

ОЦЕНКА ГЕМОСТАЗА БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Ю. В. Никифоров, Г. Г. Чернышева, Л. В. Молчанова

НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Evaluation of Hemostasis in Patients with Coronary Heart Disease During Surgical Myocardial Revascularization

Yu. V. Nikiforov, G. G. Chernysheva, L. V. Molchanova

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Цель работы — определить гемостатический потенциал крови у больных хронической ишемической болезнью сердца и острым коронарным синдромом. **Материал и методы.** В основу работы положено углубленное динамическое клиничко-биохимическое обследование 43 больных, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. Для оценки системы гемостаза использовали 10 современных стандартизованных лабораторных тестов. На этапах исследования определяли показатели системы гемостаза и оценивали гемостатический потенциал крови у больных ишемической болезнью сердца. **Результаты.** Исследование показало, что состояние гиперкоагуляции у больных хронической ишемической болезнью сердца было компенсированным, вследствие изменения противосвертывающей и фибринолитической систем. У больных острым коронарным синдромом показатели внешнего и внутреннего механизма коагуляции находились в пределах физиологической нормы на всех этапах исследования, даже на 3-м этапе исследования, когда такие показатели, как уровень РКФМ, фибриногена, D-димеров свидетельствовали о тромбинемии и активации свертывания. **Заключение.** Отсутствие активации внешнего и внутреннего путей коагуляции при повышенном уровне маркеров активации свертывания РКФМ и D-димеров у больных ОКС не является отсутствием активации как таковой. У больных этой группы происходит снижение факторов свертывания вследствие их потребления для стабилизации функционального состояния системы гемостаза. Исследование продемонстрировало, что у больных хронической ишемической болезнью сердца резервные возможности системы гемостаза выше за счет отсутствия дефицита отдельных факторов свертывания и более высоких резервных возможностей фибринолитической системы. **Ключевые слова:** система гемостаза, острый коронарный синдром, гиперкоагуляция, фибринолиз, D-димеры.

Objective: to define the blood hemostatic potential in patients with chronic coronary heart disease and acute coronary syndrome (ACS). **Subjects and methods.** The investigation is based on the in-depth dynamic clinicobiochemical study of 43 patients who has undergone surgical myocardial revascularization under extracorporeal circulation. Ten current standardized laboratory tests were used to evaluate the hemostatic system. At the stages of the investigation, the parameters of the latter were determined and the blood hemostatic potential was estimated in the patients with coronary heart disease. **Results.** The investigation has indicated that in patients with chronic heart disease, hypercoagulation was compensated due to the changes in the anticoagulation and fibrinolytic systems. In patients with the acute coronary syndrome, the indices of the external and internal mechanisms of coagulation were in the normal physiological range at all the stages of the investigation, even at its stage 3 whereas the parameters, such as the levels of soluble fibrin monomer complex (SFMC), fibrinogen, and D-dimers, suggest thrombinemia and activated coagulation. **Conclusion.** The absence of activation of the external and internal coagulation pathways with the elevated level of markers of activated coagulation of SFMC and D-dimers in patients with ACS is not that of activation, as such. The patients of this group show a reduction in coagulation factors due to their uptake for the stabilization of the functional status of the hemostatic system. The investigation has demonstrated that in patients with chronic coronary heart disease, the spare capacities of the hemostatic system are higher due to no deficit of individual coagulation factors and to the higher spare capacities of the fibrinolytic system. **Key words:** hemostatic system, acute coronary syndrome, hypercoagulation, fibrinolysis, D-dimers.

В сердечно-сосудистой хирургии с нарушениями в системе гемостаза врач сталкивается на всех этапах лечения. Обязательным условием осуществления адекватной

терапии больных, находящихся в критическом состоянии, является мониторинг жизненно важных функций организма и систем его жизнеобеспечения [1]. Особое значение это имеет для больных, подвергаемых реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. В периоперационном периоде свертывающая и противосвертывающая системы организма многократно подвергаются агрессивному фармакологи-

Адрес для корреспонденции (Correspondence Address):

Никифоров Юрий Владимирович
E-mail: nikiforov200158@mail.ru

ческому и иному воздействию, а именно — применению дезагрегантов и антикоагулянтов в предоперационном периоде, полную гепаринизацию с целью осуществления экстракорпорального кровообращения, значительную интраоперационную и послеоперационную кровопотерю, использование компонентов цельной крови, применение аprotинина, протамин сульфата [2].

Протекание биохимических реакций системы гемостаза на фоне воспаления и атерогенеза является сложнейшим, не до конца изученным и решенным вопросом [3, 4]. Расстройства микроциркуляции в периферических органах ведут к активации тромбоцитарного звена гемостаза и свертывания крови, что, в свою очередь, приводит к геморрагическим осложнениям и ухудшению результатов лечения больных [5].

D-димеры, продукты деградации поперечно-сшитого фибрина плазмином, как маркеры активности коагуляции, образования фибрина и фибринолитической активности, обладающие чувствительностью 97,1% и специфичностью 91,2%, имеют самый длительный период жизни, 6 часов, что позволяет проводить его определение с наибольшей степенью точности [6–8]. Определение D-димеров является, в основном, чувствительным, но не специфичным тестом для тромбоза. Недостаточная специфичность теста объясняется тем, что повышение уровня D-димеров может быть сопряжено с рядом состояний и заболеваний, не сопровождающихся тромбозами, в том числе после обширных хирургических вмешательств, при кровотечениях и травмах, онкологических, воспалительных, инфекционных заболеваниях и сепсисе, а также у лиц старше 80 лет и у беременных. На показатели D-димера влияют такие факторы как величина тромба, время от начала клинических проявлений. Данные клинических наблюдений Bernardi et al. [9] свидетельствуют о том, что отрицательная диагностическая значимость (отсутствие повышенного уровня) теста D-димер для популяции больных с низкой вероятностью наличия тромбоза составляет 99,9% [10, 11].

Цель данной работы — определить гемостатический потенциал крови у больных хронической ишемической болезнью сердца и острым коронарным синдромом при хирургической реваскуляризации на этапах лечения.

Материалы и методы

В основу работы положено углубленное динамическое клинико-биохимическое обследование 43-х больных, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. Группу I составили 20 больных с хронической ишемической болезнью сердца, поступившие для плановой реваскуляризации миокарда. Исследование системы гемостаза проводили в 4 этапа: 0 — поступление в стационар, 1-й — перед операцией, 2-й — в первые сутки после операции, 3-й — перед выпиской. Группу II составили 23 больных острым коронарным синдромом, нуждающихся в срочной реваскуляризации миокарда в связи с резкой дестабилизацией течения (ИБС) и высокой вероятностью острого инфаркта миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардии (НС). В связи с этим, исследование в этой группе проводили перед операцией

— 1-й этап, в первые сутки после оперативного вмешательства — 2-й этап, перед выпиской — 3-й этап.

Для оценки показателей системы гемостаза использовали современные стандартизованные лабораторные тесты. Параметры гемостаза определяли с помощью коагулометра «Amelung KC-4» фирмы «Eko-Med-Poll» (Австрия) и реактивов фирмы «Технология стандарт» (Россия). Активность антитромбина III (АТ III) определяли реактивами фирмы РОШ (АТ III Roche/Hitachi 904) с использованием хромогенного субстрата и прибора COBAS MIRA plus, фирма «Хоффманн Ла Рош» (Австрия). Степень активации свертывания крови у больных определяли по уровню маркеров активации свертывания — растворимых комплексов фибрин-мономеров (РКФМ), D-димеров и времени XII Хагеман-зависимого фибринолиза. Уровень D-димеров определяли методом иммунометрического анализа сэндвичного типа с использованием реактивов фирмы «Axis-Shield» и прибора «Nycocard Reader II» (Норвегия).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли при помощи *t*-критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В зависимости от исходного уровня D-димеров 18 больных I группы были разделены на 2 подгруппы (у 2-х больных на 0 этапе отсутствовали данные об уровне D-димеров) (табл. 1). Подгруппу IA составили 9 больных, уровень D-димеров у которых не превышал норму — 0,3 мг/л. Подгруппу IB составили 9 больных, уровень D-димеров у которых превышал норму и составлял 0,35–2,8 мг/л, а содержание фибриногена меньше и время лизиса короче, чем в подгруппе IA. Больные обеих подгрупп, в предоперационном периоде получали лечение, но проведенное медикаментозное лечение не привело к изменению исследуемых показателей. У всех больных этой группы на всех этапах исследования наблюдалась активация свертывания крови.

На 0 этапе исследования в подгруппе IA — высокий уровень РКФМ, а в подгруппе IB — высокий уровень РКФМ, D-димеров, на фоне сохранения в пределах референтных значений показателей Хагеман-зависимого фибринолиза и противосвертывающей системы, свидетельствуют о том, что состояние гиперкоагуляции в обеих подгруппах было компенсированным. О состоятельности фибринолиза свидетельствует время фибринолиза, а в подгруппе IB и высокий уровень D-димеров. Несмотря на разный начальный коагуляционный потенциал и проведенное лечение, в обеих подгруппах перед выпиской сохранялась гиперкоагуляция и увеличение времени лизиса сгустка, но фибринолитический потенциал в подгруппе IB был выше, так как быстрее время лизиса и выше уровень D-димеров, при одинаковом уровне фибриногена и РКФМ. Таким образом, уровень D-димеров, отражает активацию системы гемостаза, состояние активности фибринолиза и степень гемостатического потенциала крови.

У больных I и II групп перед операцией наблюдалась гиперкоагуляция [4, 12]. Об этом свидетельствовали показатели гемостаза — в группе ХИБС (I) — ускорение агрегации тромбоцитов, активация внешнего и внутреннего путей коагуляции, повышенный уровень

Таблица 1

Показатели системы гемостаза у больных I группы (ХИБС) на этапах исследования									
Показатель, норма	Группа	Значения показателей на этапах исследования							
		0		1-й		2-й		3-й	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
Агрескрин-тест (14–18 с)	IA	9	12,9±1,1	8	12,0±1,5	6	11,2±1,5	8	11,0±0,7
	IB	9	9,4±0,9	6	11,0±2,6	8	11,4±1,7	9	9,2±0,9
ABP (50–70 с)	IA	9	59,5±5,3	8	59,6±4,8	6	77,1±5,4***	8	50,4±4,9
	IB	9	54,9±7,2	6	62,8±6,2	8	75,0±3,9***	9	65,8±6,4
АЧТВ (35–45 с)	IA	9	30,1±2,1	8	32,6±1,5	6	33,3±2,2	8	30,1±1,3
	IB	9	30,0±1,9	6	33,7±1,9	8	29,8±0,9	9	30,9±1,2
МНО (1,0)	IA	9	0,93±0,03	8	0,91±0,02	6	0,94±0,03	8	0,93±0,02
	IB	9	0,94±0,03	6	0,96±0,04	8	0,91±0,02	9	0,92±0,03
Фибриноген (2–4 г/л)	IA	9	3,5±0,2**	8	3,6±0,3#	6	3,7±0,3###	8	5,8±0,51***
	IB	9	2,3±0,3	6	2,7±0,3##	8	4,3±0,6***	9	5,8±0,53***
РКФМ (3–4×10 ⁻² г/л)	IA	9	7,1±1,2	8	6,0±0,9#	6	11,8±1,9***,###	8	20,8±2,5***
	IB	9	7,1±1,6	6	7,5±1,3##	8	19,0±2,1***	9	20,5±3,5***
D-димеры (<0,3 мг/л)	IA	9	0,18±0,03**	8	0,51±0,2	6	0,15±0,02	8	0,75±0,13***,***
	IB	9	0,54±0,06	6	1,3±1,1	8	0,20±0,06***	9	1,6±0,3***
Хаг. зав. ф-з (5–15 мин)	IA	9	12,0±2,5#	8	14,0±1,6**	6	21,0±0,9*,***,###	8	37,6±5,2***
	IB	9	6,4±1,7	6	7,6±2,3	8	10,2±1,8?	9	26,0±6,5***
Протеин С (НО, 0,7–1,5)	IA	9	0,77±0,03	8	0,83±0,07	6	1,03±0,2	8	0,93±0,06***
	IB	9	0,79±0,09	6	0,73±0,06	8	0,98±0,1	9	1,03±0,13
АТ III 80–120%	IA	9	91,0±6,3	8	87±5,5*,##	6	65,0±7,4***,###	8	99,6±9,5
	IB	9	80,8±4,2	6	119±11,7***,##	8	74,6±9,0###	9	123±10,5***

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p<0,02$; ** — $p<0,05$ — достигнутый уровень значимости между подгруппами IA, IB на этапе; *** — $p<0,05$ — достигнутый уровень значимости относительно 0 этапа в подгруппе; # — $0,05<p<0,1$ — достигнутый уровень значимости между подгруппами IA, IB на этапе исследования; ## — $p<0,05$ — достигнутый уровень значимости между 1-й и 2-й этапами в подгруппе; ### — $p<0,05$ — достигнутый уровень значимости между 2-й и 3-й этапами в подгруппе.

Таблица 2

Показатели системы гемостаза у больных ХИБС и ОКС на этапах исследования								
Показатель, норма	Группа	Значения показателей на этапах исследования						p<0,05 между этапами в группе
		1-й		2-й		3-й		
		n	M±m	n	M±m	n	M±m	
Агрескрин-тест (14–18 с)	I	13	10,5±0,8	13	11,4±0,9	18	11,1±1,5	1–2, 2–3
	II	19	11,9±0,9	21	10,4±0,6	20	10,8±0,8	
ABP (50–70 с)	I	13	57,4±4,3	13	79,6±3,5	17	59,2±3,9	1–2, 2–3
	II	18	68,8±5,5	20	67,0±3,1**	20	59,4±1,8	
АЧТВ (35–45 с)	I	13	31,2±1,5***	13	32,6±1,0*	18	31,3±1,8***	
		19	39,2±1,7	21	39,0±1,2	20	37,2±1,5	
МНО (1,0)	I	13	0,92±0,01***	13	0,94±0,01#	18	0,92±0,01***	
		19	1,0±0,02	21	1,01±0,03	20	0,98±0,01	
Фибриноген (2–4 г/л)	I	12	3,0±0,3	13	4,0±0,3	18	5,6±0,35	1–2, 1–3, 2–3
		19	3,2±0,17	21	3,6±0,14	20	5,8±0,31	
РКФМ (3–4×10 ⁻² г/л)	I	13	7,3±0,9#	13	16,2±2,0	18	20,7±1,9	1–2, 1–3
		19	11,4±1,9	21	16,5±1,5	20	23,3±1,4	
D-димеры (<0,3 мг/л)	I	13	0,82±0,28	12	0,48±0,21	18	1,15±0,2	2–3
		19	0,47±0,15	18	0,42±0,12	17	0,93±0,16	
Хаг. зав. ф-з (5–15 мин)		13	12,1±1,3	13	21,4±3,5	18	33,1±4,5#	1–2,1–3, 2–3
		18	9,8±1,8	21	18,6±2,0	20	24,5±2,6	
Протеин С (НО, 0,7–1,5)	I	13	0,76±0,05**	13	0,97±0,08***	17	0,93±0,05	1–2, 1–3
		19	1,05±0,07	17	1,29±0,09	17	0,86±0,05	
АТ III 80–120%	I	13	101±6,5	11	89±5,0	15	105,±7,8	2–3
		19	91±5,6	17	100,8±6,2	13	116,3±4,1	

маркеров активации свертывания — РКФМ, D-димеров, в группе ОКС (II) — ускорение агрегации тромбоцитов, повышенный уровень маркеров активации свертывания — РКФМ, D-димеров (табл. 2). Повышение активности свертывающей системы крови у больных ХИБС можно выявить уже с помощью скрининговых тестов АЧТВ и МНО. Для выявления активации свер-

тывания у пациентов с ОКС необходим более широкий спектр тестов: агрегация тромбоцитов, АЧТВ, МНО, уровень фибриногена, РКФМ и D-димеров.

После операции в группе больных ХИБС наблюдалось снижение общей коагуляционной активности, о чем свидетельствует удлинение АВР, эти данные говорят о том, что активация свертывания в этой группе бы-

ла более выраженной. Перед выпиской в обеих группах выявлено удлинение времени лизиса сгустка. Резервные возможности системы гемостаза в I группе были выше, за счет отсутствия дефицита отдельных факторов свертывания (ускорение АЧТВ и увеличение МНО) и более высоких резервных возможностей фибринолитической системы — время лизиса удлинено вследствие увеличения субстрата для плазмина и накопления ингибиторов фибринолиза.

О состоятельности фибринолиза свидетельствует высокий уровень D-димеров. Во II группе показатели внутреннего механизма коагуляции находились в пределах физиологической нормы на всех этапах исследования (но, у части больных наблюдалось удлинение АЧТВ), даже на 3-м этапе исследования, когда такие показатели, как уровень РКФМ, фибриногена, D-димеров свидетельствовали о тромбинемии и активации свертывания. Удлинение времени лизиса в группе II обусловлено увеличением субстрата фибринолиза, дефицитом факторов внутреннего и общего путей коагуляции и накоплением ингибиторов фибринолиза. Протейн С — ингибитор V и VIII факторов свертывания. Активность си-

стемы протеина С в группе с ОКС на 1-м и 2-м этапе исследования была выше, чем у больных ХИБС, что также говорит о том, что у больных ОКС в кровотоке меньше, чем у больных ХИБС субстрата для ингибирования.

Заключение

На всех этапах исследования между больными хронической ишемической болезнью сердца и острым коронарным синдромом сохраняются различия в показателях системы гемостаза. Различия состоят в том, что в группе больных ОКС показатели, свидетельствующие об активации внешнего и внутреннего механизмов свертывания АЧТВ, МНО находятся в пределах референтных значений. Отсутствие активации внешнего и внутреннего путей коагуляции при повышенном уровне маркеров активации свертывания РКФМ и D-димеров у больных ОКС не является отсутствием активации как таковой. У больных этой группы происходит снижение факторов свертывания вследствие их потребления для стабилизации функционального состояния системы гемостаза. Гемостатический потенциал у больных ХИБС выше, чем у больных ОКС.

Литература

1. Мороз В. В. Реаниматология — наука о критических и постреанимационных состояниях (избранные лекции). Тр. Ин-та общей реаниматологии. т. 3. Член-корр. РАМН Мороз В. В. (ред.). М.; 2003.
2. Чарная М. А., Морозов Ю. А., Гладышева В. Г. Искусственная гипокоагуляция при кардиохирургических операциях и её мониторинг. Анестезиология и реаниматология 2006; 6: 76–79.
3. Барказан З. С., Момот А. П., Котовицкова Е. Ф., Шилова А. Н. Выбор препаратов и мониторинг эффективности антитромботических средств. В кн.: Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии. Томск; 2001.
4. Долгов В. В., Свириг П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.; 2005.
5. Золотокрылина Е. С. Вопросы патогенеза и лечения полиорганной недостаточности у больных с тяжелой сочетанной травмой, массивной кровопотерей в раннем постреанимационном периоде. Анестезиология и реаниматология 1996; 1: 9–13.
6. Зубаилов Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань; 2000.
7. Папаян Л. П., Князева Е. С. D-димер в клинической практике. М.; 2002.
8. Kosinski C. M., Mull M., Schwarz M. et al. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? Stroke 2004; 35 (12): 2820–2825.
9. Bernardi E., Prandoni P., Lensing A. W. et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. The multicentre Italian D-dimer ultrasound study investigators group. BMJ 1998; 317 (7165): 1037–1040.
10. Mills J. D., Mansfield M. W., Grant P. J. Tissue plasminogen activator, fibrin-D-dimer and insulin resistance in the relatives of patients with premature coronary artery disease. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002 (4); 22: 704–709.
11. Mahe I., Drouet L., Chassany O. et al. D-dimer: a characteristic of the coagulation state the of each patient with chronic atrial fibrillation. Thromb. Res. 2002; 107 (1–2): 1–6.
12. Петч Б., Мадленер К., Сушко Е. Гемостазиология. Рациональная диагностика и терапия. Киев; 2006.

Поступила 12.05.09

Календарь научных конгрессов, конференций, симпозиумов, школ, семинаров в 2009 г.

11–14 октября 2009

22nd ESICM Annual Congress
Vienna, Austria. <http://www.esicm.org/>

октябрь 2009

5-й Российский конгресс
Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия
Москва, Россия. <http://www.narkoz.ru/>

6–7 октября 2009

III Международная конференция «Проблема безопасности в анестезиологии»
Москва, Россия. <http://www.med.ru/anestconf/>

16–18 ноября 2009

V Съезд Анестезиологов и Реаниматологов Северо-Запада России с участием медицинских сестер-анестезисток

Санкт-Петербург, Россия.

<http://www.anesth.ru/>

Тезисы принимаются до: 1 сентября 2009 года.

E-mail: conference09@mail.ru

24–27 ноября 2009

II Всероссийский образовательный конгресс «Анестезиология и реаниматология в акушерстве и неонатологии»

Москва, Россия.

<http://www.ncagip.ru/>

Декабрь 2008

13 Международный конгресс «Парентеральное и энтеральное питание»

Москва, Россия.

E-mail: porovanutr@mail.ru

Центральный дом ученых.

Тел.: (495) 924-37-46, (495) 928-46-65