

64. Thadani, U. Medical therapy of stable angina pectoris / U. Thadani // *Cardiol. Clin.* – 1991. – Vol. 9. – P. 73–87.
65. Urano, H. Enhanced external conterpulsation improves exercise tolerance, educed exercise – induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease / H. Urano, H. Ikeda, T. Hirai et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37, № 1. – P. 93–99.
66. Von Armin, T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up / T. Von Armin // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28, № 1. – P. 20–24.
67. Yang, E. H. Current and future treatment strategies for refractory angina / E. H. Yang, G. W. Barsness, B. J. Gersh et al. // *Mayo Clinic. Proc.* – 2004. – Vol. 79, № 10. – P. 1284–1292.

Поступила 24.11.2011

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

УДК 616-005.1-08:616.12-005.4:616.127-089.168:616.12-089.8-78

Состояние системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца после операции реваскуляризации 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, М. Ч. Кубова*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева
(директор – академик РАН и РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Проведена оценка состояния системы гемостаза у 60 больных ишемической болезнью сердца, мужского пола, в возрасте от 39 лет до 71 года (в среднем $56,5 \pm 15,8$ года), подвергнутых операции аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (on-pump coronary artery bypass G) или на работающем сердце (off-pump coronary artery bypass), на фоне послеоперационной антиагрегантной терапии аспирином или в сочетании с клопидогрелом. Эффективность антиагрегантной терапии аспирином оценивали по результатам лабораторного теста «Platelet Mapping AA», выполненного на тромбоэластографе «TEG 5000».

Установлено, что оперативное лечение при обоих вариантах проведения аортокоронарного шунтирования вызывало активацию системы гемостаза (повышение в крови уровня фибриногена, Д-димера, агрегации тромбоцитов), снижение активности естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеин С) в течение первых 5 сут послеоперационного периода. У пациентов после операции, выполненной на работающем сердце, были зарегистрированы более выраженные признаки гиперкоагуляции, особенно в случаях низкой эффективности монотерапии аспирином. Лабораторное подтверждение низкой эффективности монотерапии аспирином и отсутствие в течение первых 3 сут после операции динамики показателей гемостаза, указывающих на высокую активность свертывающей системы крови, делает необходимым добавление в схему профилактической антитромботической терапии клопидогрела 75 мг ежедневно.

Ключевые слова: гемостаз, аортокоронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца, аспирин, клопидогрел, тромбоэластограф «TEG 5000», «Platelet Mapping AA».

The study was carried out in a group of 60 patients with ischemic heart disease 39 to 71 years old (mean age 56.5 years old), all patients were male. In our study, we investigated hemostatic profiles after heart surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) or without CPB (off-pump coronary artery bypass) in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). The purpose of this article is to evaluate the use of antithrombotics in cardiac surgery: monotherapy of aspirin or combination with clopidogrel. The efficacy of aspirin assessed by results of thromboelastography «TEG 5000» with use the laboratory test «Platelet Mapping AA».

* E-mail: pnl1981@mail.ru

Established, that surgical treatment in both cases of cardiovascular revascularizations caused postoperative activation of coagulation (hemostatic): increase levels of fibrinogen, D-dimer and aggregations of thrombocytes, and decline of natural anticoagulants (antithrombin III, a protein C) until 5th day after procedures. In the off-pump group patients demonstrated more expressed activity of hypercoagulation, than in the CPB group during the 3 days, although all of patients received aspirin daily. Therefore, we added clopidogrel 75 mg daily for prophylactic antithrombotic therapy.

Key words: haemostasis, coronary artery bypass grafting, ischemic heart disease, aspirin, clopidogrel, thromboelastography «TEG 5000», «Platelet Mapping AA».

В настоящее время в ведении больных после хирургической реваскуляризации миокарда остается ряд нерешенных проблем, связанных с дисбалансом в системе гемостаза. Наряду с интраоперационной кровопотерей операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) так же, как и любое хирургическое вмешательство, сопровождаются изменениями со стороны реологии крови и гемокоагуляции. Даже при относительно благополучном клиническом состоянии у большинства пациентов при определенных условиях эти изменения приводят к тромбеморрагическим осложнениям и неблагоприятному течению послеоперационного периода [1, 5, 10].

В связи с этим успех операции АКШ во многом зависит от информированности хирурга о функциональном состоянии системы гемостаза больного, что позволяет провести своевременную профилактику тромбеморрагических осложнений в послеоперационном периоде [3, 4, 9, 12]. Вместе с тем подбор адекватной дозы и оптимального режима фармакологической коррекции нарушений в системе гемостаза после реваскуляризации миокарда в каждом конкретном случае представляет определенные сложности. Это связано как с неоднозначностью влияния различных вариантов выполнения АКШ (в условиях искусственного кровообращения (ИК) или на работающем сердце), так и с исходным состоянием больного и возможной резистентностью к традиционной терапии [3, 7].

Препаратом выбора для профилактики тромбеморрагических осложнений при АКШ считается ацетилсалициловая кислота (аспирин). Однако режим использования препарата, традиционно применяе-

мый для снижения агрегационных свойств крови, не всегда позволяет достичь желаемого клинического результата. В частности, неэффективность монотерапии аспирином может быть обусловлена иммунологической толерантностью к препарату [16]. В последнее время в кардиохирургическую практику внедряется препарат для купирования гемостазиологических нарушений – клопидогрел, клиническая эффективность которого изучается [11, 14].

Целью нашего исследования явилась оценка состояния системы гемостаза у больных ИБС после АКШ, выполненного в условиях ИК или на работающем сердце, на фоне антиагрегантной терапии аспирином и его сочетания с клопидогрелом в послеоперационном периоде.

Материал и методы

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

Под наблюдением находились 60 пациентов мужского пола в возрасте от 39 лет до 71 года, страдающих ИБС, которым была выполнена операция реваскуляризации миокарда путем 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.

Диагноз ИБС устанавливали на основании результатов клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования.

Инструментальная диагностика ИБС включала проведение стандартного набора исследований: регистрация ЭКГ в покое и во время пробы с физической нагрузкой, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ультразвуковая доплерография, селективная коронароангиография, рентгенографическое исследование грудной клетки, эзофагогастродуоденоскопия.

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, уровень гемоглобина крови менее 120 г/л, гематокрит менее 30%.

В зависимости от варианта выполнения АКШ пациенты были распределены на две группы. Первую группу составили 20 пациентов с АКШ, выполненным в условиях ИК, во вторую группу вошли 40 пациентов после АКШ, выполненным на работающем сердце.

Для профилактики тромбогеморрагических нарушений в ходе операции и в послеоперационном периоде пациенты получали антикоагулянтную терапию: под контролем активированного времени свертывания (АСТ) во время операции всем больным вводили гепарин через центральный катетер в дозе до 300 ЕД /кг. В период операции дополнительно болюсно вводили 5000 ЕД гепарина пациентам, оперированным в условиях ИК, при величине АСТ менее 400 с, и пациентам, оперированным по варианту ОРСАВ, при АСТ менее 300 с. Для профилактики кровотечения гепарин нейтрализовали также через центральный катетер протамина сульфатом из расчета 1 мг на 100 ЕД введенного гепарина. В послеоперационном периоде, через 5–10 мин после перевода из операционного блока в отделение реанимации и интенсивной терапии, больным 4 раза в сутки на протяжении первых 2 сут вводили под кожу нефракци-

онированный гепарин до 2500 ЕД, в период с 3-х по 7-е сут после операции 2 раза в сутки под кожу вводили низкомолекулярный гепарин в среднесуточной дозе 4000–6000 анти-Ха ЕД. Гепаринотерапию в послеоперационном периоде осуществляли под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Все пациенты через 1 сут после операции получали дезагрегантную терапию: аспирин (Aspirin Cardio 300, «Bayer», Германия, регистрационный № 015400/01) внутрь 300 мг 1 раз в сутки (постоянно).

Оценку эффективности антиагрегантной терапии аспирином проводили путем исследования крови в тесте тромбоэластографии (ТЭГ) «Platelet Mapping AA» с помощью анализатора «TEG 5000». В ходе исследования для оценки эффективности применения аспирина выполняли тесты с использованием фирменных реагентов – с каолином (1-й тест, представляющий классическую ТЭГ) и «Platelet Mapping AA» (2-й тест, с арахидоновой кислотой). Тромбоэластография с каолином дает информацию о максимальном свертывающем потенциале крови как результате совместной работы тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза. При осуществлении 2-го теста ТЭГ к образцам крови помимо «активатора F» добавляли арахидоновую кислоту. Результат каждого теста выражали в процентах. Сравнивая результаты тестов ТЭГ, делали вывод о степени подавления агрегации тромбоцитов аспирином (через цикл трансформации арахидоновой кислоты в тромбоксан-А₂). Учитывая рекомендации фирмы-производителя анализатора «TEG 5000», антиагрегантную терапию аспирином считали эффективной, если степень подавления агрегации тромбоцитов аспирином превышала 50%.

По результатам теста ТЭГ «Platelet Mapping AA», выполненного на тромбоэластографе «TEG-5000» через 3 сут после АКШ с целью оценки эффективности те-

рапии аспирином, пациенты 2-й группы были распределены на две подгруппы: во 2А подгруппу (18 человек) вошли пациенты, отреагировавшие на антиагрегантную терапию аспирином (степень подавления агрегации тромбоцитов аспирином составляла более 50%), во 2Б (22 человека) – пациенты (со степенью подавления агрегации тромбоцитов аспирином менее 50%), которым потребовалось дополнительное назначение клопидогрела (Plavix, «Sanofi-aventis», Франция, регистрационный № П-015542/01) по 75 мг в сутки (постоянно). После проведения АКШ в условиях ИК (1-я 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 51,2–54,9%.

Для оценки эффективности антитромботической терапии выполняли комплекс лабораторных тестов по определению показателей гемореологии и гемостаза у больных ИБС до оперативного вмешательства, в 1, 3, 5 и 10-е сут послеоперационного периода.

Исследование реологических свойств крови, влияющих на ее вязкостные характеристики и возможность тромбообразования, проводили общепринятыми методами, при этом определяли содержание эритроцитов ($\times 10^{12}/л$), тромбоцитов ($\times 10^9/л$), гематокрит (Ht, %) и концентрацию гемоглобина (г/л).

Состояние системы гемостаза оценивали по количественным показателям в крови фибриногена (Fg), Д-димера, активности антитромбина III (АТ III, протеина С, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов; об интенсивности тромболизиса судили по концентрации в крови плазминогена. Комплексную оценку функциональной активности системы гемостаза проводили с помощью определения АЧТВ и протромбинового времени (ПТВ), а также тромбозластографии (ТЭГ).

Концентрацию Fg (г/л), Д-димера (нг/мл), плазминогена (%), активность АТ III (%), протеина С (%) в крови определяли с помощью прибора ACL-9000 и соответствующих наборов реактивов («Instrumentation Laboratory», USA).

АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов исследовали с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов – счетчика «230LA» (НПФ «БИОЛА», Россия) в плазме крови, полученной из локтевой вены. В ходе исследования в обогащенную методом центрифугирования гепаринизированной крови (15 мин на скорости 1000 об/мин) свежеприготовленную тромбоцитарную плазму добавляли АДФ (в конечной концентрации 5 мкмоль/л). Степень агрегации тромбоцитов рассчитывали по максимальному увеличению светопропускания после добавления АДФ, результат выражали в процентах.

Тромбозластографию проводили с помощью анализатора «TEG 5000» («Haemostore», США). В качестве исследуемого образца служила цельная кровь, полученная из локтевой вены [2, 15]. При расшифровке тромбозластограммы учитывали следующие основные параметры:

– R (с) – время от момента помещения исследуемого образца в анализатор до момента образования первых нитей фибрина;

– K (с) – время от момента начала образования кровяного сгустка до достижения фиксированного уровня прочности сгустка, при которой величина амплитуды (по характеристике прибора) достигает 20 мм, величина K отражает кинетику увеличения прочности сгустка;

– α (град) – угол, построенный по касательной к тромбозластограмме из точки начала образования сгустка, отображает скорость роста фибриновой сети, зависящую от концентрации фибриногена в пробе и ее структурообразование (увеличение прочности сгустка);

– максимальная амплитуда (мм) – высота подъема кривой тромбозластограммы,

отражающая максимум динамических свойств соединения фибрина и тромбоцитов посредством GPIIb/IIIa-рецепторов, то есть максимальную прочность сгустка. Максимальная амплитуда (МА) на 80% обусловлена количеством и свойствами (способностью к агрегации) тромбоцитов, на 20% – количеством образовавшегося фибрина. Таким образом, максимальная амплитуда кривой тромбоэластограммы – показатель как количественных, так и качественных характеристик тромбоцитов. Ее малая величина говорит о низкой функциональной активности тромбоцитов.

Для определения референсных значений лабораторных показателей была обследована группа контроля, включавшая 12 практически здоровых мужчин в возрасте 35–44 лет без клинико-лабораторных признаков ИБС.

Исследование лабораторных параметров проводили в отделе клинической лабораторной диагностики (руководитель отделения – доктор мед. наук Н. Н. Самсонова) в динамике: до операции, через 1, 3, 5 и 10 сут после АКШ.

Кроме того, для выявления возможного влияния операционной травмы на гемостаз в ходе выполнения операции определяли продолжительность оперативного вмешательства, объем интраоперационной кровопотери и гемотрансфузии, а также концентрацию гемоглобина в крови пациентов до и после операции.

Результаты исследования анализировали с помощью методов статистического описания. Количественные показатели проверяли на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Сравнение средних значений проводили с помощью *t*-теста для зависимых и независимых выборок, χ^2 -критерия Спирмена; достоверность различий считали значимой при $p < 0,05$. В таблицах и тексте результаты представлены в виде $M \pm \delta$, где *M* – среднее значение, δ – среднеквадратичное отклонение.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в большинстве случаев исходные гемореологические значения (количество эритроцитов, тромбоцитов, Ht, концентрация гемоглобина) у больных ИБС не имели статистически значимых различий с соответствующими показателями у здоровых доноров. Вместе с тем у всех обследованных пациентов была выявлена тенденция к повышенному внутрисосудистому тромбообразованию, проявляющаяся в увеличении на 31% концентрации Fg, уменьшении ПТВ и АЧТВ на 12% ($p < 0,05$) и 15% ($p < 0,05$) соответственно. У больных ИБС до операции АКШ выявлялись признаки активации антикоагулянтной системы крови, что свидетельствовало о развитии компенсаторной реакции в ответ на повышенную активность коагуляционного компартмента системы гемостаза: отмечалось повышение в крови концентрации Д-димера на 84%, пламиногена – на 31% ($p < 0,05$). До проведения операции у пациентов показатели ТЭГ не имели статистической разницы с соответствующими показателями в норме, за исключением уменьшения величины R, характеризующей скорость образования нитей фибрина в кровяном сгустке.

По результатам нашего исследования средняя продолжительность операции на работающем сердце 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, интраоперационная кровопотеря была в 2,2 раза больше ($p < 0,05$) аналогичных показателей во 2-й группе, в результате чего для коррекции гемоволемических нарушений потребовался больший объем инфузионной терапии – в 3,3 раза ($p < 0,05$). Гемоволемические изменения при АКШ по методике САВГ сопровождались более существенным ($p < 0,05$) снижением концентрации Hb в крови (табл. 1).

Сравнительно большой объем интраоперационной кровопотери и изменения

Таблица 1

Характеристика кровопотери у больных ишемической болезнью сердца в ходе операции аортокоронарного шунтирования, выполненной в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце

Показатель	Исследуемые группы	
	1-я (n=20)	2-я (n=40)
Продолжительность операции, мин	295±30	200±5
Объем интраоперационной кровопотери, мл	550±150	250±150
Объем интраоперационной гемотрансфузии, мл	325±130	100±55
Концентрация гемоглобина в крови до операции, г/л	142,5±13,2	144,8±9,9
после операции, г/л	95,2±8,9	118,5±5,6
коэффициент динамики, %	-33,1	-18,1

показателей красной крови у больных, оперированных в условиях ИК, связаны с канюляцией аорты, правых отделов сердца (дополнительные источники кро-

вопотери). Указанные факторы отсутствуют у больных при оперативном вмешательстве на работающем сердце.

Изменения количественных показателей крови сохранялись в течение всего периода наблюдения (10 сут после операции), что сопровождалось снижением уровня эритроцитов, тромбоцитов, концентрации гемоглобина, величины гематокрита. В течение первых 3 сут наблюдения у всех пациентов отмечалась тромбоцитопения, купирование которой происходило к окончанию 10-х сут исследования. Межгрупповой разницы в изученных показателях выявлено не было. Тромбоцитопения может иметь статус тромбоцитопении потребления и на фоне гепаринотерапии [6]. В целом изменения количественных показателей красной крови свидетельствовали о нормальном реологическом состоянии крови после операции АКШ независимо от варианта ее проведения (табл. 2).

Таблица 2

Показатели реологических свойств крови у больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования, выполненной в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце

Показатель	Значение изучаемого показателя				
	До операции	Через 1 сут после АКШ	Через 3 сут после АКШ	Через 5 сут после АКШ	Через 10 сут после АКШ
Количество эритроцитов в крови, $\times 10^{12}/л$					
1-я гр.	5,0 ± 0,4	3,2 ± 0,5****	3,8 ± 0,7**	4,1 ± 0,5 ⁺	4,5 ± 0,5
2А подгр.	5,1 ± 0,4	3,3 ± 0,6****	3,4 ± 0,5**	3,5 ± 0,5**	3,6 ± 0,6**
2Б подгр.	5,1 ± 0,4	3,5 ± 0,7**	3,6 ± 0,6**	3,7 ± 0,6	3,9 ± 0,7
Гематокрит, %					
1-я гр.	42,8 ± 3,9	28,7 ± 4,2*****	27,8 ± 2,6*****	33,6 ± 4,6**	35,9 ± 5,2**
2А подгр.	43,2 ± 2,5	33,6 ± 2,6**	28,6 ± 1,9*****	30,3 ± 2,1*****	31,5 ± 2,2****
2Б подгр.	42,7 ± 1,5	34,1 ± 3,9**	31,2 ± 2,1*****	32,7 ± 2,4*****	33,3 ± 1,8****
Концентрация гемоглобина в крови, г/л					
1-я гр.	146,6 ± 13,7	97,7 ± 9,6*****	93,1 ± 3,1*****	115,7 ± 11,1**	122,6 ± 13,5
2А подгр.	142,5 ± 4,0	104,2 ± 6,8*****	95,4 ± 5,0*****	100,9 ± 3,4*****	110,4 ± 5,2****
2Б подгр.	152,4 ± 4,6	117,7 ± 8,4*****	102,1 ± 5,5*****	107,3 ± 4,9*****	115,3 ± 4,8****
Количество тромбоцитов в крови, $\times 10^9/л$					
1-я гр.	233,4 ± 46,8	151,5 ± 26,3**	210,2 ± 11,2	259,5 ± 11,7	312,5 ± 22,7**
2А подгр.	256,8 ± 12,4	189,6 ± 24,3****	224,6 ± 24,3	267,3 ± 12,6	294,8 ± 16,5
2Б подгр.	267,7 ± 15,2	197,2 ± 20,1***	241,7 ± 24,4	294,3 ± 7,8*	311,3 ± 36,2*

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * / + – 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. Показатели у здоровых доноров: количество эритроцитов в крови – $(5,0 \pm 0,3) \times 10^{12}/л$, гематокрит – $42,2 \pm 2,1\%$, концентрация гемоглобина в крови – $155,2 \pm 5,4$ г/л, количество тромбоцитов в крови – $(263,2 \pm 11,2) \times 10^9/л$.

Послеоперационный период сопровождался активизацией системы гемостаза, характеризующейся склонностью к гиперкоагуляции и тромбообразованию.

У большей части пациентов после АКШ, выполненного разными вариантами, в крови повышался уровень маркеров гиперкоагуляции (Fg, Д-димер). У всех пациентов через 1 сут после АКШ, проведенного по методике САВГ, отмечались признаки нормо- или гипокоагуляции. У них уровень Fg в крови был достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем у пациентов после АКШ на работающем сердце. Концентрация Fg в крови до 10-х сут наблюде-

ния была наиболее высокой у пациентов подгруппы 2Б (табл. 3). Фибриноген – плазменный глобулярный гликопротеин, относится к белкам «острой фазы», в значительной степени определяет вязкость крови, плазмы, интенсивность агрегации тромбоцитов. Гиперфибриногемия является фактором высокого тромбогенного риска. Трансформация растворенного в плазме Fg в волокна фибрина, которые образуют основной каркас сгустка крови, происходит в терминальную фазу свертывания крови. Синтез Fg активируется продуктами его деградации, в частности Д-димером.

Таблица 3

Гемостазиологические показатели у больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования, выполненной в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце

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

Примечание. Значения показателей у здоровых доноров: концентрация в крови фибриногена / Д-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%.

Более значимым и динамичным показателем в ходе наблюдения за оперированными пациентами оказалась концентрация в крови Д-димера (один из конечных продуктов плазминовой деградации поперечно-сшитого фибрина), повышение которой свидетельствует об интенсивном внутрисосудистом фибринообразовании и одновременно активации тромболитического процесса. Изменения указанного показателя было наиболее выражено на 3-и и 5-е сут после АКШ по вариантам САВГ и ОРСАВ соответственно. При этом наибольшие значения концентрации Д-димера в крови регистрировались у пациентов в подгруппе 2Б. Однако к исходу периода наблюдения (10-е сут после операции) концентрация в крови Д-димера у данных пациентов была ниже соответствующих значений в подгруппе 2А, что можно расценить как результат комбинированной терапии аспирином и клопидогрелом (см. табл. 3).

Изменения активности плазменных антитромботических факторов (АТ III, протеин С) и маркера тромболитического процесса – плазминогена также свидетельствовали о более существенной гиперкоагуляции у пациентов после АКШ на работающем сердце. При этом активность АТ III после операции по варианту САВГ восстанавливалась до исходного уровня уже на 3-и сут послеоперационного периода, тогда как у пациентов после АКШ, выполненного на работающем сердце, до 3 сут включительно наблюдалась отрицательная динамика. Активность фермента у пациентов в подгруппе 2Б к исходу 10-х сут наблюдения статистически значимо превышала исходные показатели ($p < 0,001$) (см. табл. 3).

У всех пациентов прослеживалась аналогичная динамика и для показателя активности протеина С – естественного антикоагулянта, витамин К-зависимого белка, который связывается с тромбомодулином (белком на эндотелиальных клетках) и превращается тромбином в активную протеазу.

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 существенной у пациентов после АКШ, выполненного на работающем сердце, в период с 1-х по 5-е сут, и особенно в группе пациентов с неэффективной монотерапией аспирином.

Была выявлена прямая зависимость между содержанием Fg и активностью АТ III ($r = 0,44$; $p < 0,01$). У больных с сочетанным поражением нескольких артериальных бассейнов определялись высокие концентрации Fg (более 7,0 г/л) и активность АТ III ($132,5 \pm 12,4\%$).

Исходно повышенный у всех пациентов уровень плазминогена в крови снижался после АКШ, выполненного на работающем сердце (минимальные значения зафиксированы на 3-и сут наблюдения), но к исходу 10-х сут статистически значимо превышал исходный показатель до операции и у здоровых доноров. Как известно, концентрация плазминогена в крови повышается в результате компенсаторной реакции системы гемостаза в условиях высокого риска тромбообразования. Выявленная динамика содержания плазминогена в крови у пациентов после операции АКШ, выполненной на работающем сердце, может быть следствием гемодилюции, гипокоагуляционный эффект которой сохранялся в течение первых 3 сут послеоперационного периода. Дальнейшее повышение концентрации плазминогена в крови указывает на восстановление тромболитического потенциала. У пациентов после АКШ,

выполненного в условиях ИК, напротив, концентрация плазминогена в крови динамично повышалась в течение 5 сут наблюдения, с последующей тенденцией к снижению. Изменение концентрации плазминогена у пациентов после АКШ может быть обусловлено интенсивным его потреблением в результате повышенного тромбообразования (см. табл. 3).

Сравнительный анализ агрегационной активности тромбоцитов позволил получить данные, свидетельствующие о снижении ее показателей в результате проводимого лечения. Однако в группе пациентов, оперированных на работающем сердце, снижение агрегационной способности было менее выраженным и проявлялось только к исходу 3-х сут после операции, тогда как после операции CABG отмечалось существенное снижение изученного показателя (см. табл. 3).

Величина АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в результате оперативного лечения снижалась с первых дней наблюдения, исключение составили пациенты подгруппы 2Б (с неэффективной

монотерапией аспирином), у которых изучаемый показатель снижался только с 3-х сут наблюдения, что может быть обусловлено его исходно высоким уровнем, а также высокой концентрацией в крови Fg. Агрегационная способность тромбоцитов играет важнейшую роль в процессе тромбообразования, в связи с этим выявленные изменения указывают на вероятность тромботических осложнений в течение первых 3 сут после операции АКШ, выполненной на работающем сердце (см. табл. 3).

Через 1 сут после операции OPCAB, несмотря на уменьшение количества форменных элементов крови, результаты ТЭГ указывали на повышение вязкости крови и высокую функциональную активность тромбоцитов: уменьшение показателей времени R, K и увеличение угла α , повышение величины MA, что в целом свидетельствовало о высокой вероятности тромбообразования. Указанные изменения были наиболее выражены у пациентов подгруппы 2Б (табл. 4). Кроме того, изменения на коагулограмме могут быть вызваны

Таблица 4

Основные показатели тромбоэластограммы у больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования, выполненной в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце

Показатель	Значение изучаемого показателя				
	До операции	Через 1 сут после АКШ	Через 3 сут после АКШ	Через 5 сут после АКШ	Через 10 сут после АКШ
R, с					
1-я гр.	14,1 ± 2,3	18,6 ± 4,5	15,8 ± 3,1	12,5 ± 4,2	12,6 ± 3,1
2А подгр.	13,6 ± 3,9	9,2 ± 2,4	11,4 ± 6,5	11,7 ± 4,3	12,9 ± 3,7
2Б подгр.	13,0 ± 3,0	8,0 ± 2,1	10,6 ± 5,4	11,0 ± 4,8	13,4 ± 3,9
K, с					
1-я гр.	5,6 ± 1,3	7,3 ± 2,2	5,2 ± 1,4	4,8 ± 0,9	5,1 ± 1,5
2А подгр.	5,1 ± 2,1	3,1 ± 1,6	3,6 ± 2,1	5,1 ± 2,7	5,2 ± 1,9
2Б подгр.	4,5 ± 1,7	3,4 ± 1,1	3,7 ± 1,9	4,5 ± 1,9	5,3 ± 2,0
α , град					
1-я гр.	33,5 ± 5,3	31,4 ± 7,6	35,6 ± 5,2	43,3 ± 6,9	51,8 ± 6,8**
2А подгр.	31,6 ± 4,8	52,2 ± 4,3**	49,8 ± 10,7	45,1 ± 7,6	43,4 ± 6,1
2Б подгр.	33,8 ± 5,1	57,5 ± 4,9**	52,5 ± 9,3	48,1 ± 8,1	47,4 ± 7,5
MA, мм					
1-я гр.	52,7 ± 3,6	42,1 ± 5,4	54,2 ± 5,6	51,5 ± 6,1	55,4 ± 4,3
2А подгр.	50,4 ± 6,1	64,3 ± 4,6*	56,8 ± 8,6	56,1 ± 8,5	54,9 ± 7,3
2Б подгр.	53,9 ± 7,3	69,9 ± 5,2*	65,1 ± 7,7	62,6 ± 5,8	59,9 ± 5,9

Примечание. Значения параметров коагулограммы у здоровых доноров: R – 18,0 ± 9,0 с, K – 5,5 ± 3,5 с, α – 40,0 ± 18,0°, MA – 54,0 ± 10,0 мм.

увеличением концентрации в плазме крови высокомолекулярных белков, в том числе продуктов деградации Fg, образующихся в ходе его разрушения под действием активированных компонентов фибринолиза. В аналогичный период исследования у пациентов, оперированных по методике САВГ, основные показатели ТЭГ находились в пределах нормальных значений и имели тенденцию к гипокоагуляции (см. табл. 4). В ходе дальнейшего наблюдения (до 10 сут после операции) статистически значимых отклонений от нормы или исходных показателей у пациентов выявлено не было за исключением динамичного нарастания величины у пациентов 1-й группы. Как известно, угол α на тромбоэластограмме отображает скорость роста фибриновой сети, зависящую от концентрации Fg в пробе (до 10-х сут наблюдения уровень Fg в крови был наибольшим у пациентов в подгруппе 2Б) и ее структурообразование (увеличение прочности сгустка).

Анализ результатов фармакологического сопровождения больных ИБС после АКШ позволили получить данные об эффективности проводимого антитромботического лечения.

Проведение теста «Platelet Mapping AA» показало, что в течение первых 3 сут после АКШ, выполненного в условиях ИК, высокая антиагрегантная активность аспирина была у 100% пациентов, тогда как в группе пациентов, оперированных на работающем сердце, — в 45% случаев. Это может быть связано с механизмами изменения активности системы гемостаза в результате гемодилюции [8]. Аспирин снижал выраженность гиперкоагуляционного состояния у большинства больных в течение первых 3–5 сут послеоперационного периода. Добавление клопидогрела в схему дезагрегантной терапии на 3-и сут послеоперационного периода позволило снизить степень агрегации тромбоцитов до предельно низкого (но безопасного) уровня, а также купировать гиперкоагуляционное состояние гемостаза, что прояви-

лось к исходу периода наблюдения (10-е сут после АКШ) существенным снижением концентрации Fg и Д-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 при его сочетании с клопидогрелом был достигнут в 89 и 100% случаев соответственно. Кроме того, учитывая характер динамики показателя агрегации тромбоцитов у оперированных пациентов, в том числе отсутствие значимых его изменений у пациентов 1-й группы в течение 5–10 сут лечения, стабилизацию его среднего значения на уровне 41–42% при отсутствии тромбгеморрагических осложнений, указанное значение агрегации тромбоцитов можно рассматривать как нижний предел снижения агрегационной способности тромбоцитов и критерий эффективности дезагрегантной терапии как при монотерапии аспирином, так и при сочетанном его применении с клопидогрелом в среднетерапевтических дозах.

Заключение

Анализ полученных результатов позволил выявить единую направленность изменений гемостазиологических показателей при разной степени их выраженности у больных ИБС после операции реваскуляризации миокарда, выполненной по вариантам САВГ или ОРСАВ. На фоне нормальных гемореологических свойств крови у большинства пациентов происходила активация системы гемостаза на фоне активного тромболитического процесса. Наибольшее повышение в крови уровня маркеров гиперкоагуляции (Fg, Д-димер, агрегация тромбоцитов) при одновременном снижении активности естественных антикоагулянтов (АТ III, протеин С) происходило у пациентов через 1–5 сут после АКШ на работающем сердце, особенно в случаях низкой эффективности послеоперационной антиагрегантной монотерапии аспирином. Результаты иссле-

дования позволили утверждать о наличии 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 [13]. Отсутствие в течение первых 3 сут после операции существенной динамики гемостазиологических показателей, указывающих на высокую активность свертывающей системы крови (высокое содержание в крови Fg, Д-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.

Выявленные закономерности и особенности изменения гемостазиологических показателей у больных ИБС, оперированных с целью реваскуляризации миокарда, свидетельствуют о необходимости проведения постоянного мониторинга системы гемостаза пациента с целью своевременной коррекции «запредельных» или «нестандартных» отклонений в их функционировании в периоперационном периоде. Исследования крови пациентов с помощью тромбоэластографа «TEG 5000» с комплексом тест-систем, в частности «Platelet Mapping AA», позволяют обеспечить дифференцированный подход к назначению схемы дезагрегантной терапии.

Л и т е р а т у р а

1. Бокерия, Л. А. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце / Л. А. Бокерия, В. М. Авалиани, В. Ю. Мерзляков. — М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2008. — С. 13–27.
2. Дементьева, И. И. Тромбоэластография в кардиохирургии / И. И. Дементьева, М. А. Чарная, Ю. А. Морозов, В. Г. Гладышева. — М., 2007. — 20 с.
3. Иващенко, А. А. Дифференцированный подход к антитромботической терапии у больных мультифокальным атеросклерозом на госпитальном этапе хирургического лечения ИБС: дис. ... канд. мед. наук / А. А. Иващенко. — М., 2001.
4. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г. И. Козинца, В. А. Макарова. — М: Триада-Х, 1997. — 480 с.
5. Климович, Л. Г. Маркеры активации гемостаза при противотромботической терапии у больных ишемической болезнью сердца: дис. ... д-ра мед. наук / Л. Г. Климович. — М., 2000.
6. Морозов, Ю. А. Гепарининдуцированная тромбоцитопения: этиология, патогенез, диагностика и лечение / Ю. А. Морозов, М. А. Чарная, В. Г. Гладышева, А. М. Исаева // Гематол. и трансфузиол. — 2007. — № 6. — С. 44–48.
7. Остроумова, О. Д. Ацетилсалициловая кислота — препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости / О. Д. Остроумова // Рус. мед. журн. — 2003. — № 11. — С. 245–253.
8. Пантелеев, М. А. Практическая коагулология / М. А. Пантелеев, С. А. Васильев, Е. И. Синауридзе и др.; под ред. А. И. Воробьева. — М.: Практическая медицина, 2011. — 192 с.
9. Панченко, Е. П. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии / Е. П. Панченко, А. Б. Добровольский. — М.: Спорт и культура, 1999. — С. 201–210.
10. Плющ, М. Г. Гемостаз и реология крови у больных ишемической болезнью сердца кардиохирургического профиля: дис. ... канд. мед. наук / М. Г. Плющ. — М., 1998.
11. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: рук-во для практ. врачей / Под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю. Н. Беленкова. — М.: Литтерра, 2005. — 972 с.
12. Самсонова, Н. Н. Система гемостаза, реология крови у больных ишемической болезнью сердца кардиохирургического профиля, методы диагностики и контроля: метод. рекомендации / Н. Н. Самсонова, М. Г. Плющ, Л. Г. Климович и др.; под ред. Л. А. Бокерия. — М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2001. — 32 с.
13. Ballotta, A. Comparison of early platelet activation in patients undergoing on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery / A. Ballotta, H. Z. Saleh, E. H. W. Baghdady et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2007. — Vol. 1. — P. 132–138.
14. Bhatt, D. L. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery / D. L. Bhatt, D. P. Chew, A. T. Hirsch et al. // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 363–368.
15. Spalding, G. J. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of 'bedside' thromboelastography (ROTEM) / G. J. Spalding, M. Hartumpf, T. Sierig et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2007. — Vol. 31, № 6. — P. 1052–1057.
16. Steinhubl, S. R. Antiplatelet agents in cardiology: the choice of therapy / S. R. Steinhubl // Ann. Thorac. Surg. — 2000. — Vol. 70. — P. 3–8.

Поступила 26.12.2011