

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026 год

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Рыбка Михаил Михайлович

Официальные оппоненты:

Аксельрод Борис Альбертович – доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий отделением анестезиологии-реанимации II (кардиоанестезиологии и реанимация) НКЦ №1 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»;

Галстян Геннадий Мартинович – доктор медицинских наук, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита диссертации состоится 20 ноября 2026 года в 15-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.038.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135, конференц-зал №2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России и на сайтах www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан «16» октября 2026 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В современной кардиохирургии увеличивается доля пациентов с сочетанной патологией (клапанные пороки и ишемическая болезнь сердца), что требует тщательной предоперационной подготовки из-за высокого риска осложнений. Их спектр широк — от кровотечений и инсультов до полиорганной недостаточности, которая является основной причиной летальности. Иногда, несмотря на полноценное предоперационное обследование, осложнения возникают из-за трудно прогнозируемых «парадоксальных» тромбозов.

Для оценки гемостаза перед кардиохирургическими операциями традиционно применяется стандартный набор тестов: клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов, исследование их агрегации и стандартные клоттинговые тесты (АЧТВ, ПВ, фибриноген).

В кардиохирургии базовым антикоагулянтом служит гепарин. Его действие основано на связывании с естественными антикоагулянтами (антитромбин III, протеины C и S), синтезируемыми в печени и эндотелии сосудов.

При митральных пороках гемодинамические нарушения приводят к венозному застою в печени. Это влечет за собой снижение ее синтетической способности, в том числе снижению продукции естественных антикоагулянтов.

У пациентов с атеросклерозом активность естественных антикоагулянтов также снижена из-за дегенеративных изменений в сосудистом эндотелии, который также является местом их синтеза.

При операциях с искусственным кровообращением наблюдается снижение активности антитромбина III. Это связано с истощением противосвертывающей системы из-за активации гемостаза при контакте

крови с искусственными поверхностями, тканевой травмой, гемодиллюцией и реинфузией активированных факторов свертывания.

Интраоперационная гепаринорезистентность при ИК часто связана с предшествующей пролонгированной гепаринотерапией. Её механизм заключается в истощении запасов АТ III, который не успевает восстановиться к операции, что еще сильнее снижает антикоагулянтный потенциал. Планирование сочетанной операции (коррекция митрального порока и АКШ) у пациентов сопряжено с высоким риском нарушений гемостаза. Исходный дефицит антикоагулянтов (АТ III, протеины С, S) усугубляется масштабом вмешательства, ИК и кровопотерей, что диктует необходимость этапного мониторинга их активности на протяжении всего периоперационного периода.

Цель исследования

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

Задачи исследования:

1. Изучить плазменную активность антитромбина III, протеина С, и протеина S, у пациентов с ИБС и патологией клапанного аппарата сердца и сопоставить ее с аналогичными показателями у здоровых доноров.
2. Изучить динамику активности естественных антикоагулянтов у пациентов с ИБС 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

1. Впервые в России на большом клиническом материале изучены изменения в активности противосвертывающей системы (АТ III, протеина С, протеина S) у кардиохирургических пациентов.
2. Впервые в России в проспективном исследовании, посвященном изучению состояния противосвертывающей системы крови у пациентов, которым выполнялась коррекция пороков клапанов сердца и аортокоронарное шунтирование, как в изолированных, так и в сочетанных вариантах.
3. Впервые в России на большом клиническом материале определены критерии групп риска с высокой вероятностью возникновения тромбоза после коррекции порока митрального клапана в сочетании с АКШ в федеральном центре.
4. Впервые был выполнен анализ эффективности и безопасности использования препаратной коррекции при выраженном снижении показателя АТIII у пациентов с сочетанной патологией митрального клапана и атеросклерозом коронарных артерий.
5. Впервые в России изучена динамика протеина С и S у различных категорий кардиохирургических пациентов и показана отсутствие снижения активности до потенциально тромбогенных значений.

Практическая значимость

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

Основные положения, выносимые на 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 уровня естественных антикоагулянтов (АТ III, Prot C, Prot 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.

Реализация результатов работы

Основные научные положения, результаты работы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации внедрены в повседневную клиническую практику отделения анестезиологии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России. Выполнение исследования входит в рамки целевой комплексной программы «Совершенствование подходов к анестезиологическому обеспечению операций на сердце и магистральных сосудах с целью снижения риска возникновения осложнений и повышения качества оказываемой помощи» № госрегистрации 121091700060-5 разрабатываемой в ФБГУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, все в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура работы

Диссертация написана и оформлена в виде рукописи в соответствии с национальным государственным стандартом РФ ГОСТ Р 7.0.11-2012 года и включает введение, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа изложена на 115 страницах, иллюстрирована 15 таблицами и 25 рисунками. Библиографический список включает 178 ссылок, из них 30 отечественных и 148 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проспективное, одноцентровое, когортное. В него было включено 30 доноров крови и 168 больных, оперированных с 2015 по 2020 гг. в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». 30 пациентам провели коррекцию порока митрального клапана (ПМК), 30 пациентам выполнили (АКШ), 30 пациентов оперировали по поводу порока аортального клапана и ишемической болезни сердца (ПАК-АКШ), 78 пациентам выполнили сочетанную операцию по поводу порока митрального клапана и ишемической болезни сердца (ПМК-АКШ). 35ти пациентам из последней группы ввиду критического снижения АТ III, вводился препарат «Антитромбин III».

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

Критерии исключения: возраст до 18 лет; онкологические и системные заболевания; инфекционный эндокардит; заболевания печени; интраоперационная кровопотеря более 1000 мл; инфекционный эндокардит клапанов сердца; повторные операции на сердце.

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 параметров входили: уровень гемоглобина, АЧТВ, МНО, фибриногена, D-димера, активность АТ III, Prot S, Prot C, количество тромбоцитов. Измерение анализов 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. Исследование коагулограммы проведено в бедной тромбоцитами плазме крови на автоматическом коагулометре ACL TOP 700, Werfen (США). Клинический анализ крови сделан в цельной крови, стабилизированной К2ЭДТА, с помощью системы Cell-Dyn Ruby, Abbott (США).

Гематологическое исследование и оценка времен 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 №4 от 08.11.2016г.

В первую группу (АКШ) было включено $n = 30$ (21 мужчин; 9 женщин) пациентов. Средний возраст 61 ± 6 год. Все пациенты имели IIa степень недостаточность кровообращения (НК) по Стражеско-Василенко. По

функциональному классу (ФК) сердечной недостаточности (НУНА) наблюдалось следующее распределение: ФК II (n=6), ФК III (n=24).

Основной этап операции выполнялся в условиях параллельной перфузии. Время ИК составило 103 (78; 118) мин. 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) пациентов 61 (55; 67) года. По степени НК (Стражеско-Василенко) пациенты имели: НК II А (n=15), НК III Б (n=12), НК III (n=3). По ФК наблюдалось следующее распределение: ФК II (n=4), ФК III (n=19), ФК IV (n=7).

Пациентам были выполнены оперативные вмешательства: 5 пациентам выполнили изолированное протезирование митрального клапана (ПМК); 10 пациентам выполнили пластику митрального клапана (ПлМК) с пластикой трикуспидального клапана (ПлТК); ПМК с ПлТК выполнили 15 пациентам. 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).

В третью группу (ПМК+АКШ) вошло n = 78 (56 мужчин; 22 женщин) пациентов. Возраст – 63 (53; 71) года. По степени НК пациенты имели: НК II А (n=47), НК IIБ (n=27), НК III (n=4). По ФК: ФК II (n=9), ФК III (n=50), ФК IV (n=19). Длительность ИК составила 205 (171; 239) мин., при времени пережатия аорты – 169 (148; 189) мин. Выполненные в группе оперативные вмешательства: АКШ (1-3 шунта) + ПМК (n = 10); АКШ (1-3 шунта) + ПМК, ПлТК (n = 48); АКШ (1-3 шунта) + ПМК, ПАК, ПлТК (n = 20). Летальность -5,1% (n=4).

В четвертую группу (ПАК + АКШ) было включено n = 30 (15 мужчин; 15 женщин) пациентов. Возраст – 66 (59; 74) года. По степени НК (Стражеско-Василенко) 23 пациента имели НК II А, 7 пациентов - НК IIБ. По ФК наблюдалось следующее распределение: ФК II 1 пацеинт, ФК III – 14

пациентов, ФК IV – 15 пациентов. Длительность ИК составила – 169 (148; 189) минут, при времени пережатия аорты – 111 (86; 143) минут. Индекс массы тела пациентов в группах исследования составил: 1 группа (АКШ) – $29,4 \pm 4,4$; 2 группа (ПМК) - $27,4 \pm 4,5$, 3 группа (ПМК +АКШ) - $26,9 \pm 4,0$, 4 группа (ПАК+АКШ) - $29,2 \pm 4,1$.

Во всех группах исследования основной сопутствующей патологией являлись: артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа, ХОБЛ, хронический пиелонефрит, гастрит.

Средний объём кровопотери составил: в 1ой (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 в группах составила – 650 - 900 мл.

Пациентам третьей группы (ПМК+АКШ) периоперационно проводилось измерение плазменной активности естественных антикоагулянтов на 4х этапах: до кожного разреза; после нейтрализации гепарина протаминам; на 1ые сутки в ОРИТ (до планового введения антикоагулянтов); на 1ые сутки после перевода пациента в клиническое отделение (до планового профилактического введения антикоагулянтов).

Ключевым измерением в данном исследовании являлось, измерение на 2ом этапе. 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. 1). Для коррекции дефицита АТ вводили препарат Антитромбин-III (Бакстер АГ, Австрия).

$$\text{Необходимая доза [МЕ]} = \text{Масса тела [кг.]} \times \left(\text{целевой уровень АТIII} - \text{исходный уровень АТIII} \right) \times 0,5$$

Рис. 1 Формула расчета, необходимой для введения, дозы антитромбина III.

Статистический анализ полученных данных

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. В случае попарного сравнения, для определения нового уровня значимости, применяли поправку Бонферрони, в соответствии с которой новое значение p рассчитывалось при попарном сравнении рассчитывалось как $0,05 / \text{число сравнений}$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При межгрупповом анализе (таб.1) уровень гемоглобина (Hb) в исследуемых группах находился в пределах нормальных значений. Количество тромбоцитов (Plt) 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 лабораторных показателей в исследуемых группах с группой здоровых доноров все естественные антикоагулянты были ниже.

Таблица 1. Показатели клинико-лабораторных данных на 1ом этапе.

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
Hb (г/л)	120-160	137 (130; 145)	132 (128; 140)	132 (121; 141)	126 (113;137)	119 (111;128)
Plt (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)
ProtC (%)	82-112	109 (103; 121)	106 (90; 132)	96 (83; 115)	94 (83; 107)	113 (95; 117)
ProtS (%)	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)

На втором этапе исследования при межгрупповом анализе (таб.2) 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 2. Показатели клинико-лабораторных данных на 2ом этапе.

Показатель	Норма:	1ая группа (АКШ) n=30	2ая группа (ПМК) n=30	3ая группа (ПМК+АКШ) n=78	4ая группа (ПАК+АКШ) n=30
Нб (г/л)	120-160	103 (94; 109)	109 (100; 115)	93 (85; 107)	94 (84; 101)
Plt (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)

На третьем этапе (таб.3) 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

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

Таблица 3. Показатели клинико-лабораторных данных на 3ем этапе.

Показатель	норма	1ая группа (АКШ) n=30	2ая группа (ПМК) n=30	3ая группа (ПМК+АКШ) n=78	4ая группа (ПАК+АКШ) n=30
Hb (г/л)	120-160	105 (96; 121)	115 (102; 127)	105 (90; 114)	100 (95; 109)
Plt (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;1,3)	1,36 (1,24;1,6)	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 (таб. 4), 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 четвёртого этапа.

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

Таблица 4. Показатели клинико-лабораторных данных на 4ом этапе.

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 C (%)	72 (62; 80)	110 (80; 116)
Prot S (%)	76 (67; 81)	80 (53; 97)
D-димер (нг/мл)	333 (240; 367)	350 (275; 390)

В группе 1 (АКШ) при внутригрупповом анализе уровень гемоглобина снижался на 2ом и на 3ем этапе исследования. Аналогичным образом количество тромбоцитов снижалось на 2ом этапе, но имела тенденция к повышению на 3ем этапе. АЧТВ и МНО значимо не менялись. Уровень фибриногена снижался на 2ом этапе, и повышался на 3ем, не достигая исходных значений. Плазменная активность АТ III снижалась на 2ом этапе исследования, и превышала исходные значения к 3му этапу. Активность Prot C и Prot S снижалась на 2ом этапе, однако, к 3ему этапу активность Prot C практически достигла исходных значений, тогда как активность Prot S существенно не поменялась на 3ем этапе. Уровень D-димера увеличился на 2ом этапе, оставаясь выше исходных значений и на 3ем этапе.

Таблица 5. Клинико-лабораторные данные 1ой группы (n=30).

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)

В группе 2 (ПМК) при внутригрупповом (таб.6) анализе уровень гемоглобина и количество тромбоцитов снижались на 2ом этапе исследования и имели тенденцию к повышению на 3ем этапе. АЧТВ значимо не менялось на этапах исследования. МНО достигала максимума на 2ом этапе и снижалось к 3му, оставаясь выше исходных значений. Уровень фибриногена снижался на 2ом этапе исследования, и возвращался к исходным значениям на 3ем этапе. Плазменная активность АТ III и Prot C снижалась на 2ом этапе исследования, и имела тенденцию к повышению на 3ем этапе. А вот активность Prot S продолжала снижаться на протяжении трех этапов. Уровень D-димера увеличился на 2ом этапе исследования, оставаясь выше исходных значений и на 3ем этапе.

Таблица 6. Клинико-лабораторные данные 2ой группы (n=30)

Показатель	Этап 1	Этап 2	Этап 3
Гемоглобин (г/л)	132 (121; 141)	109 (100; 115)	115 (102; 127)
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	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)

В группе 3 (ПМК+АКШ) при внутригрупповом анализе (таб. 7) уровень гемоглобина снижался на 2ом этапе исследования, и имел тенденцию к повышению на 3ем этапе, без дальнейшего роста на 4ом этапе. Количество тромбоцитов снижалось на 2ом этапе, с дальнейшим ростом на 3ем и 4ом этапах. АЧТВ значимо не менялось на этапах исследования. МНО достигала

максимума на 2ом этапе, оставаясь на 3ем и 4ом этапах выше исходных значений. Уровень фибриногена снижался на 2ом этапе исследования, и имел тенденцию к увеличению на 3ем и 4ом этапах. Плазменная активность АТ III была минимальной на 2ом этапе исследования, возвращаясь к исходным значениям на 4ом этапе. активность Prot C снижалась на 2ом этапе исследования, и не возрастала на 3ем и 4ом этапах. А вот активность Prot S продолжала снижаться на протяжении 3ех этапов, и начинала возрастать только на 4ом этапе. Уровень D-димера был максимальным на 2ом этапе исследования, оставаясь выше исходных значений и на 3ем и 4ом этапах.

Таблица 7. Клинико-лабораторные данные 3ей группы (n=78)

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)

В группе 4 (ПАК+АКШ) при внутригрупповом анализе (таб. 8) уровень гемоглобина снижался на 2ом этапе исследования, и имел тенденцию к повышению на 3ем этапе. Уровень тромбоцитов снизился на 2ом этапе и достигал исходных значений к 3му этапу. По ряду причин не удалось определить уровень гемоглобина и тромбоцитов на 4том этапе исследования в данной группе пациентов. АЧТВ значимо не менялось на этапах исследования. МНО достигала максимума на 2ом этапе, оставаясь на 3ем и 4том этапах выше исходных значений. Уровень фибриногена снижался на

2ом этапе исследования, и имел тенденцию к увеличению на 3ем и 4ом этапах. Плазменная активность АТ III и Prot С была минимальной на 2ом этапе исследования, возвращаясь к исходным значениям на 4ом этапе. А вот активность Prot S снижаясь на 2ом этапе не достигла исходного уровня к 4му этапу. Уровень D-димера был максимальным на 2ом этапе исследования, оставаясь выше исходных значений на 3ем и 4ом этапах.

Таблица 8. Клинико-лабораторные данные 4ой группы (n=30)

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 С (%)	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)

При межгрупповом сравнении плазменная активность АТ III не отличалась на всех этапах исследования. Исходная плазменная активность Prot С в группе ПМК+АКШ 97% против 107% в группе ПАК+АКШ ($p=0,043$); на 2 этапе 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 2ом и 4 этапах не обнаружено статистически значимой разницы.

В таблице 9 представлены 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 2ом этапе исследования в подгруппе, которой «вводился АТ», активность АТ III составила 52% против 61% в подгруппе «не вводился АТ» ($p=0,001$). Очевидно, что препаратная коррекция оказалась успешной, так как на 3ем и 4ом этапах статистически значимой разницы между подгруппами не получено. Активность Prot C значимо не отличалась на 1ом и 2ом этапах исследования, но на 3ем этапе в подгруппе «Вводился АТ» составила 69% против 85% в подгруппе «Не вводился АТ» ($p=0,002$). На 4ом этапе также не было получено статистически значимой разницы. Не было получено значимых различий в активности Prot S первом этапе исследования. На 2ом этапе активность Prot S в подгруппе «Вводился АТ» составила 61% против 63% в подгруппе «Не вводился АТ» ($p=0,01$); на 3ем этапе активность в подгруппе «Вводился АТ» также была значимо ниже 64% против 72% в подгруппе «Не вводился АТ» ($p=0,001$); на 4ом 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 3ем и 4ом этапах между подгруппами не получено статистически значимой разницы.

Таблица 9. 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
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).			

При анализе зависимости плазменной активности АТ III от времени ИК и пережатия аорты 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) и в третьей группе (ПМК+АКШ) была получена значимая отрицательная корреляция между продолжительностью ИК, пережатием аорты и уровнем АТ III. 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 временем пережатия аорты и уровнем АТ III ($r=-0,059$, $p=0,805$).

Была проведена оценка потенциальных факторов риска снижения плазменной активности АТ III менее 60% в общей когорте пациентов, оперируемых в условиях ИК, результаты представлены. 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).

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. Так в группе пациентов, которым вводился препарат «антитромбин III» объем кровопотери составил 500 (480;800) мл против 450 (300;700) мл в группе пациентов, которым не производилась препаратная коррекция ($p=0,368$).

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с кардиальной патологией имеют активность системы естественных антикоагулянтов в пределах референсных значений, однако, отличаются от группы здоровых доноров (АТIII – 107%, протеин С – 109%, протеин S – 100%). Степень изменения активности естественных антикоагулянтов максимально выражена у пациентов с ИБС в сочетании с патологией клапанного аппарата сердца.
2. Плазменная активность антитромбина III, сниженная изначально, снижается во время проведения ИК, достигая минимальных значений на 2ом этапе (после окончания ИК и нейтрализации гепарина протамином). Затем происходит ее частичное восстановление. Активность протеина С, протеина S также снижается на 2ом этапе, частично восстанавливается к 3ему 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 ИК 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 44,8% пациентов с сочетанием ИБС и патологией митрального клапана демонстрируют снижение уровня активности АТ III ниже 60%. Интраоперационное введение АТ III в расчётной дозировке способствует более раннему восстановлению активности и не приводит к увеличению интра- и послеоперационной кровопотери.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с сочетанием ИБС и патологией митрального клапана требуют определения уровня активности антитромбина III до операции. Увеличение времени ИК свыше 166 и времени пережатия аорты свыше 92 минут у данной категории пациентов являются основанием для повторного интраоперационного определения уровня активности АТ III.
2. Отсутствие гепаринорезистентности не должно являться основанием для отказа измерения уровня плазменной активности антитромбина III.
3. В случае падения уровня АТ III ниже норм (ниже 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рыбка М.М., Рогальская Е.А., Мещанов Б.В. Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Хинчагов Д.Я., Чегрина Л.В., Есаян Е.О. Периоперационная динамика активности антитромбина у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с патологией митрального клапана. «Клиническая физиология кровообращения», 2017, Т.14, № 2, с. 91-95.
2. Рыбка М.М., Рогальская Е.А., Мещанов Б.В. Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Хинчагов Д.Я., Чегрина Л.В., Есаян Е.О. Оценка уровня естественных антикоагулянтов у пациентов с ИБС в сочетании с патологией

митрального клапана в периоперационном периоде. «Анестезиология и реаниматология», 2017.

3. Рыбка М.М., Рогальская Е.А., Мещанов Б.В. Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Чегрина Л.В., Есаян Е.О., Сердюк Г.С. Значение исследования естественных антикоагулянтов в периоперационном периоде для профилактики тромботических осложнений у кардиохирургических пациентов с сочетанной патологией. Медицинский алфавит. 2018г. Т. 2. № 18 (355). С. 61.

4. Рыбка М.М., Рогальская Е.А., Мещанов Б.В. Лагутина О.В., Мумладзе К.В. Коррекция дефицита антитромбина в периоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020. № 3. С. 39-46.

5. Рыбка М.М., Рогальская Е.А., Мещанов Б.В. Лагутина О.В., Мумладзе К.В., Есаян Г.С., Самсонова Н.Н. Оценка уровня естественных антикоагулянтов в алгоритмах диагностики состояния системы гемостаза у пациентов кардиохирургического профиля. Клиническая физиология кровообращения. 2021. Т. 18. № 3. С. 231-240.

6. Юдин Г.В., Рыбка М.М., Мещанов Б.В., Айдашев Ю.Ю., Хинчагов Д.Я., Гончаров А.А. Центральная гемодинамика, потребление кислорода и оксигенирующая функция легких при рестриктивной и либеральной периоперационной инфузии у больных с приобретенными пороками сердца. Клиническая физиология кровообращения. 2021. Т. 18. № 1. С. 60-72.

7. Юдин Г.В., Рыбка М.М., Мещанов Б.В., Айдашев Ю.Ю., Хинчагов Д.Я., Гончаров А.А., Дибин Д.А. Сравнительный анализ клинического течения интраоперационного и раннего послеоперационного периодов у больных с приобретенными пороками сердца в зависимости от качественного и количественного состава периоперационной инфузионной терапии. Клиническая физиология кровообращения. 2021. Т. 18. № 4. С. 291-303.

8. Бабенко С.И., Титов Д.А., Мещанов Б.В., Шапавалов С.В. Непосредственные результаты протезирования аортального клапана у пациентов старше 80 лет при критическом дегенеративном стенозе. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2025. – Т. 67. № 2. – С. 159-166.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ III – антитромбин III

Prot C – протеин C

Prot S – протеин S

ППС – приобретенные пороки сердца

ИБС – ишемическая болезнь сердца

АКШ – аортокоронарное шунтирование

ПАК – протезирование аортального клапана

ПМК – протезирование митрального клапана

АКШ-ПМК – аортокоронарное шунтирование в сочетании с протезирование митрального клапана

АШК-ПАК – аортокоронарное шунтирование в сочетании с протезирование аортального клапана