

# ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Ю. В. Никифоров, Г. Г. Чернышева, Л. В. Молчанова, М. Е. Евдокимов<sup>1</sup>

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

<sup>1</sup> ГКБ № 15 им. О. М. Филатова, Москва

## Perioperative Hemostatic Features in Patients with Acute Coronary Syndrome and Chronic Coronary Heart Disease

Yu. V. Nikiforov, G. G. Chernysheva, L. V. Molchanova, M. Ye. Yevdokimov<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> O. M. Filatov City Clinical Hospital No. 15, Moscow

**Цель исследования** — изучить и сравнить динамику показателей системы гемостаза у больных острым коронарным синдромом (ОКС) и хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда в условиях ИК. **Материалы и методы.** У 20 больных хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) и 23 больных острым коронарным синдромом (ОКС), перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда в условиях искусственного кровообращения определяли 11 показателей системы гемостаза на 3-х этапах исследования (перед операцией, первые сутки после операции и перед выпиской из стационара). **Результаты.** Исследование продемонстрировало, что на всех этапах исследования у всех больных преобладала повышенная склонность крови к внутрисосудистому тромбообразованию, однако степень нарушений и причины их возникновения в группах больных ХИБС и ОКС были различны. **Заключение.** Несмотря на проведенное лечение у всех пациентов перед выпиской наблюдалась повышенная склонность крови к свертыванию. В группе больных хронической ишемической болезнью сердца нарушения в системе гемостаза были по-прежнему более выраженными, чем в группе больных с острым коронарным синдромом. Эти факты свидетельствуют о том, что резервные возможности функционального состояния системы гемостаза нормализуются только через значительное время после устранения агентов, вызвавших тромбогенный сдвиг. **Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, реваскуляризация миокарда, система гемостаза, гиперкоагуляция.

**Objective:** to study and compare the time course of hemostatic changes in patients with acute coronary syndrome (ACS) and chronic coronary heart disease (CCHD) undergoing surgical myocardial revascularization. **Subjects and methods.** Eleven hemostatic parameters were determined at 3 study stages (before, within 24 hours after surgery and before hospital discharge) in 20 patients with CCHD and 23 with ACS. **Results:** The study demonstrated that there was a preponderance of a higher blood tendency to intravascular thrombogenesis in all the patients at all the stages of the study; however, the degree of disorders and the cases of their occurrence in the CCHD and ACS groups varied. **Conclusion:** There was an increased blood tendency to coagulation in all the patients despite the therapy performed. In the CCHD group, hemostatic disorders were, as before, more pronounced than those in the ACS group. These facts suggest that the reserve functional capacities of the hemostatic system become normal only a significant amount of time after elimination of thrombogenic change-causing agents. **Key words:** coronary heart disease, acute coronary syndrome, myocardial revascularization, hemostatic system, hypercoagulation.

Достижения мировой и отечественной клинической медицины свидетельствуют, что для улучшения результатов лечения больных с ИБС сегодня необходимо учитывать некоторые принципиально важные тенденции в развитии кардиологии, кардиохирургии, анестезиологии-реаниматологии. Одной из таких тенденций является своевременная диагностика и коррекция нарушений в системе гемостаза на всех этапах лечения.

У больных, в процессе прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы, выраженные на-

рушения в системе гемостаза усугубляются во время хирургического вмешательства [1].

Особое значение это имеет для больных, подвергаемых реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК) [2].

Так, в периоперационном периоде, свертывающая и противосвертывающая системы организма многократно подвергаются агрессивному фармакологическому и физико-химическому воздействию: применение дезагрегантов и антикоагулянтов в предоперационном

периоде, полная гепаринизация с целью осуществления экстракорпорального кровообращения, значительная интраоперационная и послеоперационная кровопотеря, выраженная искусственная гемодилюция, использование компонентов цельной крови (донорские или ауто- эритроциты, свежзамороженная плазма), применение апротинина, протамин-сульфата, инфузионных растворов [3].

В практике хирургического лечения ИБС принципиально важно выделить два наиболее ответственных периода: а) непосредственный постперфузионный, в котором опасно развитие значимой гипокоагуляции и, следовательно, послеоперационного кровотечения; б) отсроченный послеоперационный, в котором высока вероятность формирования гиперкоагуляционного синдрома и тромбообразования в реваскуляризованных коронарных артериях, что ведет к возобновлению клиники тяжелой стенокардии или ОИМ.

Традиционная профилактическая терапия дезагрегантами, антикоагулянтами в ряде случаев недостаточна, либо избыточна и опасна. В этом случае динамический контроль состояния системы гемостаза в периоперационном периоде следует считать важной диагностической процедурой, направленной на улучшение результатов хирургической реваскуляризации миокарда у больных с различными формами ИБС.

Цель. Изучить и сравнить динамику показателей системы гемостаза у больных с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) и острым коронарным синдромом (ОКС), перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК).

## Материалы и методы

Исследовано 43 больных (мужчины — 36, женщины — 7), у которых регистрировалась стенокардия напряжения II–III функционального класса по Канадской классификации стабильной стенокардии, постинфарктный атеросклеротический коронарокардиосклероз и гипертоническая болезнь II–III степени. Это исследование выполняли на специально отобранных группах пациентов, которое отражает далеко не все состояния, встречающиеся в клинической практике. Больные, в зависимости от клинического течения заболевания, были разделены на две группы. Группу А составили 20 больных с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), поступившие в кардиохирургическое отделение для плановой реваскуляризации миокарда. Группу В составили 23 больных с острым коронарным синдромом (ОКС), нуждающиеся в срочной реваскуляризации миокарда в связи с резкой дестабилизацией течения ИБС и высокой вероятностью развития острого инфаркта миокарда (ИМ). В качестве контрольной группы (группа С) использовали данные комплексного гемостазиологического обследования практически здоровых доноров — мужчин в количестве 12 человек. Исследованные больные были сопоставимы по возрасту, антропометрическим данным, объему интраоперационной кровопотери, времени искусственного кровообращения и ишемии миокарда.

В исследование были включены больные, у которых число коронарных артерий с гемодинамически значимыми стенозами левого желудочка составляло от 1 до 5, а фракция выброса по данным вентрикулографии сердца —  $54,5 \pm 7,6\%$ .

Из исследования исключены больные с клиническими и гемодинамическими признаками острой недостаточности кровообращения (артериальная гипотензия, отек легких, олигурия), имеющие патологию щитовидной железы, надпочечников, сахарный диабет и другие заболевания, оказывающие влияние на состояние сосудистой стенки, а также больные, поступившие на лечение в кардиохирургическое отделение для повторного хирургического лечения.

Целью лечения данной категории больных было улучшение прогноза путем ликвидации ишемии миокарда и её осложнений, предупреждение развития некроза миокарда (или дальнейшего его распространения), улучшение и стабилизация коронарного кровотока.

Учитывая то, что на всех этапах исследования у обследованных больных имеет место активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, они, в зависимости от количества тромбоцитов и степени выраженности нарушений, получали антиагреганты: преимущественно ингибиторы циклооксигеназы — Тромбо АСС, блокаторы АДФ-рецепторов — тиклопидин, плавикс и другие.

Базовая терапия стабильной стенокардии включала: органические нитраты пролонгированного действия,  $\beta$ -блокаторы, антагонисты кальция.

При наличии недостаточности кровообращения к проводимой терапии подключали диуретики, сердечные гликозиды, ингибиторы АПФ.

Острый коронарный синдром включает в себя разнородную группу больных, у которых имеются свои особенности в распространенности и тяжести лежащего в основе болезни коронарного атеросклероза [4].

В связи с этим базовая терапия ОКС включала: ограничение физической активности; антиишемические препараты ( $\beta$ -блокаторы, нитраты, антагонисты кальция); антикоагулянты (нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин); антиагреганты (аспирин, тиклопидин); анальгетики (агонисты, агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов), нестероидные противовоспалительные препараты. Антикоагулянты и антитромботические препараты отменяли за 24 часа до операции.

Во время операции системную гепаринизацию осуществляли перед канюляцией аорты и полых вен. Адекватность нейтрализации свободного гепарина раствором протамин сульфата после искусственного кровообращения контролировали по активированному времени свертывания, которое достигало исходного значения или  $\pm 10$ –15% от начального уровня.

Всем больным во время операции осуществляли инфузию апротинина с целью ингибирования протеолитических ферментов плазмы крови и профилактики гиперфибринолитических геморрагических осложнений.

Для профилактики ДВС-синдрома в раннем послеоперационном периоде проводили терапию антикоагулянтами — нефракционированным (НГ) или низкомолекулярным гепарином (НМГ), которые вводили через 4–6 часов после окончания оперативного вмешательства, при отсутствии данных за кровотечение, под контролем времени свертывания крови (круглосуточно) и коагулограммы, определяемой накануне и перед очередным введением препарата. Назначение и дозирование антикоагулянтов осуществляли в зависимости от веса больного и степени выраженности нарушений в системе гемостаза. Длительность проведения антикоагулянтной терапии составляла 5–7 дней.

Для оценки показателей системы гемостаза использовали современные стандартизованные лабораторные тесты.

У всех больных на 3-х этапах — перед операцией (1 этап), первые послеоперационные сутки (2 этап), выписка из стационара (3 этап), определяли 11 показателей системы гемостаза: активированное время рекальцификации (АВР), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена по методу Клауса, количество растворимых комплексов фибрин мономеров

Значения показателей системы гемостаза в группах перед операцией

| Показатель, норма                                      | Значение показателей в группах                             |          |                     |          |                           |
|--|--|----------|---------------------|----------|---------------------------|
|  | контрольная группа<br>( <i>n</i> =12), <i>M</i> ± <i>m</i> | ХИБС (А) |                     | ОКС (В)  |                           |
|  |  | <i>n</i> | <i>M</i> ± <i>m</i> | <i>n</i> | <i>M</i> ± <i>m</i>       |
| АВР, сек (50–70)                                       | 56,7±0,9   | 13       | 57,4±4,4            | 18       | 68,8±5,5 <sup>#</sup>     |
| АЧТВ, сек (35–45)                                      | 35,1±0,3   | 13       | 31,2±1,5*           | 19       | 39,2±1,7 <sup>#, ##</sup> |
| МНО, отн. ед. (1,0)                                    | 0,94±0,07  | 13       | 0,92±0,01           | 19       | 1,0±0,02 <sup>#</sup>     |
| Тромбиновое время, сек (30–40)                         | 32,8±2,1   | 13       | 31,8±1,3            | 17       | 32,3±2,3                  |
| Протеин С, отн. ед. (1,1±0,4)                          | 1,20±0,08  | 13       | 0,76±0,05**         | 19       | 1,05±0,07 <sup>#</sup>    |
| АТ-III, % 80–120                                       | 106±1,9  | 13       | 101±6,5             | 19       | 91±5,6*                   |
| Фибриноген, г/л (2–4)                                  | 2,25±0,04  | 12       | 2,99±0,28*          | 19       | 3,20±0,17**               |
| РКФМ, ×10 <sup>2</sup> , г/л (3–4)                     | 3,1±0,1  | 13       | 7,3±0,9**           | 19       | 11,4±1,9 <sup>#, ##</sup> |
| D-димеры, мг/л <0,3                                    | 0,10±0,01  | 13       | 0,82±0,28**         | 19       | 0,47±0,15 <sup>#</sup>    |
| Хагеман-зависимый фибринолиз, мин. (5–15)              | 7,4±1,3  | 13       | 12,1±1,3**          | 18       | 9,8±1,8                   |
| Агрескрин, сек (14–18)                                 | 15,3±0,3   | 13       | 10,5±0,8**          | 19       | 11,9±0,9**                |
| Количество тромбоцитов, ×10 <sup>9</sup> г/л (150–400) | 240,5±15,4   | 13       | 210,6±27,5          | 19       | 217,3±10,2                |

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$  – достигнутый уровень значимости в сравнении с контрольной группой; <sup>#</sup> –  $0,1 > p > 0,05$  – достигнутый уровень значимости в сравнении с контрольной группой; <sup>##</sup> –  $p < 0,05$  – достоверные различия между А и В группами перед операцией.

(РКФМ), активность системы протеина С, международное нормализованное отношение (МНО), время Хагеман-зависимого фибринолиза, содержание D-димеров, агрегацию тромбоцитов (агрескрин-тест) [5, 6], активность антитромбина III (АТ-III). На коагулометре «Amelung» КС-4А (фирмы «Eko-Med-Poll», Австрия) определяли показатели плазменного гемостаза с использованием реактивов фирм «Технология стандарт» и «Ренам» производства России. Агрегацию тромбоцитов определяли реактивом «Агрескрин-тест» фирмы «Технология стандарт» (Россия), D-димеры – методом иммунометрического анализа сэндвичного типа с использованием реактивов фирмы «Axis-Shield» (Норвегия) и аппарата Nysco Card READER (Норвегия), активность антитромбина III – реактивами фирмы Rosch (Германия), на приборе COBAS MIRA plus (фирмы Хоффманн ля Рош, Австрия).

В качестве контрольной группы использовали данные комплексного гемостазиологического обследования практически здоровых доноров – мужчин в количестве 12 человек.

При статистической обработке результатов исследования были использованы методы вариационной статистики – *t*-критерий Стьюдента, для проверки достоверных различий по средним величинам и коэффициент корреляции Пирсона (*r*). Выборочные параметры, приводимые в работе, имеют следующее обозначение: *M* – среднее, *m* – стандартная ошибка средней, *n* – объем анализируемой выборки, *p* – достигнутый уровень значимости.

## Результаты и обсуждение

Согласно данным различных исследователей при анализе нарушений в системе гемостаза у кардиохирургических больных, особое внимание следует уделять лабораторным методам выявления гиперкоагуляции, являющейся предиктором тромбообразования [7–10].

При сравнении показателей системы гемостаза группы больных ХИБС (группа А) и контрольной группы перед операцией было выявлено ускорение агрегации тромбоцитов ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). В коагуляционном звене гемостаза нарушения были более существенны. Отмечалось укорочение АЧТВ ( $p < 0,05$ ) и МНО ( $p < 0,05$ ) – активация внешнего и внутреннего механизмов свертывания, говорящие о том, что в кровотоке присутствует большое

количество активированных факторов. Повышение уровня D-димеров ( $p < 0,05$ ), корреляция РКФМ ( $p < 0,05$ ) с АЧТВ ( $p < 0,05$ ), ( $r = -0,65$ ) – расценено нами как проявление внутрисосудистого свертывания. Высокий уровень D-димеров говорит об образовании фибрина (предиктора коронарного тромбоза) и состоятельности фибринолиза ( $p < 0,05$ ) у больных этой группы [11, 12]. Выявлена корреляция РКФМ с АВР ( $r = -0,7$ ), тромбинового времени с АВР ( $r = -0,6$ ) и временем Хагеман-зависимого фибринолиза ( $r = +0,55$ ), МНО с АТ-III ( $r = +0,6$ ), свидетельствующие об активации внешнего и внутреннего пути свертывания и резервных возможностях противосвертывающей и фибринолитической систем, обусловленных функциональной нагрузкой. Активность системы протеина С ( $p < 0,05$ ) была близка к нижней границе нормы вследствие большого количества активированных факторов общего и внутреннего путей активации – V, VIII – (корреляция АЧТВ и РКФМ), ингибитором которых он является.

Резервные возможности системы гемостаза, обусловленные функциональной нагрузкой в этой группе были высокими, вероятно, за счет отсутствия дефицита отдельных факторов свертывания и более высоких резервных возможностей активности АТ-III и фибринолитической системы, следовательно, удлинено вследствие увеличения субстрата для плазмина и накопления ингибиторов фибринолиза, в том числе и патологических. У больных с ХИБС эти нарушения можно выявить с помощью скрининговых тестов – АЧТВ, МНО.

При сравнении показателей системы гемостаза группы больных ОКС (группа В) и контрольной группы перед операцией об активации свертывания говорят большое количество в кровотоке растворимых комплексов фибрин-мономеров ( $p < 0,05$ ), высокий уровень D-димеров ( $p = 0,06$ ) и повышенная агрегация тромбоцитов ( $p < 0,05$ ). Время агрегации тромбоцитов у больных ОКС было достоверно более коротким, чем в контрольной группе при нормальном содержании

Показатели системы гемостаза у больных ХИБС и ОКС на этапах исследования

| Показатель, норма                         | Группа | Значение показателей на этапах исследования |              |    |               |    |              |
|---|--------|---|--------------|----|---------------|----|--------------|
|   |        | 1   |              | 2  |               | 3  |              |
|   |        | n   | M±m          | n  | M±m           | n  | M±m          |
| АВР, сек (50–70)                          | A      | 13  | 57,4±4,3*    | 13 | 79,6±3,5**    | 17 | 59,2±3,9     |
|   | B      | 18  | 68,8±5,5     | 20 | 67,0±3,1***   | 20 | 59,4±1,8***^ |
| АЧТВ, сек (35–45)                         | A      | 13  | 31,2±1,5***  | 13 | 32,6±1,0*     | 18 | 31,3±1,8***  |
|   | B      | 19  | 39,2±1,7     | 21 | 39,0±1,2      | 20 | 37,2±1,5     |
| МНО, (1,0)                                | A      | 13  | 0,92±0,01*** | 13 | 0,94±0,01#    | 18 | 0,92±0,01*** |
|   | B      | 19  | 1,0±0,02     | 21 | 1,01±0,03     | 20 | 0,98±0,01    |
| Тромбиновое время, сек (30–40)            | A      | 13  | 31,8±1,3     | 13 | 32,4±2,4      | 16 | 29,4±1,1     |
|   | B      | 17  | 32,3±2,3     | 20 | 34,4±2,9      | 16 | 30,0±1,1     |
| Протеин С, НО, (0,7–1,5)                  | A      | 13  | 0,76±0,05**  | 13 | 0,97±0,08***  | 17 | 0,93±0,05*** |
|   | B      | 19  | 1,05±0,07*   | 17 | 1,29±0,09**   | 17 | 0,86±0,05*** |
| Фибриноген, г\л, (2–4)                    | A      | 12  | 3,0±0,3*     | 13 | 4,0±0,3**     | 18 | 5,6±0,35***  |
|   | B      | 19  | 3,2±0,17*^   | 21 | 3,6±0,14**    | 20 | 5,8±0,31***  |
| Хагеман-зависимый фибринолиз, мин. (5–15) | A      | 13  | 12,1±1,3*    | 13 | 21,4±3,5**^   | 18 | 33,1±4,5#*** |
|   | B      | 18  | 9,8±1,8*     | 21 | 18,6±2,0**^   | 20 | 24,5±2,6***  |
| Д-димеры, мг\л (<0,3)                     | A      | 13  | 0,82±0,28    | 12 | 0,48±0,21**   | 18 | 1,15±0,2     |
|   | B      | 19  | 0,47±0,15    | 18 | 0,42±0,12**   | 17 | 0,93±0,16*** |
| РКФМ, г\л (3–4×10 <sup>3</sup> )          | A      | 13  | 7,3±0,9#*    | 13 | 16,2±2,0      | 18 | 20,7±1,9***  |
|   | B      | 19  | 11,4±1,9*    | 21 | 16,5±1,5**    | 20 | 23,3±1,4***  |
| Агрескрин, сек (14–18)                    | A      | 13  | 10,5±0,8     | 13 | 11,4±0,9      | 18 | 11,1±1,5     |
|   | B      | 19  | 11,9±0,9     | 21 | 10,4±0,6      | 20 | 10,8±0,8     |
| АТ-III, % (80–120)                        | A      | 13  | 101±6,5      | 11 | 89±5,0        | 15 | 105±7,8      |
|   | B      | 19  | 91±5,6       | 17 | 100,8±6,2***^ | 13 | 116,3±4,1*** |

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$  – достоверные различия между группами А, В на этапе исследования. # –  $0,1 > p > 0,5$  – достоверные различия между группами А, В на этапе исследования. • –  $p < 0,05$  – между 1 и 2 этапами в группе; \*\* –  $p < 0,05$  – между 2 и 3 этапами в группе; \*\*\* –  $p < 0,05$  – между 3 и 1 этапами в группе. ^ –  $0,1 > p > 0,5$  – достоверность различий между этапами в группе. А – больные хронической ишемической болезнью сердца. В – больные острым коронарным синдромом.

тромбоцитов в обеих группах. Выявлена тенденция к удлинению АВР, АЧТВ, что может быть следствием недостатка факторов внутреннего пути свертывания вследствие длительной активации. АВР коррелировало с АЧТВ ( $r=+0,6$ ) и тромбиновым временем ( $r=+0,8$ ), тромбиновое время с активностью системы протеина С ( $r=+0,6$ ). Тенденция к снижению общей коагуляционной активности обусловлена дефицитом некоторых факторов внутреннего механизма свертывания и активностью системы протеина С. Резервные возможности противосвертывающей и фибринолитической систем в пределах референтных значений, о чем свидетельствует корреляция между уровнем фибриногена и временем Хагеман-зависимого фибринолиза ( $r=+0,5$ ).

Тромбоцитарный компонент гемостаза обеспечивает быстрое формирование тромбоцитарных сгустков в месте повреждения сосуда. Кроме того, тромбоциты выделяют вещества-вазоконстрикторы, а их мембраны обеспечивают поверхность и фосфолипидные компоненты для формирования комплексов «энзим-кофактор» на следующем этапе коагуляции. Взаимодействие плазменных факторов свертывания приводит к завершению формирования тромба путем армирования его нитями фибрина. Острый коронарный синдром – НС/ИМ – имеют общую морфологическую основу. Разрыв атеросклеротической бляшки, кровоизлияние в бляшку или, реже, нарушение цело-

стности покрывающего бляшку эндотелия в сочетании с повышенной свертывающей активностью крови (гиперкоагуляцией и повышенной агрегацией тромбоцитов), приводит к тромбообразованию на разрыве или дефекте эндотелия коронарной артерии [13]. Непрочные тромбоцитарные тромбы могут быть источником микроэмболий дистальных участков коронарных сосудов, в соответствующих участках миокарда образуются некрозы. Циркулирующие тромбоциты адгезируются в области поврежденного эндотелия, что приводит к освобождению мощных сосудистых и проагрегантных веществ, активации тромбоцитарных гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов. Активированные рецепторы связывают ряд веществ, особенно фибриноген, что вызывает образование тромба.

Достоверно более высокий уровень РКФМ свидетельствует об активации свертывания, наличии большого количества тромбина и других неспецифических протеолитических ферментов в кровотоке и о потенциальной опасности развития тромбозов. Перед операцией адекватных изменений со стороны протромбинового комплекса, АЧТВ ( $p=0,6$ ) (хотя у некоторых больных с ОКС наблюдалось незначительное удлинение АЧТВ), тромбинового времени не выявлено (табл. 1). Таким образом, для выявления нарушений в системе гемостаза у больных с ОКС необходим более широкий спектр тестов: агрегация тромбоцитов, АЧТВ, МНО, определение активности системы протеина С, времени Хагеман-за-

висимого фибринолиза, количество фибриногена, РКФМ и D-димеров.

Выявленные нарушения по классификации ДВС-синдромом не являются, так как активность физиологических антикоагулянтов (в частности, активность системы протеина С) и фибринолиза достоверно находились в пределах нормы. Однако, данные нарушения, по-видимому, могут способствовать развитию ДВС-синдрома в критическом состоянии. Гемостатический статус является лишь дополнительной информацией для предсказания риска коронарной болезни и подтверждает мнение авторов о том, что у части больных при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда отсутствуют адекватные изменения со стороны протромбинового комплекса, АЧТВ, тромбинового времени [14, 15].

При сравнении показателей гемостаза перед операцией в группах А и В (табл. 2), выявлена активация внешнего и внутреннего путей коагуляции в группе А — АЧТВ ( $p < 0,05$ ), МНО ( $p < 0,05$ ) — достоверно относительно группы В. Эти факты свидетельствуют о наличии в кровотоке большого количества активированных факторов свертывания, вследствие чего снизилась активность системы протеина С ( $p < 0,05$ ).

Увеличение агрегации тромбоцитов и количества РКФМ ( $p < 0,05$ ) свидетельствует об активации свертывания у данной категории больных. РКФМ являются маркерами тромбинемии и внутрисосудистого свертывания крови, о чем свидетельствует их корреляция с АЧТВ ( $r = -0,65$ ).

В группе В перед операцией в отличие от группы А, активации внешнего, внутреннего путей коагуляции нами не выявлено, хотя высокий уровень РКФМ, D-димеров, гиперагрегация тромбоцитов, свидетельствовали об активации свертывания. АЧТВ и МНО достоверно находились в пределах физиологической нормы, хотя значения АЧТВ у некоторых пациентов находилось на верхних границах нормы и даже незначительно её превышало. Корреляция АВР с тромбиновым временем ( $r = +0,8$ ) и с АЧТВ ( $r = +0,6$ ), а также корреляция тромбинового времени и активности системы протеина С ( $r = +0,6$ ), при нормальных показаниях протромбинового и тромбинового времени, отражает состояние начального этапа внутреннего механизма коагуляции и свидетельствует о дефиците в кровотоке активированных факторов — XII, XI, IX или VIII, либо о наличии их ингибиторов (гепарин и другие). Активность физиологических антикоагулянтов также находилась в пределах физиологической нормы, хотя активность АТ-III была в этой группе ниже (снижение активности в связи с длительной активацией свертывания, наличием тромбина и других факторов, являющихся субстратом для инактивации), а активность системы протеина С выше, что также может быть следствием дефицита VIII фактора (количество субстрата для ингибирования незначительно).

В первые сутки после операции в группе А, также сохранялась повышенная наклонность крови к свертыванию, хотя и произошли некоторые изменения. Оперативное вмешательство, поступление в кро-

воток большого количества биологически активных веществ, усиливают каскад свертывания и фибринолиза. Стабилизация фибрином раневой поверхности, накопление продуктов деградации фибриногена/фибрина ведут к снижению общей коагуляционной активности. В группе с ХИБС наблюдалось достоверное снижение общей коагуляционной активности плазмы крови, о чем свидетельствует удлинение АВР (видимо, вследствие накопления большого количества ингибиторов свертывания и продуктов паракоагуляции). Повышение в кровотоке тромбина привело к повышению активности системы протеина С и снижению активности АТ-III, (АТ-III — ингибитор тромбина), о чем и свидетельствует корреляция активности протеина С и активности АТ-III ( $r = +0,65$ ). Соединяясь с тромбомодулином тромбин теряет свою субстратспецифичность (активация V, VIII, XI факторов, фибриногена и тромбоцитов), но активирует протеин С. Вследствие этого прерывается активация плазменного звена гемостаза и тормозится образование тромбина. В связи с повышением активности системы протеина С произошло незначительное снижение активированных факторов внутреннего и общего механизмов свертывания, о чем также свидетельствует корреляция АЧТВ с активностью системы протеина С ( $r = +0,8$ ) и снижение общей коагуляционной активности — корреляция АВР с АЧТВ ( $r = +0,7$ ), системы протеина С и тромбинового времени ( $r = +0,82$ ), АВР с тромбиновым временем ( $r = +0,64$ ), АЧТВ с тромбиновым временем ( $r = +0,71$ ).

Агрегация тромбоцитов оставалась повышенной, оставались активированными внешний и внутренний пути свертывания.

Увеличилось количество продуктов коагуляции, удлинилось время фибринолиза.

В первые сутки после операции в группе В об активации свертывания говорят только дальнейшее увеличение агрегации тромбоцитов, D-димеров, РКФМ и увеличение времени Хагеман-зависимого фибринолиза плазмы крови. АЧТВ у части пациентов было незначительно удлинено. Повышение РКФМ и активности протеина С — говорят о повышении тромбиногенеза ( $r = +0,5$ ). Наличие тромбина способствовало увеличению РКФМ и активности системы протеина С ( $r = +0,5$ ). Уровень фибриногена изменялся в пределах верхних границ нормы и коррелировал с активностью АТ-III ( $r = +0,63$ ). Удлинилось время лизиса сгустка, возможно, вследствие дефицита XII фактора — физиологического активатора фибринолиза (удлинение АЧТВ у части больных этой группы), увеличением субстрата фибринолиза, накоплением ингибиторов и ПДФ. Фактор XII а — протеолитический фермент, обладающий эстеразной активностью, является важным пусковым механизмом в активации систем свертывания: фибринолитической, кининовой и комплимента.

Состояние умеренной гиперкоагуляции после оперативного вмешательства — явление естественное и обычно является компенсированным, но, тем не менее,

должно рассматриваться как фактор риска для развития тромботических осложнений.

Перед выпиской в обеих группах сохранялась повышенная наклонность крови к внутрисосудистому свертыванию. Различия по ряду показателей между группами нивелировались.

Несмотря на то, что общая коагуляционная активность находилась в пределах физиологической нормы, МНО на 3 этапе — было незначительно укороченным в группе А и свидетельствовало об активации внешнего и общего путей свертывания ( $r=+0,6$ ). Высокий уровень РКФМ обусловлен высоким уровнем фибриногена ( $r=+0,6$ ), а уровень D-димеров — уровнем РКФМ ( $r=+0,6$ ) и адекватностью фибринолиза ( $r=+0,83$ ). О состоятельности фибринолиза свидетельствует его корреляция с уровнем РКФМ ( $r=+0,75$ ) и D-димеров ( $r=+0,85$ ).

В группе В у части больных по-прежнему наблюдалось удлинение АЧТВ при нормальных значениях МНО и тромбинового времени, что свидетельствовало о дефиците факторов внутреннего механизма свертывания у данной категории больных.

Система протеина С стоит несколько особняком, так как факторы этой системы, регулируя гемостаз, участвуют как в свертывании, так и в противосвертывании и фибринолизе. Активность системы протеина С и активность антитромбина III, характеризующие противосвертывающую систему на всех этапах исследования в обеих группах находились в пределах нормы. Значения активности системы протеина С в группе А перед операцией были низкими, к моменту выписки повысились, а в группе В снизились (различия были достоверными только на 1, 2 этапах между группами).

Известно, что фибриноген является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Это применимо даже к уровню фибриногена 3 г/л [16]. Значения фибриногена изменялись неоднозначно, но к моменту выписки в обеих группах выявлена значительная гиперфибриногенемия, хотя перед операцией его значения были в пределах референтных значений.

D-димеры, как маркеры активности коагуляции, образования фибрина и фибринолитической активности, обладающие чувствительностью 97,1% и специфичностью 91,2%, у больных с ХИБС и ОКС значительно превышали нормальные значения и свидетельствовали о сохранении тромбогенности у исследуемых больных [17, 18].

На 3 этапе исследования в обеих группах выявлено удлинение времени лизиса сгустка. В группе В это обусловлено, вероятно, дефицитом XII фактора — физиологического активатора фибринолиза (удлинение АЧТВ), значительным увеличением субстрата фибринолиза и накоплением ингибиторов фибринолиза (в том числе и патологических). Удлинение времени лизиса сгустка в группе А обусловлено, видимо, в большей степени, накоплением ингибиторов фибринолиза. Так, ингибитор активатора плазминогена локализуется не

только в эндотелии, но и в тромбоцитах, агрегация которых при нормальном и повышенном их количестве на всем протяжении исследования в обеих группах была также повышенной.

## Заключение

Результаты исследований говорят о том, что у всех обследованных больных на всех этапах исследования преобладала повышенная наклонность крови к внутрисосудистому тромбообразованию, но степень нарушений и причины ее возникновения в группах, вероятно, различны [19].

В группе А (ХИБС) перед выпиской эти нарушения были более выраженными, так как наблюдалась не только повышенная способность крови к агрегации тромбоцитов, но и активация внешнего и внутреннего путей коагуляции. Резервные возможности системы гемостаза в этой группе были выше, вероятно, за счет отсутствия дефицита отдельных факторов свертывания и более высоких резервных возможностей фибринолитической системы — время Хагеман-зависимого фибринолиза удлинено вследствие увеличения субстрата для плазмина и накопления ингибиторов фибринолиза. О состоятельности фибринолиза свидетельствует адекватный уровень D-димеров и корреляция между временем фибринолиза, уровнем РКФМ, фибриногена и D-димеров. Полученные данные указывают на наличие предтромботического состояния, т.е. на потенциальную тромбоопасность, которая при имеющихся других факторах риска может с большой вероятностью реализоваться в тромбоз.

В группе В (ОКС) перед выпиской о повышенной наклонности крови к свертыванию свидетельствуют: гиперагрегация тромбоцитов, большое количество растворимых комплексов фибрин-мономеров (РКФМ), фибриногена, увеличение времени Хагеман-зависимого фибринолиза (вероятно из-за дефицита факторов свертывания) и высокий уровень D-димеров. Эти факты говорят об избыточной генерации тромбина (тромбинемии), ускоренном внутрисосудистом образовании фибрина. Активация свертывающей системы крови обусловлена, видимо, нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза. Показатели внутреннего механизма коагуляции находились достоверно в пределах физиологической нормы на всех этапах исследования (хотя у части больных наблюдалось удлинение АЧТВ), даже на 3 этапе исследования, когда такие показатели, как уровень РКФМ, фибриногена, D-димеров свидетельствовали о тромбинемии и активации свертывания. Возможно, это связано с тем, что патофизиологическим механизмом развития острого коронарного синдрома и прогрессирующего тромбообразования является надрыв атеросклеротической бляшки и выход в кровоток большого количества тканевого тромбопластина, запускающего свертывание, что ведет к чрезмерному образованию тромбина и в дальнейшем — чрезмерно-

му, нелокализованному образованию фибрина. Поскольку резервные возможности системы гемостаза не безграничны, вероятно, что у больных этой группы развился дефицит факторов свертывания вследствие потребления их для стабилизации функционального состояния системы гемостаза (вследствие инфаркта миокарда/нестабильной стенокардии). Можно предположить, что у больных ОКС более низкие, чем у больных ХИБС, резервы функционального состояния системы гемостаза, которые нормализуются только через значительное время после устранения агентов, вы-

завших тромбогенный сдвиг. Эти данные могут быть следствием не только увеличения тромбиногенеза, но и свидетельствовать о появлении неспецифических ферментов, оказывающих ингибирующее влияние на разные этапы процессов свертывания (накоплением ингибиторов внутреннего пути свертывания, таких, как C<sub>1</sub>-эстеразный ингибитор), иммунных ингибиторов, являющихся специфическими антителами против определенных факторов (VIII, IX), а также патологических белков, ингибирующих II, V, Ха факторы и обладающих антитромбиновым действием.

#### Литература

1. Бокерия Л. А. Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева 2002; 3 (1).
2. Бокерия Л. А., Самуилова Д. Ш., Шведунова В. Н., Самсонова Н. Н. Маркеры воспалительного ответа после радикальной коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2003; 2 (3): 48.
3. Милас Б. Л., Джоубс Д. Р., Горман Р. К. Терапия кровотечений и коагулопатий после операции на сердце. Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания 2002; 3 (4).
4. Оганов Р. Г., Поздняков Ю. М., Волков В. С. Ишемическая болезнь сердца. М.: Издательский Дом Синергия; 2002.
5. Баркаган З. С., Момот А. П. Основные методы лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза. Барнаул; 1998.
6. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО; 2001. 296.
7. Barber M., Langhorne P., Rumley A. et al. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. Stroke 2004; 35: 1421–1425.
8. Gallus A. S. Management options for thrombophilias. Seminar Thromb. Hemost. 2005; 31: 118–126.
9. Schafer A. I., Levine M. N., Konkle B. A. et al. Thrombotic disorders: diagnosis and treatment. Hematology 2003; 520–539.
10. Segev A., Ellis M. N., Segev F. et al. High prevalence of thrombophilia among young patients with myocardial infarction and few conventional risk factors. Cardiology 2005; 98 (3): 421–424.
11. 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. Vascul. Biology. 2002; 22: 704–709.
12. Lowe G. D. O., Sweetnam P. M., Garmel J. W. G. et al. C-reactive protein, fibrin-D-dimer, and risk of ischemic heart disease (The Caerphilly and Speedwell Studies). Arterioscl. Thromb. Biol. 2004; 24: 1957–1962.
13. Панченко Е. П. Анти тромботическая терапия при инфаркте миокарда. Рус. мед. журн. 1999; 7(15): 728–729.
14. Thomas D. P. Anticoagulants and myocardial infarction: A reappraisal. Ed. by T. N. Meade. Chichester etc: J. Wiley Sons; 1984. 223–242.
15. Sandercock P., Gubitz G., Counsell C. Anticoagulants for acute ischemic stroke. Stroke 2004; 35: 2916–2917.
16. Хофман-Ля Рош Ф. Полезные факты о коагуляции. М.: Рош-Москва; 2000.
17. Kosinski C. M., Mull M., Schwarz M. et al. Do normal D-dimer levels reliable exclude cerebral sinus thrombosis. Stroke 2004; 35: 2820–2825.
18. Петч Б., Мадленер К., Сушко Е. Гемостазиология. Рациональная диагностика и терапия. Киев: Здоровья; 2006.
19. Фролов В. А., Билибин Д. П. Патофизиологические механизмы клинических проявлений расстройств местного кровообращения. В кн.: Общая патофизиология. М.: Медицинское информационное агентство; 2006. 11–19.

Поступила 17.10.06

**Диссертации на соискание ученой степени доктора наук, защищенные после 01 июля 2004 года без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 11 Положения о порядке присуждения ученых степеней.**

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- Анестезиология и реаниматология;
- Общая реаниматология.