

## Оценка гемостатического потенциала крови при операциях коронарного шунтирования на фоне длительной терапии ацетилсалициловой кислотой

О.В. ГРУЗДЕВА<sup>1</sup>, Е.В. ФАНАСКОВА<sup>1</sup>, О.Е. АКБАШЕВА<sup>3</sup>, Е.Г. УЧАСОВА<sup>1</sup>, Т.Ю. ПЕНСКАЯ<sup>1</sup>, Г.П. ПЛОТНИКОВ<sup>1</sup>, Ю.А. ДЫЛЕВА<sup>1</sup>, К.Е. КРИВОШАПОВА<sup>1,2</sup>, О.Л. БАРБАРАШ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить параметры теста генерации тромбина у пациентов с ишемической болезнью сердца при аортокоронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения после трансфузии донорского тромбоцитарного концентрата на фоне длительной терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК).

**Материалы и методы.** Обследовали 148 больных ишемической болезнью сердца, которым выполнена плановая первичная операция коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения на фоне сохраненной терапии АСК (75—100 мг/сут). В зависимости от трансфузии донорского тромбоцитарного концентрата всех пациентов разделили на 2 группы: 1-я 76 — с трансфузией донорских тромбоцитов и 2-я 72 — без трансфузии тромбоцитов. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. На до-, интра- и раннем послеоперационном этапах оценивали следующие параметры теста генерации тромбина: Lag time (время запаздывания, мин), Peak thrombin (пиковая концентрация тромбина, нмоль/л), Time to peak (время достижения пика, мин), AUC (площадь под кривой генерации тромбина, нмоль), VI (скорость образования тромбина, нмоль/мин).

**Результаты.** На фоне длительной терапии АСК у пациентов в до- и интраоперационном периодах выявлено состояние активации эндогенного тромбинового потенциала, о чем свидетельствовали высокая пиковая концентрация тромбина и увеличение скорости его образования. При этом время активации протромбиназного комплекса и время образования тромбина были удлинены по сравнению с таковыми в контрольной группе. В раннем послеоперационном периоде в группе пациентов, не получивших трансфузию тромбоцитного концентрата, на фоне дальнейшего увеличения временных показателей гемостатический потенциал крови уменьшался, достигая уровня контроля, тогда как трансфузия донорских тромбоцитов стимулировала генерацию эндогенного тромбина: сокращались время инициации свертывания, время достижения пика, при этом скорость и концентрация тромбина увеличивались, но дооперационного уровня не достигали. Периоперационные осложнения (геморрагические или тромбоишемические) в группах не отмечались.

**Заключение.** На фоне длительной терапии АСК у пациентов сохраняется гемостатический потенциал. С учетом полученных лабораторных и клинических данных трансфузии тромбоцитного концентрата в профилактических целях не являются обязательными. К целесообразности трансфузии донорских тромбоцитов необходимо подходить строго индивидуально с учетом лабораторных показателей теста генерации тромбина, минимизировав риск развития периоперационных ишемических и геморрагических осложнений у каждого конкретного пациента.

*Ключевые слова:* тест генерации тромбина, трансфузия тромбоцитов.

## Evaluation of the hemostatic potential at coronary artery bypass surgery during long-term aspirin therapy

O.V. GRUZDEVA<sup>1</sup>, E.V. FANASKOVA<sup>1</sup>, O.E. AKBASHEVA<sup>3</sup>, E.G. UCHASOVA<sup>1</sup>, T.Yu. PENSKAYA<sup>1</sup>, G.P. PLOTNIKOV<sup>1</sup>, Yu.A. DYLEVA<sup>1</sup>, K.E. KRIVOSHAPOVA<sup>1,2</sup>, O.L. BARBARASH<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia; <sup>2</sup>Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; <sup>3</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia

**Aim.** To estimate thrombin generation test parameters in patients with coronary heart disease during coronary artery bypass surgery under extracorporeal circulation after transfusion of donor platelet concentrates during long-term therapy with acetylsalicylic acid (ASA).

**Subjects and methods.** A total of 148 patients with coronary heart disease who had undergone elective primary coronary artery bypass surgery under extracorporeal circulation during preserved therapy with ASA (75-100 mg/day) were examined. According to donor platelet concentrate transfusion, all the patients were divided into 2 groups: 1) 76 patients undergoing donor platelet transfusion and 2) 72 without this procedure. A control group consisted of 20 apparently healthy individuals. At the pre-, intra-, and early postoperative stages, the investigators evaluated the following thrombin generation test parameters: lag time (min); peak thrombin concentration (nM/l); time to peak (min); the area under the thrombin generation curve (nM), and thrombin generation rate (nM/min).

**Results.** During long-term ASA therapy, the patients were found to have an activated endogenous thrombin potential in the pre- and intraoperative periods, as evidenced by the high peak concentration of thrombin and the increased rate of its generation. At the same time, the time of prothrombinase complex activation and that of thrombin generation were longer than those in the control group. In the early postoperative period, the patients who had not been transfused with platelet concentrates with a further increase in the temporal parameters, showed a decreased hemostatic potential, reaching the control level, whereas donor platelet transfusion stimulated endogenous thrombin generation: the time to initiate clotting and that to reach the peak were shorter; in

this case, the thrombin generation rate and concentrations increased, but the preoperative level was not reached. No perioperative (hemorrhagic or thrombotic ischemic) events were noted in the examined groups.

**Conclusion.** The hemostatic potential was preserved in patients receiving long-term therapy for ASA. Taking into account laboratory and clinical findings, platelet concentrate transfusions are unnecessary for preventive purposes. The appropriateness of donor platelet transfusion should be strictly individually approached with regard to the laboratory parameters of the thrombin generation test, by minimizing the risk of perioperative ischemic and hemorrhagic events in each specific patient.

*Keywords:* thrombin generation test, platelet transfusion.

АВС — активированное время свертывания  
АГ — артериальная гипертония  
АКШ — аортокоронарное шунтирование  
АСК — ацетилсалициловая кислота  
ИБС — ишемическая сердца  
ИК — искусственное кровообращение  
ИМ — инфаркт миокарда  
КШ — коронарное шунтирование  
ПБТП — плазма, бедная тромбоцитами

ПИКС — постинфарктовый кардиосклероз  
ПОТП — плазма, обогащенная тромбоцитами  
СД — сахарный диабет  
СН — сердечная недостаточность  
ТГТ — тест генерации тромбина  
ТК — тромбоцитарный концентрат  
ТТ — трансфузия тромбоцитов  
ARU — Aspirin Reactivity Units — остаточная реактивность тромбоцитов на фоне приема АСК

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) с использованием искусственного кровообращения (ИК), являющееся «золотым стандартом» лечения ишемической болезни сердца (ИБС), не только устраняет симптомы стенокардии, но и продлевает жизнь пациентам с далекозашедшим поражением коронарных артерий: значительным стенозом ствола левой коронарной артерии, трехсосудистым поражением (либо двухсосудистым с вовлечением проксимального отдела передней нисходящей артерии) в сочетании с дисфункцией левого желудочка. Осложнением при проведении АКШ может быть развитие кровотечений на фоне длительной терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дооперационном периоде и негативного воздействия операционных факторов: обширная хирургическая травма, длительный контакт крови с чужеродной поверхностью аппарата ИК, большие дозы гепарина, снижение концентрации факторов свертывания из-за разведения вследствие инфузионной и трансфузионной терапии, гипотермия [1].

Ввиду того что в развитии послеоперационной кровоточивости существенную роль играет нарушение функции и структуры тромбоцитов [2], в основе патогенетиче-

ской терапии и профилактики геморрагических осложнений лежит стратегия назначения тромбоцитного концентрата (ТК). Однако пока отсутствуют четкие критерии его назначения, и в некоторых случаях трансфузия тромбоцитов (ТТ) может привести к усугублению нарушений в системе гемостаза. В связи с этим существует необходимость адекватного мониторинга тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза у больных данной категории. Перспективным методом комплексной оценки гемостатического потенциала может быть тест генерации тромбина (ТГТ), позволяющий оценить результат взаимодействия про- и антикоагулянтных механизмов системы гемостаза [3].

Цель исследования: оценить параметры ТГТ у пациентов с ИБС при АКШ в условиях ИК после трансфузии донорского ТТ на фоне длительной терапии АСК

## Материалы и методы

Из регистра коронарного шунтирования (КШ), включающего более 800 человек, методом случай—контроль последовательно отобраны 148 больных ИБС, которым выполнена плановая первичная операция КШ в условиях ИК. Верификацию диагноза проводили на основании клинических, электрокардиографических, эхокардиографических характеристик заболевания.

Критерии включения: прием АСК (75—100 мг/сут) на дооперационном этапе более года; возраст пациента моложе 75 лет; информированное согласие пациента; наличие терапевтического эффекта на аспирин: ARU <550% (тест Verify Now Aspirin; ARU — Aspirin Reactivity Units — остаточная реактивность тромбоцитов на фоне приема АСК).

Критерии исключения: сочетанные и симультанные операции; повторные операции и предшествующие хирургические вмешательства; острый коронарный синдром с необходимостью применения двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии; осложнения во время хирургического вмешательства, потребовавшие повторного подключения аппарата ИК или внутриаортальной баллонной контрпульсации; рестернотомия в раннем послеоперационном периоде, связанная с хирургическим источником кровотечения; хроническая почечная недостаточность II—III стадии (классификация по С.И. Рябову); отсутствие тера-

### Сведения об авторах:

*Фанаскова Елена Викторовна* — зав. кабинетом трансфузионной терапии, м.н.с. лаб. исследований гемостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

*Акбашева Ольга Евгеньевна* — д.м.н., проф. каф. биохимии и молекулярной биологии

*Учасова Евгения Геннадьевна* — к.м.н., с.н.с. лаб. исследований гемостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

*Пенская Татьяна Юрьевна* — м.н.с. лаб. исследований гемостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

*Плотников Георгий Павлович* — д.м.н., в.н.с. лаборатории критических состояний отдела мультифокального атеросклероза

*Дылева Юлия Александровна* — к.м.н., н.с. лаб. исследований гемостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

*Кривошапова Кристина Евгеньевна* — аспирант каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА, м.н.с. лаб. патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ

*Барбараиш Ольга Леонидовна* — д.м.н., проф., директор НИИ КПССЗ, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА

### Контактная информация:

*Груздева Ольга Викторовна* — д.м.н., зав. лаб. исследований гемостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний; 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: o\_gruzdeva@mail.ru

пептического эффекта на АСК: ARU  $\geq 550\%$  (тест Verify Now Aspirin); геморрагические заболевания в анамнезе; гематокрит менее 30%, гемоглобин менее 100 г/л; число тромбоцитов менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$  и более  $450 \cdot 10^9/\text{л}$ ; терапия препаратами, содержащими плазменные факторы свертывания крови; периоперационные гемотрансфузии компонентов донорской крови, содержащих эритроциты, свежезамороженной плазмы; наличие сопутствующих воспалительных и/или онкологических заболеваний; беременность; заместительная гормональная терапия; отказ пациента от участия в исследовании.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Все пациенты подписывали информированное согласие.

Методом конвертов пациентов распределили на 2 группы: 1-я группа, в которую вошли 76 пациентов, получала трансфузию донорских тромбоцитов после ИК, во 2-й группе, включающей 72 пациента, ТТ не проводили. Назначение ТК осуществляли на основании оценки функции тромбоцитов после этапа протаминизации. Основным показанием к назначению являлось снижение на 20% ниже нормы индуцированной АДФ и адреналином агрегационной активности тромбоцитов.

Клинико-anamnestическая характеристика групп представлена в табл. 1. Среди пациентов преобладали мужчины 112

(75,7%), средний возраст которых составил 57,4 (55,3; 59,47) года. Группы пациентов сопоставимы по возрасту, наличию факторов риска развития ИБС таких, как АГ и курение, клинические проявления стенокардии до развития ИМ, застойной хронической СН и дислипидемии. У пациентов обеих групп с одинаковой частотой выявлялся СД 2-го типа и ПИКС. Исследуемые группы пациентов также были сопоставимы по дооперационным уровням гематокрита, количеству эритроцитов, тромбоцитов, параметрам коагулограммы. Все пациенты подвергались плановому первичному КШ без отмены антитромбоцитарной терапии (АСК 75–100 мг/сут), а также принимали  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и гиполипидемические (статины) препараты.

Операции КШ с использованием ИК выполняли согласно стандартным протоколам, принятым в учреждении. Средняя длительность ИК составила 86,5 мин, длительность пережатия аорты — 53 мин, температура во время ИК — 35,3 °С, среднее количество шунтов — 3. Забор внутренних грудных артерий и венозных шунтов осуществляли по стандартным методикам. Введение гепарина и его нейтрализацию протамина сульфатом выполняли по методике, принятой в клинике. Состояние коагуляционного гемостаза в периоперационном периоде оценивали с помощью определения активированного времени свертывания (АВС) в цельной крови на автоматическом таймере коагуляции АСТ Plus фирмы Medtronic (США) с помощью тест-систем HR-АСТ. АВС до операции составило 122 с; после введения протамина 139

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты с трансфузией тромбоцитами (n=76)	Пациенты без трансфузии тромбоцитами (n=72)	p
Возраст, годы	55,3 $\pm$ 4,23	59,47 $\pm$ 5,74	0,25
Пол/мужской	56 (73,6)	56 (77,7)	0,45
АГ в анамнезе	36 (42,1)	40 (55,5)	0,59
Курение	56 (73,8)	60 (83,3)	0,12
Хроническая СН	62 (81,5)	64 (88,8)	0,42
Дислипидемия	18 (23,6)	24 (33,3)	0,45
Клинические признаки стенокардии до развития ИМ	76 (100)	68 (98)	0,53
ПИКС	48 (63,2)	44 (61,1)	0,23
СД 2-го типа в анамнезе	22 (28,9)	16 (22,2)	0,059
Сопутствующие заболевания			
Болезни ЖКТ	16 (21)	20 (27,7)	0,21
Железодефицитная анемия	6 (7,8)	8 (10)	0,36
Тактика лечения/группы препаратов:			
$\beta$ -адреноблокаторы	72 (94,7)	68 (94,4)	0,82
ингибиторы АПФ	60 (78,9)	48 (66,6)	0,68
блокаторы кальциевых каналов	52 (68,4)	48 (66,6)	0,98
диуретики	20 (26,3)	20 (27,7)	0,83
нитраты	14 (18,4)	12 (16,6)	0,77
АСК	76 (100)	72 (100)	0,92
статины	76 (100)	72 (100)	0,98

Примечание. В скобках — процент. АГ — артериальная гипертония; СН — сердечная недостаточность; ИМ — инфаркт миокарда; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СД — сахарный диабет; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

Таблица 2. Периоперационная кровопотеря (в мл) у пациентов с АКШ на фоне терапии АСК

Кровопотеря	Группа пациентов без трансфузии ТК (n=76)	Группа пациентов с трансфузией ТК (n=72)	p
Интраоперационная	534,2 $\pm$ 98,0	505,2 $\pm$ 34,3	0,30
В течение первых 6 ч	135,9 $\pm$ 68,2	112,8 $\pm$ 48,7	0,87
В течение первых 12 ч	186,6 $\pm$ 74,9	162,4 $\pm$ 43,0	0,89
В течение первых 24 ч	223,1 $\pm$ 92,2	207,9 $\pm$ 88,6	0,70
Суммарная периоперационная	757,3 $\pm$ 71,5	713,1 $\pm$ 41,9	0,24

с и в раннем послеоперационном периоде 144 с, что соответствовало протоколу проведения КШ с ИК, принятом в учреждении.

Группы не различались по характеру анестезии и дозам используемых для нее препаратов. ИК проводили с перфузионным индексом 2,5–2,7 л/(мин·м<sup>2</sup>) стандартным (сбалансированные кристаллоиды, коллоиды) первичным объемом заполнения равным 1300 мл. Для защиты миокарда использовали кровяную холодовую кардиopleгию (соотношение крови и кристаллоидного компонента 4:1). По показателям интра- и послеоперационной кровопотери обследуемые группы также статистически значимо не различались (табл. 2). За повышенный темп отделяемого по дренажам в послеоперационном периоде принимали более 7 мл/кг массы тела в первый час после операции, более 5 мл/кг массы тела в час в первые 2–3 ч, более 2 мл/кг массы тела в час за первые 4 ч.

Применяли ТК, полученный автоматическим аферезом, с использованием сепараторов клеток крови «MCS+» (Haemonetics, США), фильтрованный (производитель Кемеровский областной центр крови). Его хранили в кабинете трансфузионной терапии, территориально расположенном в операционном блоке кардиохирургического отделения, с использованием миксера для тромбоцитов в комплекте с инкубатором (PRESVAC, Аргентина). Трансфузии проводили с учетом групп крови систем АВ0 и Rhesus, в дозе не менее (50–70)·10<sup>9</sup> тромбоцитов на каждые 10 кг массы тела, через 20 мин после введения пациенту протамина сульфата, средний объем введенного ТК 312±15,9 мл.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц в возрасте от 40 до 60 лет без клинических проявлений ИБС.

Оценку эффективности антитромбоцитарной терапии АСК проводили на дооперационном этапе с помощью системы VerifyNow (Accumetrics, США), в основе которой лежит метод оптической трансмиссионной агрегометрии. Материалом исследования являлась цельная венозная кровь, исследование выполняли «на месте» в течение 2–5 мин, метод полностью автоматизирован. Наличие терапевтического эффекта на АСК считали при ARU <550% (тест VerifyNow Aspirin).

Материалом исследования являлась плазма, обогащенная тромбоцитами (ПОТП), и плазма, бедная тромбоцитами (ПБТП), полученная из цельной венозной крови, забранной самотеком из катетера центральной вены. ПОТП получали центрифугированием крови при 1500 об/мин в течение 7 мин, затем отбирали верхнюю фракцию, содержащую тромбоциты, и повторно центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин и получали ПБТП. В качестве контрольных точек выбраны следующие этапы: дооперационный (за 1 ч до вводного наркоза), интраоперационный (через 15 мин после проведения протаминизации до введения ТК) и ранний послеоперационный (в среднем через 1 ч после поступления пациента из операционного блока в отделение реанимации) периоды.

Исследования показателей ТГТ проводили на универсальном автоматическом анализаторе «Ceveron-Alpha» (Technoclonе, вена, Австрия) с использованием тест-систем этой же фирмы.

Для оценки результатов, отражающих количественные и динамические характеристики генерации тромбина, измеряли следующие показатели:

— Lag time (время запаздывания, мин) — время, измеренное от момента внесения смеси флюорогенного субстрата и ионизированного кальция в лунку с образцом и активатором, до момента отклонения флюоресцентного сигнала от основной горизонтальной линии более чем на 2 стандартных отклонения;

— Peak thrombin (пиковая концентрация тромбина, нмоль/л) — максимальная концентрация тромбина, достигаемая в процессе его генерации в образце;

— Time to peak (время достижения пика, мин) — время, за которое в образце достигается максимальная концентрация тромбина;

— AUC — площадь под кривой генерации тромбина, нмоль;

— VI — скорость образования тромбина, нмоль/мин.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью непараметрические критерии Манна—Уитни для независимых выборок и критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Результаты представлены в виде медианы (Me) и значений первого (25%) и третьего (75%) квартилей (Q1; Q3). Критический

уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

В дооперационном периоде в бестромбоцитной плазме пациентов с ИБС время инициации свертывания крови было в 1,88 раза, время образования тромбина — в 1,2 раза, скорость образования тромбина — в 1,6 раза больше, чем в контрольной группе. Несмотря на увеличение времени генерации тромбина, его пиковая концентрация была выше в 1,4 раза, а интегральный показатель AUC превышал в 1,6 раза значения контрольной группы (табл. 3). Полученные результаты свидетельствуют об увеличении генерации тромбина в бестромбоцитной плазме больных в дооперационный период.

Во время операции после введения протамина у пациентов отмечено дальнейшее повышение лаг-фазы, времени образования тромбина относительно как дооперационных значений, так и соответствующих значений группы контроля. Незначительное уменьшение пиковой концентрации тромбина и скорости его образования на фоне понижения на 20% интегрального показателя AUC оценивается как снижение генерации тромбина по сравнению с дооперационными значениями. Однако по отношению к контролю ТГТ оставался высоким: AUC увеличен в 1,6 раза (см. табл. 3).

В раннем послеоперационном периоде продолжалось дальнейшее уменьшение генерации тромбина: снижалась его пиковая концентрация на фоне сокращения времени его образования и замедлении фазы инициации. Несмотря на то что интегральный показатель AUC снижался до уровня контроля, другие показатели теста, такие как концентрация тромбина и скорость его образования, оставались статистически значимо измененными по сравнению с контролем (см. табл. 3). В целом в ранний послеоперационный период тромбин образуется быстрее, но его концентрация ниже, чем в контроле. Полученные результаты свидетельствуют о частичной нормализации генерации тромбина с развитием дефицита фермента в плазме крови.

ТТ, как и ожидалось, увеличивала генерацию тромбина: сокращалось время инициации свертывания, время достижения пика, при этом скорость и концентрация тромбина увеличивались, но дооперационного уровня не достигали. Так, время инициации, как после введения протамина, так и в раннем послеоперационном периоде, уменьшалось в среднем на 40% по сравнению с таковыми у пациентов без трансфузии и на 80% по сравнению с контрольной группой (см. табл. 3). Время достижения пика тромбина снижалось на 23%, а его концентрация возрастала в 1,8 раза по сравнению с таковой в группе больных в послеоперационный период, которым не проводили ТТ (см. табл. 3). Несмотря на увеличение концентрации тромбина, скорость его образования в послеоперационном периоде незначительно снижалась, но оставалась повышенной по сравнению с контролем. Интегральный показатель также превышал в 1,6–1,7 раза контрольные значения (см. табл. 3). В целом ТТ стимулирует генерацию тромбина, повышая скорость образования и его концентрацию в бестромбоцитной плазме.

В обогащенной тромбоцитами плазме пациентов с ИБС значения практически всех показателей ТГТ на всех

Таблица 3. Параметры теста генерации тромбина (бедная тромбоцитами плазма)

Параметр	Контроль (n=20)	Без ТТ			С ТТ		
		до опера- ции	после про- тамина	ранний послеопера- ционный период (в среднем через 1 ч)	до опера- ции	после про- тамина	ранний послеопера- ционный период (в среднем через 1 ч)
	1	2	3	4	5	6	7
Lag Time (вре- мя запаздыва- ния), мин	2,8 (3,0; 3,4)	5,65 (4,2; 9,05) $p_{1-2}=$ 0,011	6,7 (5,4; 8,9) $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=$ 0,0196	7,6 (6,5; 10,4) $p_{1-4}=0,0001$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,23$	5,3 (2,5; 5,2) $p_{1-5}=0,03$	5,0 (2,6; 6,6) $p_{1-6}=0,002$ $p_{5-6}=0,011$ $p_{3-6}=0,028$	4,3 (3,0; 6,0) $p_{1-7}=0,001$ $p_{5-7}=0,005$ $p_{6-7}=0,004$ $p_{4-7}=0,007$
Time to peak (время дости- жения пика), мин	9,5 (8,9; 10,2)	11,6 (9,4; 16,1) $p_{1-2}=$ 0,0014	14,15 (10,2; 17,65) $p_{1-3}=$ 0,012	14,8 (11,7; 17,6) $p_{1-4}=$ 0,025	11,0 (8,9; 13,1) $p_{1-5}=$ 0,014 $p_{2-5}=0,02$	11,0 (7,5; 14,2) $p_{1-6}=0,052$ $p_{3-6}=0,002$	10,75 (8,4; 14,05) $p_{1-7}=0,024$ $p_{4-7}=0,036$
Peak thrombin (пиковая кон- центрация тромбина), нмоль/л	122,8 (115; 130,1)	168,9 (68,0; 277,9) $p_{1-2}=0,03$	149,7 (92,050; 235,650) $p_{1-3}=0,025$	105,400 (56,8; 144,8) $p_{1-4}=0,049$ $p_{2-4}=0,007$ $p_{3-4}=0,0002$	197 (172,0; 276) $p_{1-5}=$ 0,021	181 (132,5; 274) $p_{1-6}=$ 0,0005 $p_{5-6}=0,081$ $p_{3-6}=0,045$	184 (127,5; 253) $p_{1-7}=0,0016$ $p_{5-7}=0,001$ $p_{4-7}=0,034$
V1 (скорость образования тромбина), нмоль/мин	20,4 (17,2; 22,1)	32,300 (7,5; 61,800) $p_{1-2}=$ 0,028	28,150 (12,35; 39,5) $p_{1-3}=0,014$	14,85 (6,6; 25,35) $p_{1-4}=0,027$ $p_{2-4}=0,006$ $p_{3-4}=0,002$	40,9 (24,7; 32,5) $p_{1-5}=$ 0,001	31,3 (19,9; 60,5) $p_{1-6}=0,005$ $p_{5-6}=0,002$	32,5 (16,7; 67,5) $p_{1-7}=0,001$ $p_{5-7}=0,001$ $p_{4-7}=0,045$
AUC (площадь под кривой ге- нерации тром- бина), нмоль	1604,2 (1517; 1690)	2556,5 (1524,4; 2738,8) $p_{1-2}=$ 0,0021	2062,9 (1381,8; 2690,1) $p_{1-3}=0,045$ $p_{2-3}=0,056$	1593,95 (955; 1893,9) $p_{2-4}=0,002$ $p_{3-4}=0,0001$	2963 (2850; 4111) $p_{1-5}=$ 0,0002	2562 (1726; 2868) $p_{1-6}=0,043$ $p_{5-6}=0,01$ $p_{3-6}=0,032$	2724 (1881; 3247) $p_{1-7}=0,002$ $p_{5-7}=0,0001$ $p_{6-7}=0,0001$ $p_{4-7}=0,006$

этапах наблюдения различались с аналогичными параметрами бестромбоцитной плазмы (табл. 4). Обращают внимание более короткие времена лаг-фазы и образования тромбина, а также более чем двукратное увеличение скорости образования тромбина в интра- и раннем послеоперационном периодах наблюдения по сравнению с аналогичными параметрами в бестромбоцитной плазме (см. табл. 4).

ТТ сокращала время инициации свертывания в раннем послеоперационном периоде в 1,4 раза; увеличивала максимальную концентрацию тромбина в 1,3 раза; скорость образования тромбина и интегральный показатель эндогенного потенциала тромбина в среднем увеличивала в 1,5 раза (см. табл. 4).

На фоне терапии АСК и применения гепарина в операции АКШ у пациентов сохраняется тромбиновая активность в плазме крови, которая усиливается собственными тромбоцитами. Трансфузия донорских тромбоцитов усиливает синтез тромбина, что может приводить к увеличению риска развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде.

## Обсуждение

Длительная терапия АСК является обязательным звеном профилактики и терапии ИБС [4]. Антитромбоцитарный эффект АСК обусловлен, как известно, ингибированием циклооксигеназы-1 [5]. Однако АСК оказывает влияние и на коагуляционный гемостаз: ингибирует образование фибрина через подавление тромбинообразования и функционального состояния фибриногена, влияет на активацию

фибринолиза путем высвобождения активаторов плазминогена и «разрыхления» волокон [6]. Между тем в научной литературе появились новые экспериментальные данные о прокагуляционном эффекте АСК: увеличение концентрации фибриногена, протромбинового индекса [7].

Вопрос о целесообразности прекращения приема антитромбоцитарных препаратов в предоперационном периоде у пациентов с плановыми хирургическими вмешательствами на коронарных артериях до сих пор дискутируется. С одной стороны, антитромбоцитарные препараты не только позволяют предотвратить тромбоэмболические осложнения, улучшают состояние шунтов и выживаемость после АКШ [8], но и ассоциируются с более высоким риском кровотечений при их применении [4]. В связи с этим достаточно широко распространена практика отмены антиагрегантов на этапе подготовки пациента к плановой операции КШ [9]. С другой стороны, отмена АСК (7–30 сут) может повышать примерно в 3 раза риск развития сердечно-сосудистых осложнений [7]. В такой ситуации план ведения каждого пациента должен быть строго индивидуальным, необходимо поддержать баланс между эффективностью антитромботической терапии и ее безопасностью, минимизировав тем самым частоту геморрагических осложнений. Мониторинг системы гемостаза пациентов во время хирургического вмешательства и в раннем послеоперационном периоде продолжает оставаться важной трансфузиологической и анестезиологической проблемой в кардиохирургии.

На современном этапе все большее распространение получают лабораторные методы, дающие интегральную оценку гемостатического потенциала крови. К таким ме-

Таблица 4. Параметры ТГТ (обогащенная тромбоцитами плазма)

Параметр	Без ТТ							СТТ		
	Кон- троль (n=20)	до опе- рации		после про- тамина		ранний послеопера- ционный период (в среднем через 1 ч)		до опе- рации	после протамина	
		1	2	3	4	5	6		7	
Lag Time (вре- мя запаздыва- ния), мин	3,2 (3,0; 4,0)	4,6 (3,9; 6,9) $p_{1-2}=$ 0,026	5,3 (3,9; 7,0) $p_{1-3}=0,032$	6,20 (5,4; 10,2) $p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,0001$ $p_{3-4}=0,004$	4,90 (3,42; 5,85)	5,0 (2,3; 6,6) $p_{1-6}=0,002$	4,55 (3,1; 8,1) $p_{1-7}=0,032$ $p_{4-7}=0,02$			
Time to peak (время дости- жения пика), мин	9,40 (9,0; 10,0)	9,45 (7,9; 12,25)	9,7 (9,7; 8,29)	11,25 (9,1; 16,35) $p_{1-4}=0,012$ $p_{2-4}=0,006$ $p_{3-4}=0,0001$	9,55 (6,35; 12,2)	11,10 (5,1; 13,7) $p_{1-6}=0,023$	10,90 (7,8; 16,6) $p_{1-7}=0,02$ $p_{5-7}=0,0004$			
Peak thrombin (пиковая кон- центрация тромбина), нмоль/л	132,5 (130,1; 141,2)	249,9 (136,65; 422,35) $p_{1-2}=0,001$	275,7 (152,1436,4) $p_{1-3}=0,01$	171,85 (108,8; 281,25) $p_{1-4}=0,02$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,0003$	261 (204; 421)	283 (137; 315) $p_{1-6}=0,002$ $p_{5-6}=0,028$	225 (132; 292) $p_{1-7}=0,002$ $p_{5-7}=0,0001$ $p_{4-7}=0,012$			
VI (скорость образования тромбина), нмоль/мин	21,95 (19,8; 23,7)	54,7 (26,15; 115,4) $p_{1-2}=0,02$	64,6 (36; 119,1) $p_{1-3}=0,005$	32,4 (26,7; 41,2) $p_{1-4}=0,012$ $p_{2-4}=0,0001$ $p_{3-4}=0,0003$	49,3 (27,8; 114)	71,2 (17; 217) $p_{1-6}=0,021$	48,3 (17,1; 66,5) $p_{1-7}=0,022$ $p_{4-7}=0,022$			
AUC (площадь под кривой ге- нерации тром- бина), нмоль	1665,2 (1523; 1855,1)	3448,2 (1677,4; 3958,6) $p_{1-2}=$ 0,014	2487,7 (1426,0; 2957,8) $p_{1-3}=0,023$	2075,25 (1285,2; 2314,1) $p_{1-4}=0,042$ $p_{2-4}=0,00012$ $p_{3-4}=0,001$	2958 (2036; 3175)	2650 (2334; 3061) $p_{1-6}=0,001$	3204 (2056; 3648) $p_{1-7}=0,001$ $p_{4-7}=0,023$			

тодам относится ТГТ, который количественно оценивает суммарный эффект от взаимодействия всех факторов системы свертывания по динамике образования и инактивации *in vitro* ключевого фермента гемостаза — тромбина. Динамическая оценка генерации тромбина с помощью ТГТ отражает состояние системы гемостаза в целом и может служить интегральным показателем баланса про- и антикоагулянтных механизмов [3].

В данном исследовании нами изучена динамика параметров ТГТ у пациентов, подвергшихся КШ с ИК без отмены антитромбоцитарной терапии, на до-, интра- и в раннем послеоперационном этапах. Результаты исследования, проведенного в дооперационный период, свидетельствуют об увеличении тромбинового потенциала в плазме у пациентов относительно контрольной группы. Причем в ПОТП показатели генерации тромбина были выше, чем в ПБТП, что свидетельствует о полноценном вкладе тромбоцитов в гемостатический потенциал крови, несмотря на антитромбоцитарную терапию. Следует отметить, что временные показатели теста на фоне терапии АСК были удлинены, и это совпадает с результатами других исследователей [10].

На этапе хирургического вмешательства после введения протамина генерация тромбина снижалась по сравнению с дооперационной. Однако по отношению к контрольной группе ТГТ оставался высоким в ПОТП и в ПБТП: AUC увеличен в 1,6 раза. Кроме того, происходило увеличение временных показателей теста относительно как дооперационных значений, так и группы контроля. Полученные данные свидетельствуют об усугублении дисфункции тромбоцитов во время КШ на фоне провоцирующих факторов, к которым можно отнести следующие:

— контакт крови с синтетическими поверхностями экстракорпорального контура, приводящий к дегрануляции тромбоцитов после ИК [11];

— применение гепарина, который тормозит активность тромбина и связывается с антитромбином III, что способствует его инактивации, торможению тромбообразования и развитию тромбоцитопении, индуцированной гепарином [12, 13];

— применение протамина для нейтрализации эффектов гепарина, который в зависимости от дозы нарушает структуру фибринового сгустка, снижает функцию тромбоцитов и увеличивает АВС крови;

— гемодилюционная коагулопатия за счет как механического разведения крови, так и непосредственного взаимодействия молекул коллоидных объемозамещающих растворов с мембранами тромбоцитов, вызывая блокировку тромбоцитарных рецепторов к фибриногену — GP IIb/IIIa (так называемый силиконизирующий эффект);

— гипотермия и ацидоз, нарушающие начальные этапы тромбообразования (фазу инициации) и непосредственно образование сгустка (фаза распространения).

В раннем послеоперационном периоде в группе пациентов, не получивших трансфузию ТК, продолжалось дальнейшее снижение тромбинового потенциала, причем более выражено в ПБТП: интегральный показатель AUC понижался до уровня контроля, другие показатели теста, такие как концентрация тромбина и скорость его образования, стали статистически значимо ниже, чем в контроле. В ПОТП у пациентов данной группы тест генерации был также снижен, но оставался выше, чем в контроле, что свидетельствует о сохранении способности тромбоцитов генерировать тромбин. Полученные результаты отра-

жают частичную нормализацию генерации тромбина с развитием дефицита фермента в плазме крови.

Трансфузия донорских тромбоцитов увеличивала гемостатический потенциал крови, о чем свидетельствовали более высокие количественные показатели теста на фоне уменьшения временных относительно групп пациентов без трансфузии донорских тромбоцитов и контрольной. По-видимому, донорские тромбоциты усиливают генерацию тромбина путем высвобождения из альфа-гранул тромбоцитов коагуляционных факторов (V, VIII, XIII, тканевого фактора), которые способствуют активации протромбиназного комплекса [14, 15] и увеличению концентрации тромбина. Кроме того, мембрана тромбоцитов благодаря фосфолипидной структуре обеспечивает поверхность для формирования комплексов коагуляционных факторов из плазмы (V, X, VIII, IX, XI, протромбин, фибриноген) и защищает их от действия ингибиторов, что также способствует генерации тромбина. Однако собственные тромбоциты, несмотря на антиагрегатную терапию, способны увеличивать генерацию тромбина. Тромбин, связываясь с рецепторами PAR-1 и PAR-4 тромбоцита, которые сопряжены с белками Gi GqG12/13b, активирует синтез тромбоксана  $A_2$ , активацию интегринов, увеличивает концентрацию внутриклеточного кальция, стимулируя агрегацию тромбоцитов. Подобный эффект тромбин может оказывать в очень низких (50 пмоль/л) концентрациях [16]. Вероятно, в условиях АКШ даже невысокое содержание тромбина способствует повышению агрегационной способности тромбоцитов. Дополнительная трансфузия донорских тромбоцитов может оказать

негативный тромбоишемический эффект, замыкая «порочный круг» взаимной активации тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза.

## Заключение

Плазменный гемостатический потенциал на фоне терапии АСК сохранен, собственные тромбоциты при этом оказывают полноценный вклад в гемостатический потенциал крови, увеличивая генерацию тромбина. КШ в условиях ИК сопровождается нарушением генерации тромбина в периоперационном периоде. Под влиянием факторов, негативно влияющих на систему гемостаза, тромбоновый потенциал в интра- и послеоперационном периоде снижается без развития геморрагических осложнений. Учитывая, что тромбоциты пациента сохраняют свою способность участвовать в генерации тромбина, а донорские дополнительно стимулируют эндогенный тромбоновый потенциал крови, можно предположить, что трансфузия ТК будет способствовать увеличению риска развития тромбоишемических осложнений. С учетом полученных лабораторных и клинических данных трансфузии ТК в профилактических целях не является обязательной. К целесообразности трансфузии донорских тромбоцитов необходимо подходить строго индивидуально с учетом лабораторных показателей ТГТ, минимизировав риск развития периоперационных ишемических и геморрагических осложнений у каждого конкретного пациента.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чарная М.А. *Патогенез нарушений системы гемостаза при кардиохирургических операциях*: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2007.
2. Исаева А.М. *Причины и характер нарушений тромбоцитарного звена гемостаза у больных, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения*: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2006.
3. Наместников Ю.А., Головина О.Г., Папаян Л.П. Значение теста генерации тромбина в клинической практике. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2011;4(48):47-49.
4. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014;7(111):7-79.
5. Барбараш О.Л., Плотников Г.П., Иванов С.В., Алтарев С.С., Пенская Т.Ю., Фанаскова Е.В., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Антиагрегантная терапия в предоперационном периоде при коронарном шунтировании. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(5):4-8.
6. Затейщикова Д.А., Зотовой И.В., Данковцевой Е.Н., Сидоренко Б.А. *Тромбозы и антитромботическая терапия при аритмиях*. М.: Практика; 2011.
7. Кочетков С.Ю. *Исследование влияния комбинированного применения ацетилсалициловой кислоты и производных 3-гидроксипиридина на некоторые показатели гемостаза в эксперименте*. Дис. ... канд. мед. наук. Саранск; 2015.
8. Vybee KA, Powell BD, Valeti U, Rosales AG, Kopecky SL, Mullany C, Wright RS. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2005;112(9):1286-292.
9. Kamran M, Ahmed A, Dar MI, Khan AB. Effect of aspirin on postoperative bleeding in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;14(4):224-229.
10. Наместников Ю.А. Тест генерации тромбина — интегральный показатель состояния системы свертывания крови. *Гематология и трансфузиология*. 2010;55(2):35-39.
11. Said R, Regnault V, Hacquard M, Carreaux JP, Lecompte T. Platelet-dependent thrombography gives a distinct pattern of in vitro thrombin generation after surgery with cardiopulmonary bypass: potential implications. *Thromb J*. 2012;10(1):15-19.
12. Чарная М.А., Деметьева И.И. Использование апротинина при хирургических вмешательствах, сопряженных с высоким риском геморрагических осложнений (обзор литературы). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2005;11:71-76.
13. Пирогов А.Л. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения при сердечно-сосудистых вмешательствах. Механизмы развития, диагностики и методы коррекции. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014;4:95-103.
14. *Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные*. Под ред. Л.П. Папаян, О.Г. Головиной. СПб.: ИИЦ ВМА; 2008.
15. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р. *Заготовка и переливание тромбоцитов. Руководство для врачей*. М.: Издание Российской академии естественных наук; 2013.
16. Шатурный В.И., Шахиджанов С.С., Свешникова А.Н., Пантелеев М.А. Активаторы, рецепторы и пути внутриклеточной сигнализации в тромбоцитах крови. *Биомедицинская химия*. 2014;60(2):182-200.

Поступила 11.12.2015