPCAB	off-Pump Coronary Artery Bypass
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting (on-pump)