

Свертывающая система крови и объем кровопотери при коронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией с различной чувствительностью к аспирину

У.М. Мухамедова, М.А. Карпенко, В.Н. Солнцев

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

Мухамедова У.М. — аспирант ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; Карпенко М.А. — доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; Солнцев В.Н. — руководитель лаборатории математического моделирования факультета математики и механики ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова».

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: umedakardio-2@mail.ru (Мухамедова Умеда).

Резюме

Цель исследования — оценить динамику изменений показателей системы гемостаза и объем кровопотери у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ), подвергшихся аортокоронарному шунтированию в зависимости от их чувствительности к аспирину. **Материалы и методы.** Обследовано 66 больных ИБС и АГ, имеющих стенокардию напряжения III–IV функционального класса, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от лабораторной оценки ответа на аспирин, определяемого с помощью анализатора функции тромбоцитов PFA-100. В первую группу вошли 22 пациента с выявленной резистентностью к аспирину, во вторую группу — 44 пациента без нее. Возраст больных составил от 49 до 68 лет, из них 27 женщин и 39 мужчин. В интраоперационном и раннем послеоперационном периоде определяли объем кровопотери. Лабораторную оценку риска развития кровотечения проводили с помощью показателей функционального состояния тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза в обеих группах. **Результаты.** Показано, что объем кровопотери в интра- и послеоперационном периоде АКШ, динамика показателей коагулограммы и тромбоэластограммы не зависят от низкой чувствительности больных к аспирину.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, аспиринорезистентность, кровопотеря, аспирин, гемостаз.

Coagulation system reaction to blood loss volume as a result of coronary artery bypass surgery in aspirin-resistant patients with coronary heart disease and arterial hypertension

U.M. Mukhamedova, M.A. Karpenko, V.N. Solncev

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: umedakardio-2@mail.ru (Umeda Mukhamedova, MD, PhD student).

Abstract

Objective. To assess the coagulation system reaction and blood loss volume depending on aspirin resistance in hypertensive patients with coronary heart disease who underwent bypass surgery. **Design and methods.** A total of 66 patients with arterial hypertension and coronary heart disease (angina pectoris of III–IV functional class according to Canadian classification) who underwent myocardial revascularization using extracorporeal circulation were examined. All patients were divided into two groups depending on aspirin resistance phenomenon. 22 aspirin-resistant patients formed the first group, the other group consisted of 44 aspirin-sensitive patients. The patients were 49 to 68 year old, and there were 27 women and 39 men. During intraoperative and postoperative periods blood loss was measured in all subjects. **Results.** We

showed that 22 out of 66 patients were aspirin-resistant. No relationship between blood loss volume during intraoperative and postoperative periods and aspirin resistance was observed. All hemostatic system indices regardless of aspirin resistance phenomenon changed equally in both groups.

Key words: coronary artery bypass surgery, aspirin resistance, blood loss, aspirin, hemostasis.

Статья поступила в редакцию: 06.10.11. и принята к печати: 12.10.11.

Введение

Одной из наиболее актуальных проблем в кардиохирургии является ранний тромбоз шунтов после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) [1]. Ишемия миокарда, обусловленная спазмом и тромбозом коронарных артерий, наиболее часто наблюдается в конце операции и в раннем послеоперационном периоде. Причиной этого является повреждение эндотелия коронарных артерий и неразрывно связанный с этим дисбаланс в системе гемостаза во время искусственного кровообращения (ИК) [2, 3].

По данным клинических исследований 40–50 % венозных шунтов прекращают функционировать в течение 10 лет. Приблизительно 20–30 % шунтов окклюдуются в течение первого года, а 10–15 % — в течение первого месяца после операции [4]. Тромбоз шунтов приводит к развитию повторных инфарктов миокарда и увеличивает летальность в раннем послеоперационном периоде после АКШ. Однако профилактика данных осложнений остается проблемой, далекой от окончательного решения [4]. Одной из причин развития тромботических осложнений у оперированных больных ишемической болезнью сердца (ИБС) принято считать наличие аспиринорезистентности. Ряд авторов полагают, что именно это явление приводит к развитию инфаркта миокарда (ИМ) и раннему тромбозу шунтов [5, 6]. Совершенно очевидно, что аспирин значительно снижает частоту окклюзий венозных шунтов в течение первого года после операции АКШ и уменьшает риск сердечно-сосудистых событий в целом почти на 25 % [7], но зачастую данные осложнения развиваются и на фоне его применения. По литературным данным резистентность к аспирину достигает 50 %, что может быть связано с использованием аппарата ИК во время операции [8, 9]. На данный момент общепринятое определение резистентности к антиагрегантам отсутствует, так же как и четкие критерии этого феномена, достоверные методы его выявления и возможности устранения [10, 11]. Другая сторона проблемы заключается в том, что назначение антитромбоцитарных препаратов в предоперационном периоде зачастую приводит к увеличению риска кровотечений в интра- и послеоперационном периоде. Следовательно, остается актуальным поиск маркеров геморрагических осложнений, позволяющих обеспечить индивидуальный подход в ведении таких пациентов.

Цель исследования — оценить динамику изменений показателей системы гемостаза, а также объем интра- и послеоперационной кровопотери у больных ИБС и артериальной гипертензией (АГ), подвергшихся операции реваскуляризации миокарда в зависимости от их чувствительности к аспирину.

Материалы и методы

Обследовано 66 больных ИБС и АГ, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда в условиях ИК, которые находились на лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ в период с апреля 2009 года по апрель 2010 года. Возраст больных составил от 49 до 68 лет (табл. 1). Среди обследованных было 27 женщин и 39 мужчин. Сахарный диабет тип 2 был диагностирован у 9 человек. У 4 больных имелась варикозная болезнь нижних конечностей. Продолжительность АГ у всех пациентов составила от 2 до 10 лет ($6,3 \pm 1,4$ года). Всем больным была выполнена коронарография.

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Показатель	Наличие аспиринорезистентности I группа (n=22)	Отсутствие аспиринорезистентности II группа (n=44)
Возраст, годы	61 ± 10	61 ± 10
Длительность АГ, годы	$6,0 \pm 1,4$	$6,3 \pm 1,4$
САД, мм рт. ст.	$137,8 \pm 23,3$	$135,8 \pm 22,3$
ДАД, мм рт. ст.	$78,9 \pm 10,8$	$78,9 \pm 10,8$
Количество шунтов, n	$3,4 \pm 1,0$	$3,3 \pm 0,8$
Длительность ИК, минуты	97 ± 30	95 ± 33

Примечание: САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление.

Критерии включения: уровень артериального давления $> 140/90$ мм рт. ст., стенокардия напряжения II–IV функционального класса (ФК) по Канадской классификации с подтвержденным атеросклеротическим поражением коронарного русла, по данным коронарографии наличие стеноза более 70 % хотя бы одной коронарной артерии, принятие решения о выполнении операции коронарного шунтирования в условиях ИК в плановом порядке. Критерии исключения: комбинированные кардиохирургические вмешательства (АКШ + резекция аневризмы левого желудочка, АКШ + пластика/протезирование митрального клапана, АКШ + пластика дефекта межжелудочковой перегородки, АКШ + протезирование аортального клапана), наличие постоянной формы фибрилляции предсердий, прием варфарина.

Изменения в системе гемостаза изучали на основе комплекса инструментальных и лабораторных методов. Среди лабораторных тестов определялись следующие:

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОДВЕРГШИХСЯ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ**

Показатель	Наличие аспиринорезистентности 1-я группа (n = 22)				Отсутствие аспиринорезистентности 2-я группа (n = 44)			
	До опер	После ИК	1-е сут.	7-е сут.	До опер	После ИК	1-е сут.	7-е сут.
Кол. трб, тыс/мкл	201 ± 58	134 ± 42	168 ± 48	320 ± 98	208 ± 63	129 ± 32	156 ± 44	329 ± 91
МСF-I, мм	59,3 ± 4,7	51,0 ± 5,2	57,9 ± 5,8	70,6 ± 5,2	61,6 ± 6,2	51,8 ± 7,4	57,9 ± 5,0	73,6 ± 4,3
АЧТВ, сек.	36,4 ± 5,1	43,3 ± 7,3	37,7 ± 7,2	34,5 ± 5,0	37,6 ± 5,1	41,7 ± 6,5	38,4 ± 6,1	33,9 ± 4,7
ТВ, сек.	16,1 ± 1,4	17,1 ± 1,9	17,0 ± 6,1	16,0 ± 1,2	17,2 ± 3,2	18,7 ± 3,5	15,7 ± 2,0	16,1 ± 1,5
ПТВ, %	88,1 ± 15,8	60,4 ± 9,3	72,3 ± 13,4	91,8 ± 17,8	82,2 ± 12,4	61,8 ± 15,4	66,8 ± 14,5	87,3 ± 13,2
К-я-ФГ, г/л	3,16 ± 0,63	1,97 ± 0,65	3,76 ± 0,69	6,22 ± 1,22	3,25 ± 0,93	2,13 ± 0,73	3,74 ± 0,86	6,42 ± 1,28
АТ-III, %	85,7 ± 20,5	62,5 ± 12,9	86,5 ± 16,3	97,7 ± 13,7	80,3 ± 16,8	57,9 ± 15,0	77,7 ± 13,6	101,3 ± 15,5
Протеин С, %	92,1 ± 21,5	54,1 ± 19,4	76,5 ± 16,1	91,8 ± 16,3	92,4 ± 22,2	68,1 ± 26,4	83,4 ± 21,2	95,6 ± 13,8
Протеин S, %	90,3 ± 22,3	55,5 ± 16,4	75,9 ± 16,5	88,7 ± 17,4	84,8 ± 15,4	62,3 ± 26,4	83,4 ± 21,2	92,6 ± 18,6
СТ -I, сек.	172 ± 45	194 ± 55	159 ± 26	165 ± 32	156 ± 26	196 ± 46	162 ± 24	164 ± 29
МСF-F, мм	15,0 ± 2,0	9,4 ± 2,9	16,6 ± 4,3	28,0 ± 6,1	16,9 ± 4,7	10,1 ± 3,0	17,1 ± 4,5	31,4 ± 9,1
Интраопе- рационная кровопотеря, мл	324 ± 168				299 ± 127			
Дренажная кровопотеря, мл	365 ± 139				383 ± 132			

Примечание: Кол. трб, тыс/мкл — количество тромбоцитов; МСF-I, мм — максимальная твердость сгустка, отражающая вклад тромбоцитов в образование сгустка; АЧТВ, сек. — активированное частичное тромбопластиновое время; ТВ, сек. — тромбиновое время; ПТВ, % — протромбиновое время; К-я-ФГ, г/л — концентрация фибриногена; АТ-III, % — антитромбин-III; МСF-F, мм — максимальная твердость сгустка, отражающая вклад фибриногена в образование сгустка; СТ-I, сек. — время образования сгустка.

число тромбоцитов, концентрация фибриногена (ФГ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), тромбиновое время (ТВ), уровень антиромбина — III (АТ III, %), протеина С и S (%). Дополнительно к рутинным биохимическим тестам системы гемостаза использовался хорошо известный инструментальный метод — тромбоэластография (ТЭГ) [6]: тест maximum clotting formation item (МСF-INTEM), определяющий вклад тромбоцитов в образование сгустка, clotting time (СТ) — время образования сгустка и тест maximum clotting formation (МСF-FIVTEM), характеризующий вклад ФГ в образование сгустка.

Кроме того, проводилась оценка объема интра- (от момента подключения аппарата ИК до момента его отключения и фиксирования дренажей в полости перикарда с последующей транспортировкой пациента в реанимационное отделение) и послеоперационной

кровопотери (в течение первых суток после операции), мл/24 часа. Параметры системы гемостаза исследовались до операции, через 20 минут после завершения ИК и нейтрализации гепарина протамина сульфатом, на 1-е и 7-е сутки после операции. Для более подробной оценки состояния аспиринорезистентности и объема интра- и послеоперационной кровопотери пациенты с ИБС и АГ, подвергшиеся операции АКШ, были разделены на 2 группы. Первая группа включала 22 больных с низкой чувствительностью к аспирину, вторая — 44 больных с высокой чувствительностью к аспирину. Пациенты обеих групп имели АГ 2-й степени. Феномен «аспиринорезистентности» выявляли у больных до операции с помощью анализатора PFA-100. Для этой цели использовали картридж коллаген/аденозиндифосфат с референсными значениями 68–121 сек.

Анализатор функции тромбоцитов PFA-100 моделирует процесс закупорки сосуда при его повреждении.

Это единственный анализатор, позволяющий выявить дефекты адгезии тромбоцитов к коллагену [5].

Известно, что в условиях отсутствия потока крови, например, в суспензии тромбоцитов, ФГ доминирует над фактором фон Виллебранда в связывании с гликопротеинами GPIIb/IIIa. Однако в потоке крови (в естественных условиях) решающим звеном процесса агрегации на самом деле является не ФГ, а фактор фон Виллебранда [10].

В отличие от стандартных агрегометров PFA-100 позволяет наблюдать за процессом закупорки сосуда *in vitro* при моделировании этого процесса в специально созданном картридже. Каждый картридж содержит специальный канал, имеющий в своей стенке микроотверстие, моделирующее повреждение стенки сосуда. На стенке канала в месте «повреждения» нанесены коллаген и агонист (эпинефрин для первичного скрининга, АДФ для оценки влияния аспирина). В цельной крови, проходящей по такому каналу, активируется процесс первичного гемостаза и образование сгустка.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью компьютерной программы Statistica, v7. Для выявления статистически значимых межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ и непараметрические методы Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица. С учетом принципа множественных сравнений пороговое значение p было принято равным 0,01.

Результаты

Изучение антропометрических данных, длительности АГ, уровня артериального давления, количества шунтов и длительности ИК не показало значимых различий между двумя группами (табл. 1).

В таблице 2 приведены данные, характеризующие состояние гемостаза, объем интра- и послеоперационной кровопотери у больных АГ и ИБС, подвергшихся АКШ, в зависимости от их чувствительности к аспирину.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий между двумя группами, как по динамике показателей, характеризующих функциональное состояние системы гемостаза, так и по объему интра- и послеоперационной кровопотери.

Заключение

Эффективное лечение антиагрегантами всегда представляет собой балансирование между риском тромбоза и риском кровотечения. У большинства больных такое балансирование сопровождается снижением агрегационных характеристик тромбоцитов и обеспечивает лечебный эффект даже без соответствующего контроля. При этом следует учесть, что у некоторых больных эффект антиагреганта отсутствует в силу действия разных факторов, объединенных понятием «резистентность», у других имеется чрезмерное подавление функции тромбоцитов, грозящее геморрагическими осложнениями разной степени выраженности.

Понятие «аспиринорезистентность» до конца не определено. Это может быть просто клиническая неспособность аспирина предотвращать артериальные тром-

бозы или недостаточное по лабораторным показателям ингибирование функциональной активности тромбоцитов, а также близкая к нормальной концентрации в моче метаболитов тромбосана [12].

Несмотря на то, что аспирин влияет на свертывание крови за счет активации фибринолиза и угнетения образования фибрина, его противотромботический эффект практически полностью определяется ингибированием циклооксигеназы-1 тромбоцитов. Это отчасти объясняет полученные нами данные, свидетельствующие об отсутствии реакции системы гемостаза, объема интра- и послеоперационной кровопотери у больных ИБС и АГ с различной чувствительностью к аспирину на этапах периоперационного периода при ранних сроках отмены ацетилсалициловой кислоты.

Таким образом, с учетом вариабельности в лабораторной оценке ответа на аспирин у больных АГ и ИБС очевидна необходимость дифференцированного подхода к назначению терапии антиагрегантами.

Литература

1. Erlinge D., Borna C., Lazarowski E. et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels // *Thromb. J.* — 2005. — Vol. 3, № 9. — P. 10.
2. Кацяя Г.В. Факторы, влияющие на несостоятельность аутоартериальных и аутовенозных коронарных шунтов после прямых реваскуляризирующих операций у больных ИБС // *Тромбоз и реология.* — 2003. — № 2. — С. 25–27.
3. Johansson P.I. Hemostatic strategies for minimizing mortality in surgery with major blood loss // *Curr. Opin. Hematol.* — 2009. — Vol. 16, № 6. — P. 132–133.
4. Allif R.M., Armstrong P.W., Carver J.R. et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk management with hazard for coronary disease events. Task force S. Stratification of patients into high, medium, and low risk subgroups for purposes of factor management // *J. Am. Cardiol.* — 1996. — Vol. 27, № 17. — P. 1007–1019.
5. Chen W., Lee P., Ng W. et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43, № 6. — P. 1122–1126.
6. Martini W.Z., Cortez D.S., Dubick M.A. et al. Thromboelastography is better than PT, aPTT, and activated clotting time in detecting clinically relevant clotting abnormalities after hypothermia, hemorrhagic shock and resuscitation in pigs // *J. Trauma.* — 2008. — Vol. 65, № 3. — P. 535–543.
7. Serebruany V.L. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 34, № 2. — P. 45–51.
8. Kim H., Lee H.K., Han K., Jeon H.K. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease or ischemic cerebrovascular disease // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2009. — Vol. 39, № 3. — P. 289–294.
9. Tabuchi N., De Haan J., Boonstra P.W., Van Oeveren W. Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1993. — Vol. 106, № 5. — P. 828–833.
10. Sane D.S., McKee S.A., Malinin A.I., Serebruany V.L. Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 90, № 41. — P. 893–895.
11. Woodman R.C., Harker L.A. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass // *Blood.* — 1990. — Vol. 76, № 9. — P. 1680–1697.