

*На правах рукописи*



ЧАРНАЯ  
МАРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА  
ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ**

14.00.16 – Патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

*диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук*

**Москва – 2007**

Работа выполнена в ГУ Российский научный центр хирургии имени  
акад. Б.В.Петровского РАМН

**Научные руководители:**

Доктор биологических наук,  
профессор

**ДЕМЕНТЬЕВА**  
Инна Иосифовна

**Официальные оппоненты:**

Доктор биологических наук,  
профессор

**ШАРОВА**  
Юлия Алексеевна

Доктор медицинских наук,  
профессор

**ДЕМУРОВ**  
Евгений Аркадьевич

Доктор медицинских наук,  
профессор

**ЛЕПИЛИН**  
Михаил Григорьевич

**Ведущая организация:** ФГУ «Научно-исследовательский институт  
трансплантологии и искусственных органов Росздрава»

Защита состоится «18» августа 2007 г. в «13» ч. на заседании  
диссертационного совета Д.212.203.06 в Российском университете  
дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6,  
т. (495) 434-95-24)

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке  
Российского университета дружбы народов

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2007 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**ДРОЗДОВА Г.А.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Кровотечение является одним из наиболее частых и опасных осложнений при операциях на сердце и аорте (Дементьева И.И. и соавт., 2004; Al Douqi M. и соавт., 2000). При оперативных вмешательствах в условиях искусственного кровообращения (ИК) повышенная кровоточивость встречается в 5-25% случаев (Локшин Л.С. и соавт., 1998; Paparella D. и соавт., 2004). При реторакотомиях, выполняемых для остановки кровотечений, хирургический источник выявляется только в 75% случаев (Максименко В.Б., 1990). В остальных случаях причинами повышенной кровопотери могут служить нарушения в различных звеньях системы свертывания крови (Piffare R., 2000; Koh MB., Hunt BJ., 2003).

Обширная хирургическая травма, сопровождающаяся выбросом активных веществ из поврежденных тканей, длительный контакт крови с чужеродной поверхностью аппарата ИК, большие дозы гепарина, гипотермия являются причинами послеоперационной коагулопатии, вызывающей повышенную кровоточивость (Paparella D. и соавт., 2004). Массивная инфузионная терапия приводит к разбавлению факторов свертывания, уменьшению количества тромбоцитов и ухудшению их функции. Значительные переливания препаратов донорской крови, остаются опасными в связи с возможной передачей вирусных и бактериальных инфекций (Дементьева И.И. и соавт., 2004). Кроме того, массивная гемотрансфузия опасна развитием полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде, осложняющей его течение и влияющей на рост летальности (Дементьева И.И., 2005). Геморрагические осложнения после кардиохирургических операций во многом определяют увеличение сроков госпитализации и стоимости лечения (Herwaldt LA и соавт., 2003).

В настоящее время имеются разные мнения о воздействии ИК на систему гемостаза. Это может быть объяснено различиями в хирургической технике, методиках и режимах проведения ИК. Неоднозначно оценивается и роль нарушений звеньев свертывающей системы крови в генезе геморрагических осложнений. Риск развития повышенной кровоточивости во многом зависит от вида, длительности и температурного режима операции, степени разведения плазменных факторов свертывания, а также нарушений тромбоцитарного звена гемостаза и активации фибринолиза (Морозов Ю.А., 2006). Нарушения в системе естественных антикоагулянтов, феномен рикошетного гепарина и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови также могут являться причинами геморрагий. Поэтому понимание изменений в системе гемостаза во время кардиохирургических операций, в том числе проводящихся в условиях ИК, является очень важным при выработке новых стратегий для предотвращения развития интра- и послеоперационных кровотечений (Koh MB., Hunt BJ., 2003). Большое значение принадлежит и правильному выбору фармакологической поддержки, которая должна способствовать профилактике и лечению повышенной кровоточивости.

**Целью** настоящей работы явилось изучение патогенетических механизмов нарушений системы гемостаза при кардиохирургических операциях и их вклада в возникновение повышенной кровоточивости.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Проанализировать тактику создания «искусственной гемофилии» и последующей ее нейтрализации при кардиохирургических операциях.
2. Изучить изменения свертывающей системы крови при операциях на сердце с и без использования искусственного кровообращения.
3. Исследовать влияние различных условий искусственного кровообращения (длительность и температурный режим, состав первичного заполнения, технические характеристики экстракорпоральных контуров) на показатели системы гемостаза
4. Оценить роль нарушений различных звеньев свертывающей системы крови в генезе повышенной кровоточивости после кардиохирургических вмешательств.
5. Оптимизировать выбор методов фармакологической защиты и коррекции патологии гемостаза.
6. Разработать математическую модель прогноза повышенной послеоперационной кровоточивости

**Научная новизна.** Проведено комплексное изучение изменений показателей системы гемостаза при кардиохирургических операциях. Выявлено, что основной причиной гепаринрезистентности при операциях с искусственным кровообращением у взрослых является приобретенный дефицит антитромбина III. Продемонстрировано, что минимизация доз протамина сульфата для нейтрализации гепарина является одним из методов предупреждения послеоперационной тромбоцитарной дисфункции.

Показано, что продолжительность и температурный режим искусственного кровообращения оказывают существенное влияние на тромбоцитарное звено свертывающей системы крови. Установлено, что перфузия продолжительностью менее 90 мин не зависимо от температуры не влияет на активацию системы фибринолиза. Определено, что длительное нормотермическое искусственное кровообращение в отличие от гипотермической перфузии приводит к росту фибринолитической активности. Доказано, что активность основных плазменных факторов не зависимо от времени и температуры перфузии не снижается ниже уровня, необходимого для нормального гемостаза. Продемонстрировано, что изолированное уменьшение активности фактора XIII способствует развитию повышенной кровоточивости даже на фоне отсутствия нарушений тромбоцитарного звена и активации фибринолиза. Показано, что на снижение активности антитромбина III в большей степени влияет температурный режим, тогда как на протеин С - и температура, и длительность искусственного кровообращения.

Выявлено, что использование экстракорпоральных контуров со специальным внутренним покрытием способствует снижению негативного влияния искусственного кровообращения на гемостаз. Установлено, что преимуществом применения минимизированных экстракорпоральных контуров является то, что они препятствуют активации тромбоцитов, но при этом не оказывают

положительного влияния на плазменное звено и на величину послеоперационной кровопотери.

Определено, что при операциях на аорте без искусственного кровообращения характер изменений системы фибринолиза зависит от уровня наложения зажима на аорту. Гиперфибринолиз, регистрируемый при надчревном пережатии аорты, сопровождается более высокой послеоперационной кровоточивостью.

Выявлено, что при операциях аортокоронарного шунтирования без искусственного кровообращения наблюдается гиперагрегация тромбоцитов, угнетение системы естественных антикоагулянтов, компенсаторное усиление генерации тромбина, в ответ на которое происходит активация фибринолиза.

Показано, что в отсутствие хирургического источника кровотечения основными причинами послеоперационных геморрагий в первую очередь являются различные нарушения тромбоцитарного звена, во вторую - гиперфибринолиз и в третью - нарушения плазменного звена системы гемостаза. Доказано, что интраоперационное пролонгированное использование апротинина или  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты способствует снижению кровопотери после операции. Установлено, что применение апротинина более эффективно при обширных хирургических вмешательствах в условиях длительной гипотермической перфузии.

**Теоретическая и практическая значимость** состоит в том, что проведенные исследования позволили выявить основные патогенетические механизмы нарушений системы гемостаза при кардиохирургических операциях, в том числе и в условиях искусственного кровообращения. Показана роль условий операций в развитии патологии свертывающей системы крови. Определена структура причин повышенной кровоточивости после операций с искусственным кровообращением.

Разработана математическая модель прогноза величины послеоперационной кровопотери.

Установлена роль протамина сульфата в развитии тромбоцитарной дисфункции и предложен способ оптимизации подбора его дозы на основе определения анти-Ха-активности плазмы.

Доказана эффективность интраоперационного применения антифибринолитических препаратов в снижении послеоперационной кровопотери. Продемонстрировано преимущество использования апротинина в дозе 2 млн. ЕИК при обширных хирургических вмешательствах, проводящихся в условиях длительного гипотермического искусственного кровообращения. Обосновано применение апротинина при операциях на аорте в условиях левопредсердно-бедренного обхода, а также при глубокой гипотермии и циркуляторном арресте.

Уточнен механизм действия рекомбинантного активированного фактора VII у кардиохирургических больных, показана его эффективность при терапии массивных рефрактерных кровотечений негемофильного генеза.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Длительность и температурный режим искусственного кровообращения, а также технические характеристики используемого экстракорпорального контура имеют первостепенное значение в развитии нарушения системы гемостаза при кардиохирургических операциях.
2. Одним из способов профилактики послеоперационной дисфункции тромбоцитов у кардиохирургических больных является минимизация доз протамина сульфата, используемого для нейтрализации антикоагулянтного эффекта гепарина.
3. Основной причиной гепаринрезистентности у взрослых при операциях в условиях искусственного кровообращения является приобретенный дефицит антитромбина III.
4. Направленность изменений системы фибринолиза при операциях на аорте без искусственного кровообращения зависит от уровня ее пережатия. Активация фибринолиза регистрируется при наложении зажима на аорту ниже почечных артерий или выше диафрагмы.
5. Состояние системы гемостаза после операций аортокоронарного шунтирования без искусственного кровообращения характеризуется усилением генерации тромбина в ответ на хирургическую травму, гиперагрегацией тромбоцитов на фоне умеренно сниженного их количества, угнетением системы естественных антикоагулянтов. В качестве компенсаторной реакции на увеличенную генерацию тромбина происходит активация системы фибринолиза.
6. Использование во время кардиохирургических операций протина или аprotинина или аминокaproновой кислоты способствует снижению послеоперационной кровопотери. Для лечения массивных рефрактерных к традиционной терапии кровотечений нехирургического генеза эффективным и безопасным является применение рекомбинантного активированного фактора VII.

**Апробация работы.** Основные результаты работы доложены и обсуждены на IX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2003), X Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2004), IV Всероссийском съезде по экстракорпоральным технологиям (Дмитров, 2004), Конференции по проблемам гемостаза (Москва, 2004), II Всероссийской научной конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2005), IX ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева (Москва, 2005), Национальных днях лабораторной медицины России (Москва, 2005), Научной конференции «Современные методы диагностики и лечения заболеваний в клинике и эксперименте», посвященной 60-летию Института хирургии им. А.В.Вишневского РАМН (Москва, 2005), V Всероссийский съезд по экстракорпоральным технологиям (Москва, 2006), 26<sup>th</sup> Annual San Diego Cardiothoracic Surgery

Symposium (Сан Диего, США, 2006), 55<sup>th</sup> International Congress of European Society for Cardiovascular Surgery (Санкт Петербург, 2006), I Съезд кардиохирургов Сибирского федерального округа (Новосибирск, 2006), XII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2006), совместной научной конференции отдела хирургии сердца, отделений кардиореанимации и кардиоанестезиологии, лабораторий искусственного кровообращения и экспресс-диагностики ГУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В.Петровского РАМН (Москва, 1 декабря 2006).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 45 научных работ, из них в центральной печати – 32.

**Структура и объем работы.** Диссертация состоит из введения, главы «Характеристика больных и методы исследования» и 5 глав собственных данных с обсуждением результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя использованной литературы, включающего 312 научных источников, в том числе 273 иностранных. Текст диссертации изложен на 233 страницах компьютерного набора, документирован 46 таблицами, иллюстрирован 10 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Характеристика больных и методы исследования.

Обследовано 795 человек, оперированных по поводу различных заболеваний сердца и аорты в ГУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского РАМН.

Для создания «искусственной гемофилии» больным перед ИК вводили гепарин («Gedeon Richter», Венгрия, «Биохеми», Австрия или ЗАО «Белмедпрепарат», Беларусь) из расчета 3,0 - 4,0 мг/кг массы тела при операциях аорто/маммарокоронарного шунтирования, операциях на аорте в условиях глубокой гипотермии и циркуляторного арреста, повторных операциях с ИК; в остальных случаях – 2,0-3,0 мг/кг массы тела. Контроль адекватности гепаринизации проводили по времени активированного свертывания (ВАС) крови, поддерживая его значения во время ИК не ниже 480 сек, при применении аprotинина в дозе 2 млн. ЕИК – не менее 600 сек, в дозе 6 млн. ЕИК – не менее 750 сек. Нейтрализацию гепарина осуществляли 1% раствором протамина сульфата («Галеника», Югославия или «Брынцалов-А» Россия) из соотношения гепарин:протамин 1:1, 1:2 или 1:3. Искусственное кровообращение проводили с применением экстракорпоральных контуров (ЭК) фирм «Medtronic» (США) с оксигенатором «Affinity», «Medos» (Германия) с оксигенатором «Hility», «Jostra» (Германия) с оксигенатором «Quadrox», «Baxter» (США) с оксигенатором «Spiral Gold», «Dideco» (Италия) с оксигенатором «Д-703».

При анализе причин повышенной кровоточивости оценивали объем кровопотери после операции как «умеренную» - до 5; «среднюю» - 5-7; «повышенную» - 7-9 и «значительную» - свыше 9 мл/кг массы тела/12 часов.

У 23 (3,1%) пациентов в раннем послеоперационном периоде в связи с кровотечением выполнена рестернотомия; в 14 случаях обнаружен хирургический источник кровотечения, у 9 больных, хотя источник кровотечения найден не был, кровотечение прекратилось. В дальнейшем эти пациенты из анализа причин повышенной кровоточивости были исключены.

Изучали состояние плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, систем естественных антикоагулянтов и фибринолиза в начале операции, после окончания ИК, в конце, через 6, 12 и 24 часа после операции.

Коагуляционное звено гемостаза исследовали по показателям: ВАС (сек); время свертывания по Ли-Уайту (ВСК, сек); тромбиновое время (ТВ, сек) и протромбиновое время (ПТВ) по Квику (представлено в виде Международного Нормализованного Отношения – МНО, усл. ед.); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, сек), концентрация фибриногена по Clauss (Фг, г/л), активности фибрин-стабилизирующего фактора XIII (фXIII, %), факторов IV (фIV, %), V (фV, %), VIII (фVIII, %), IX (фIX, %) и анти-Ха – активность.

Состояние системы естественных антикоагулянтов оценивали по активности антитромбина III (АТ III, %) по методике Abildgaard и протеину С (ПрС, НО). Тромбоцитарное звено гемостаза – по количеству и агрегации тромбоцитов на АДФ (конечная концентрация АДФ 0,02 ммоль/л), ристоцетине (0,15 мг/мл) и коллагене (0,02 мг/мл), активностям тромбоцитарных факторов 3 (по Rabiner V., Hrodek O., 1968), 4 (по Матвиенко Л.А. и Котовщиковой М.А., 1964) и фактора Виллебранда (фВ, %).

Систему фибринолиза – по времени Хагеман-калликреин-зависимого фибринолиза по методике Архипова А.Г. и Еремина Г.Ф. (ХПаКЗФ, сек), концентрации Д-димера (Д-д, мг/л) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК, мг%).

Коагуляционное звено гемостаза и систему естественных антикоагулянтов исследовали на коагулометре “Coachrome IV” (“Тесо”, Германия) с использованием наборов реактивов фирм “Ренам” (Москва) и “Технология-Стандарт” (Барнаул), тромбоцитарное звено гемостаза – на агрегометре “Solar 2110” (Беларусь), концентрацию Д-д – на приборе “Nycocard Reader II” (“Axis-Shield PoC AS”, Норвегия), величину гематокрита (Hct, %) – на приборе ABL-825 (“Radiometer”, Дания).

Обработка результатов выполнена методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ . Взаимоотношения исследованных показателей внутри групп изучались методами корреляционного анализа и пошагового регрессионного анализа с выбором конечной модели по наибольшим значениям коэффициентов детерминации  $r^2$  с использованием критерия Фишера (F) при уровне значимости  $\alpha = 5\%$ . Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ . Для создания математической модели прогноза послеоперационной кровопотери использовали метод многомерной статистики – дискриминантный анализ.

## Результаты исследования и их обсуждение

Адекватная антикоагуляция во время операций в условиях ИК уменьшает генерацию тромбина, которая является центральным звеном, вызывающим нарушения свертывающей системы крови при кардиохирургических вмешательствах (Despotis GJ, Joist JH., 1999; Paparella D. и соавт., 2004).

При операциях на сердце в условиях ИК в качестве антикоагулянта используют гепарин. Нефракционированный гепарин (НФГ) является «идеальным» антикоагулянтом и его использование в больших дозах при операциях на сердце в условиях ИК является безопасным. При расчете дозы НФГ необходимо учитывать и фирму-производитель препарата. По нашим данным для достижения перед началом ИК адекватной «искусственной» гемофилии при использовании гепарина производства ОАО «Белмедпрепараты» (Беларусь) его необходимо было вводить из расчета 3-4 мг/кг массы тела, тогда как при применении гепаринов фирм «Гедон Рихтер» (Венгрия) или «Биохеми» (Австрия) достаточной была дозировка 2 мг/кг массы тела. Дополнительное введение гепарина во время ИК потребовалось 42% больных, получавших препарат белорусского производства (средняя доза 110 мг) и 24% пациентов, у которых использовали гепарины импортного производства (средняя доза 75 мг).

Все время повышается число пациентов с гепарин-резистентностью, что результируется в потребности более высоких, чем обычно, гепариновых дозах или другим методе антикоагулянтной терапии (Nicholson SC. и соавт., 2001; Lemmer JH. и соавт., 2002). Клинические ситуации, связанные с гепарин-резистентностью, могут быть обусловлены дефицитом АТ III, тромбоцитозом и септициемией (Heller EL., Paul L., 2002).

Проведено изучение взаимосвязи между активностью АТ III и адекватностью гепаринизации во время ИК у 37 кардиохирургических больных, которые были разделены на группы: группа 1 – 18 человек, которым не потребовалось дополнительное введение гепарина в период перфузии; группа 2 – 19 больных с дополнительным (средняя доза  $1,76 \pm 0,37$  мг/кг массы тела) введением гепарина. Группы 1 и 2 достоверно не отличались между собой по продолжительности и температурному режиму ИК ( $77,1 \pm 6,1$  и  $89,7 \pm 8,9$  мин и  $32,9 \pm 0,6$  и  $33,3 \pm 0,5$ °C, соответственно для групп 1 и 2).

Исходная активность АТ III в группе 1 была недостоверно выше, чем в группе 2 ( $77,0 \pm 4,2$  и  $68,2 \pm 4,0$ %, соответственно). В конце операции активность АТ III достоверно снижалась в обеих группах по сравнению с исходом ( $57,3 \pm 4,5$  и  $50,0 \pm 5,1$ %,  $p=0,03$  и  $p=0,04$ , соответственно для групп 1 и 2). Через 6 часов после операции активность АТ III в обеих группах увеличивалась, при этом она была достоверно выше в группе 1 ( $74,6 \pm 5,4$  и  $61,2 \pm 4,0$ %, соответственно;  $p < 0,05$ ). Указанная тенденция сохранялась и на 1 сутки после операции: в группе 1 активность АТ III достигала диапазона допустимых значений, тогда как в группе 2 она оставалась по-прежнему уменьшенной ( $86,2 \pm 4,8$  и  $67,3 \pm 3,2$ %, соответственно,  $p=0,002$ ). У 53% больных группы 2, которым во время ИК для поддержания адекватного уровня гипокоагуляции потребовалось неоднократное дополнительное введение гепарина (средняя доза  $0,92 \pm 0,12$  мг/кг веса), после операции активность АТ III была значительно снижена ( $39,9 \pm 1,9$ %) по сравнению с пациентами, у

которых во время ИК была лишь однократная дополнительная добавка гепарина (средняя доза  $0,48 \pm 0,12$  мг/кг веса;  $p < 0,05$ ; активность АТ III  $65,8 \pm 2,3\%$ ;  $p < 0,05$ ). Так как степень гемодилюции во время ИК у всех больных была одинаковой, такое снижение активности АТ III могло быть обусловлено не только гемодилюцией, но и значительно большим объемом введенного гепарина на фоне увеличения потребления АТ III и активации липопротеидлипазы.

Проведенные исследования показали, что активация гемостаза во время ИК у пациентов с гепарин-резистентностью является результатом стимуляции тканевого фактора даже при использовании высоких концентраций НФГ. У больных с гепарин-резистентностью тактика антикоагуляции во время ИК при использовании НФГ должна сочетаться или с введением экзогенного АТ III, или применением ингибиторов тромбина или ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa короткого действия.

Для нейтрализации эффектов гепарина используют протамина сульфат, который, в случаях передозировки, обладает антитромбоцитарным и антикоагулянтным эффектами. Была проведена сравнительная оценка применения двух схем введения протамина сульфата (ЗАО «Брынцалов А», Россия) для нейтрализации гепарина после окончания ИК у 60 больных с АКШ. До начала ИК все больные получали внутривенную инфузию НФГ (ОАО «Белмедпрепараты», Беларусь) из расчета 3,0 мг/кг массы тела. В аппарат ИК добавляли гепарин из расчета 50 мг/л первичного объема заполнения. Во время ИК гепарин дополнительно не вводился.

В зависимости от дозы введенного протамина сульфата больные были разделены на группы: группа 3 – соотношение гепарин:протамин = 1:2; группа 4 – соотношение гепарин: протамин = 1:3. Исследуемые группы не отличались между собой по условиям проведения операции, количеству выполненных аортокоронарных шунтов, объему интраоперационной кровопотери и величине гематокрита во время ИК и в послеоперационном периоде. Доза гепарина, необходимая для создания адекватной антикоагуляции, также не отличалась между группами. До операции ни в одном случае не выявлялось значимых нарушений системы гемостаза. После введения протамина сульфата у всех больных по данным лабораторных исследований отмечалась адекватная нейтрализация гепарина, которая характеризовалась нормализацией ВАС, ВСК и АЧТВ. По основным показателям плазменного звена гемостаза группы не отличались между собой на этапах наблюдения. Несмотря на отсутствие значимых различий в количестве тромбоцитов, через 6 часов после операции количество больных с тромбоцитопенией ( $< 100$  тыс/мкл) в группе 3 составило 12%, а в группе 4 – 28%. На этом же этапе в группе 4 регистрировалось достоверное снижение функциональной активности тромбоцитов. Только у 16% больных этой группы отмечались нормальные величины агрегации тромбоцитов, тогда как в группе 3 таких пациентов было 68%. Выявленная в группе 4 тромбоцитарная дисфункция сохранялась и через 12 часов после операции. Указанные изменения тромбоцитарного звена гемостаза результировались в достоверно более высокой послеоперационной кровопотере у пациентов группы 4. Так через 6 часов после операции кровопотеря в группе 3 составила  $2,4 \pm 0,2$ , тогда как в группе 4 –  $3,2 \pm 0,3$  мл/кг массы тела ( $p = 0,03$ ), а через 12 часов –  $3,8 \pm 0,4$  и  $4,8 \pm 0,3$  мл/кг массы тела соответственно ( $p = 0,05$ ). При этом число больных с умеренной кровопотерей

составило 80 и 60%, со средней кровопотерей – 12 и 20%, с повышенной кровопотерей - 8 и 20% для групп 3 и 4 соответственно (рис. 1).

Проведенное исследование показало, что соотношение гепарин: протамина = 1:3 приводит к выраженной тромбоцитарной дисфункции и повышению послеоперационной кровопотери.

Количество вводимого протамина должно быть основано только на уровне циркулирующего гепарина. Такой подход позволяет существенно снизить дозу протамина по сравнению со стандартным протоколом его введения. В качестве альтернативы автоматическим импортным приборам для определения концентрации свободного гепарина, нами было предложено использование определения анти-Ха-активности плазмы для расчета дополнительной дозы протамина сульфата. У больных после операций на сердце в условиях ИК с недостаточной нейтрализацией гепарина по данным скрининговых методов (ВАС, ВСК, АЧТВ) и клинической картиной повышенной кровоточивости по анти-Ха-активности вычисляли концентрацию свободного гепарина, которая составила в среднем  $0,46 \pm 0,12$  ЕД/мл. Расчет дополнительной дозы протамина сульфата проводили по следующей формуле:

$$\text{Доза протамина сульфата, мг} = A \times \{ \text{ОЦК} \times B / B \} / 85,$$

Где А – концентрация свободного гепарина, ЕД/мл

В – гематокрит в момент исследования, г/л

В – исходный гематокрит, г/л

ОЦК – объем циркулирующей крови, мл

После дополнительного введения вычисленной дозы протамина сульфата (в среднем  $31,3 \pm 7,2$  мг) отмечалась нормализация параметров коагулограммы, концентрация свободного гепарина снижалась до  $0,20 \pm 0,01$  ЕД/мл ( $p=0,05$ ). Одновременно регистрировалось прекращение кровоточивости.

Использование определения анти-Ха-активности плазмы позволяет оптимизировать подбор дополнительной дозы протамина сульфата для нейтрализации избытка гепарина в плазме, а также избежать осложнений, связанных как с передозировкой протамина, так и с недостаточной нейтрализацией гепарина у кардиохирургических больных, даже в отсутствие приборов для определения концентрации гепарина. Этот метод дает возможность определять даже низкие концентрации свободного гепарина в плазме, что важно при проведении гепаринотерапии, а также в диагностике и лечении феномена «heparin-rebound» (РЭГ).

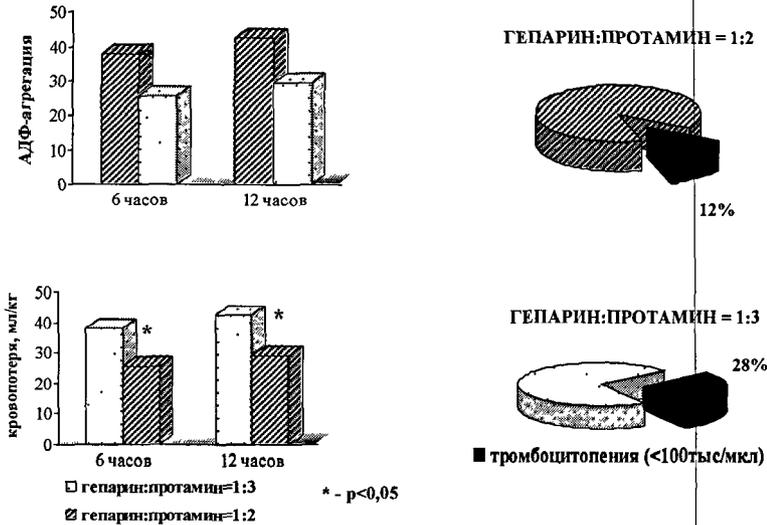


Рисунок 1. Сравнение двух доз введения протамина сульфата

Применение ИК оказывает огромное влияние на водный обмен организма. Первым потенциальным нарушением, индуцированным ИК, выступает гемодилюция жидкостью, применяемой для заполнения аппарата ИК. Несмотря на более чем полувековой опыт использования метода ИК, в клинике по-прежнему ведутся споры о том, какие виды коллоидных растворов для заполнения первичного объема аппарата ИК предпочтительнее (Trieb J. и соавт., 1997; Tigchelaar I. и соавт., 1998).

Нами было изучено влияние состава первичного заполнения аппарата ИК на свертывающую систему крови у 52 больных при кардиохирургических операциях. В зависимости от того, какой коллоидный раствор использовался для первичного заполнения аппарата ИК, больные были разделены на группы: 20% водный раствор человеческого альбумина (ЧА), применялся у 15 пациентов (группа 5), раствор сульфированного желатина (СЖ), - у 19 больных (группа 6), 10% раствор гидроксизтилкрахмала (ГЭК) - у 18 человек (группа 7). Группы не различались между собой по основным условиям проведения ИК. Степень гемодилюции также была одинаковой во всех группах и не превышала 30%. В исходе у пациентов всех групп не регистрировалось значимых нарушений свертывающей системы крови.

После окончания ИК в основном показатели свертывающей системы крови значимо между группами не отличались. Обращала на себя внимание достоверно более высокая концентрация Фг в группе с ЧА. По окончании ИК количество тромбоцитов у больных группы с ГЭК было значимо выше по сравнению с другими группами. Наши результаты не выявили преимуществ ЧА перед растворами СЖ и ГЭК в протективном действии на функцию тромбоцитов.

Проведенное исследование показало, что препараты ЧА, СЖ и ГЭК оказывают в основном одинаковое влияние на показатели системы гемостаза после операций в условиях ИК. Достоверно более высокая концентрация Фг при

использовании 20% водного раствора ЧА возможно обусловлена участием препарата в синтезе Фг. Раствор ГЭК в наименьшей степени влиял на снижение количества тромбоцитов после ИК. По воздействию на агрегационную способность кровяных пластинок исследуемые препараты между собой не различались.

Любая кардиохирургическая операция в условиях ИК - это мощный стресс, который сопровождается выраженными патофизиологическими реакциями организма. Понятно стремление клиницистов создать такие условия для проведения оперативного вмешательства, которые бы были как можно ближе к физиологическим рамкам и сохраняли естественные механизмы ауторегуляции (Velboul A., al-Khaja N., 1997). Одним из таких условий является поддержание нормотермии в период ИК. Большинство перфузий при операциях реваскуляризации миокарда или пороках сердца осуществляют в режиме умеренной гипотермии (температура тела 26-30 °С) или нормотермии (34-37°С). Число нормотермических перфузий в настоящее время составляет около 20% от общего числа ИК (Локшин Л.С. и соавт., 1998).

Нами была проведена сравнительная оценка влияния нормотермической и гипотермической перфузии на систему гемостаза. Обследовано 50 больных, которым в условиях ИК было выполнено множественное АКШ с использованием аутовены и/или внутренней грудной артерии.

Больные были разделены на группы: группа 8 – (24 больных) операции в условиях нормотермического ИК (средняя температура охлаждения 35,2±0,5°С), группа 9 – (26 больных) – в условиях гипотермического ИК (средняя температура охлаждения 30,6±2,5°С). По возрасту, весу, продолжительности операции, количеству шунтов, времени ИК и ишемии миокарда группы были сравнимы между собой.

В раннем послеоперационном периоде количество тромбоцитов у больных обеих групп достоверно не отличалось, однако их агрегационная способность у пациентов с нормотермической перфузией была в 2,2 раза выше (35,9±1,8 и 16,1±1,0% соответственно,  $p < 0,05$ ) (рис.2).

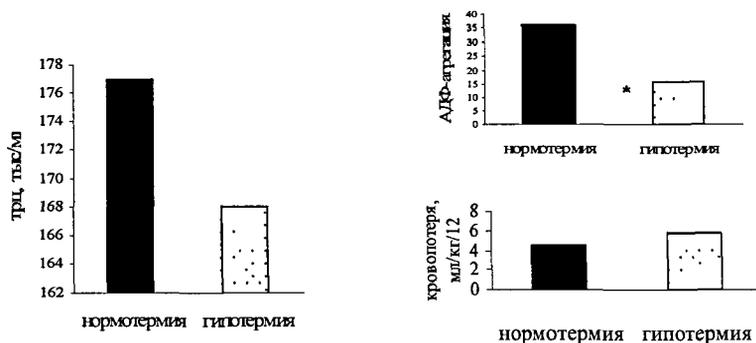


Рисунок 2. Влияние температурного режима ИК на тромбоцитарное звено системы гемостаза

Средняя послеоперационная кровопотеря за 24 часа у пациентов обеих групп составила  $4,4 \pm 2,1$  и  $5,8 \pm 3,7$  мл/кг соответственно. Следует отметить, что умеренная кровопотеря отмечалась у большего количества больных из группы 8 (15 и 12 человек соответственно), тогда как средняя и значительная кровопотеря встречалась чаще у пациентов после гипотермического ИК (8 и 10 человек; 1 и 4 человека соответственно).

По результатам нашего исследования не было выявлено достоверных различий показателей коагуляционного звена гемостаза при нормо- и гипотермической перфузии. Исходя из этого, мы считаем, что ведущей причиной большей послеоперационной кровопотери у больных с гипотермией является нарушение тромбоцитарного звена гемостаза. Дисфункция тромбоцитов является значимым этиологическим фактором послеоперационных кровотечений (Valeri CR и соавт., 1987). На тромбоцитарную депрессию за период ИК влияет не только механическая травма при соприкосновении с синтетической поверхностью ЭК, но и глубина охлаждения. Наиболее сохранными в количественном и качественном состоянии тромбоциты остаются при неглубоком охлаждении. Их концентрация и функциональная активность снижается приблизительно на  $1/3$  и в послеоперационном периоде быстро возвращается к норме.

Особый интерес представляет проблема состояния системы гемостаза при операциях в условиях глубокой гипотермии и циркуляторного ареста. Низкие температурные режимы ИК ( $13-16^{\circ}\text{C}$ ) усугубляют дисфункцию тромбоцитов и недостаточность факторов свертывания крови, которые возникают при проведении ИК. По нашим данным после окончания ИК отмечались выраженные нарушения функции тромбоцитов (АДФ-агрегация  $29,1 \pm 10,0\%$ ) на фоне умеренной тромбоцитопении ( $174,7 \pm 5,7$  тыс/мкл). В дальнейшем агрегационная способность кровяных пластинок оставалась сниженной ( $38,3 \pm 10,1\%$ ), одновременно с этим степень тромбоцитопении углублялась (до  $135,0 \pm 8,7$  тыс/мкл через 12 часов после операции).

Гипотермия нарушает активность ферментов, участвующих в активации тромбоцитов и коагуляционном каскаде. Результатом этого является замедление образования фибрин-тромбоцитарного сгустка, нарушение его пространственной структуры и свойств. Повышение фибринолитической активности может явиться причиной растворения сгустка в хирургической ране и усиления кровотечения. Тем не менее, по нашим данным после операций в условиях глубокой гипотермии и циркуляторного ареста регистрировалось удлинение времени ХПаКЗФ, сохранявшееся до 1 суток после операции. При этом отмечалось удлинение ТВ по сравнению с исходом и концом операции, что свидетельствовало о снижении генерации тромбина. На этом фоне отмечался рост концентрации ПДФ с максимумом через 6 часов после операции. Несмотря на это, активность ПрС была в пределах нормы, а активность АТ III была умеренно сниженной на всех этапах наблюдения. Проведенные исследования показали, что циркуляторный арест приводит к истощению, как самого плазминогена, так и его активаторов. Выраженная гемодилюция (гематокрит 15-20%) при проведении глубокого гипотермического ИК способствует значительному разведению факторов свертывания, форсированный диурез после окончания ИК не восстанавливает полностью их концентрацию. Так у больных, оперированных на аорте в условиях

циркуляторного ареста, по окончании операции отмечалось достоверное увеличение МНО до  $1,92 \pm 0,18$  (по сравнению с исходными данными  $1,20 \pm 0,04$ ), что свидетельствовало о недостаточности факторов протромбинового комплекса, однако их содержание и активность были достаточными для создания гемостаза и не влияли на увеличение кровопотери.

Выявленные нами изменения системы гемостаза у данной категории больных, которые характеризуют начальные стадии ДВС крови, требуют более тщательного мониторинга за адекватностью гепаринизации во время проведения ИК в условиях глубокой гипотермии. Поддержание более высокой концентрации гепарина во время гипотермического ИК предотвращает активацию внутрисосудистого свертывания крови за счет ингибирования тромбина. Проведенные исследования показали, что послеоперационная кровопотеря при этом составила в среднем  $6,0 \pm 1,2$  мл/кг массы тела/12 час, причем ее темп за первые и вторые 6 часов после хирургического вмешательства был одинаковым и составлял  $3,0 \pm 0,6$  мл/кг массы тела.

Таким образом, несмотря на наличие в раннем послеоперационном периоде лабораторных признаков ДВС крови, это не реализовывалось в клинические его проявления. У больных, у которых отмечалась повышенная кровоточивость в послеоперационном периоде, ее причиной, как правило, была тромбоцитопения с выраженной дисфункцией кровяных пластинок.

В настоящее время в кардиохирургических клиниках используются ЭК с различными техническими характеристиками, поэтому представляло практический интерес оценить их влияние на систему гемостаза.

При гипотермической перфузии длительностью менее 90 минут с использованием ЭК «Quadrox» количество тромбоцитов было достоверно выше по сравнению с другими моделями ЭК ( $p < 0,05$ ). Гипотермическая перфузия длительностью более 90 минут с ЭК «Affinity» и «Spiral Gold» сопровождалась достоверным снижением числа тромбоцитов по сравнению с ЭК «Quadrox» ( $p < 0,05$ ). При нормотермической перфузии длительностью менее 90 минут не выявлено достоверного различия в количестве тромбоцитов у больных всех групп. Нормотермическая перфузия свыше 90 минут с ЭК «Hility» сопровождалась достоверным снижением числа тромбоцитов по сравнению с ЭК «Quadrox» ( $p < 0,05$ ).

Агрегационная способность тромбоцитов при использовании ЭК «Quadrox» в условиях гипотермической перфузии менее 90 минут была достоверно выше, по сравнению с остальными ЭК ( $p < 0,05$ ). При длительных перфузиях применение ЭК «Affinity» привело к значительному снижению агрегации тромбоцитов вне зависимости от температурного режима ИК ( $p < 0,05$ ). Такой же эффект наблюдался при использовании ЭК «Spiral Gold» в условиях гипотермической перфузии более 90 минут ( $p < 0,05$ ). В остальных случаях изменения функциональной активности не носили достоверный характер, хотя необходимо отметить тенденцию к лучшему сохранению агрегационной способности тромбоцитов при ИК с ЭК «Quadrox».

В отсутствие достоверных различий в длительности и температурном режиме ИК в группе с ЭК «Quadrox» отмечена наименьшая, а в группе с ЭК «Affinity» – наибольшая фибринолитическая активность крови, что результировалось в достоверно более низкой послеоперационной кровопотере у

пациентов с ЭК «Quadrox».(рис. 3) На этом фоне концентрация Фг в конце ИК достоверно уменьшалась во всех группах, причем в группах с ЭК «Affinity» и «Hility» она была ниже, чем в группах с ЭК «Quadrox» и «Spiral Gold» ( $p>0,05$ ).

На тромбоцитарное звено гемостаза, систему фибринолиза при ИК влияет наличие специального покрытия на внутренней поверхности ЭК (Palanzo DA. и соавт., 1999), феномен интерфазы «газ-кровь», связанный с присутствием зон соприкосновения крови и газовой среды, характер и изменения скорости потока внутри оксигенатора, а также материал, из которого сделан теплообменник. Только два из представленных ЭК имеют специальное покрытие: «Quadrox» (покрытие «Safe-line») и «Spiral Gold» (покрытие «Duraflow»). В первом случае покрытие выполнено на основе синтетического белка. Химический смысл покрытия ЭК «Spiral Gold» заключается в фиксации молекул гепарина на инородной поверхности посредством ионной связи. Такая обработка ЭК изменяет обычные режимы абсорбции Фг, уменьшая такие нежелательные реакции как разрушение тромбоцитов, образование тромбов, активацию системы комплемента, что должно вести к снижению послеоперационной кровопотери. Считается, что по биологической активности гепариновое покрытие имеет преимущество по сравнению с белковым в плане сохранности тромбоцитов, однако полученные нами результаты это не подтвердили.

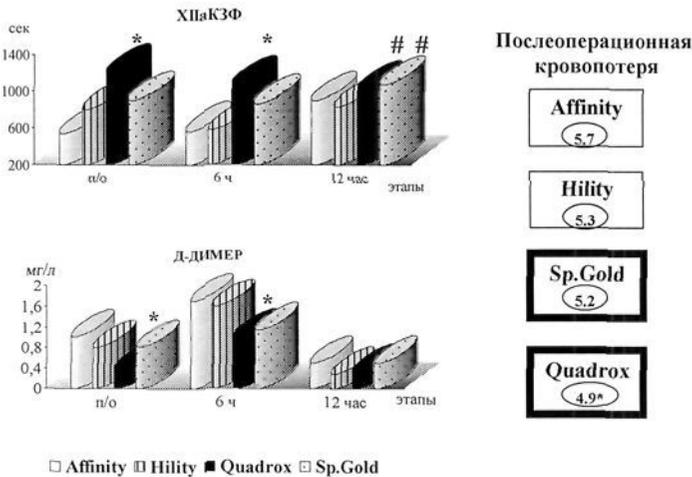


Рисунок 3. Влияние экстракорпоральных контуров на систему фибринолиза.

Наши исследования показали, что при использовании ЭК «Quadrox» количество и функциональная активность тромбоцитов сохранялись лучше, а также не наблюдалось активации фибринолиза, что может быть связано с техническими характеристиками данного ЭК (рис. 4).

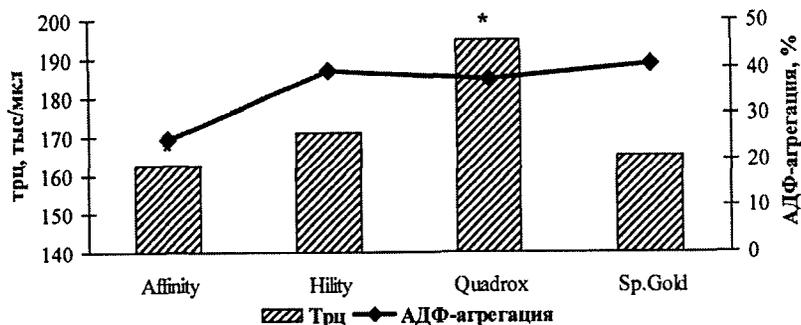


Рисунок 4. Влияние различных экстракорпоральных контуров на тромбоцитарное звено гемостаза.

При изучении влияния условий ИК (длительность, температурный режим) на фибринолитическую систему было выявлено, что для нормотермической короткой перфузии характерно удлинение времени ХПАКЗФ на фоне умеренного повышения уровня РФМК и Д-д. При нормотермической длительной перфузии отмечалась выраженная депрессия системы фибринолиза в раннем постперфузионном периоде с последующей относительной ее активацией (ускорение ХПАКЗФ с  $1440,0 \pm 240,0$  до  $738,8 \pm 184,0$  сек, нарастание концентрации Д-д с  $0,41 \pm 0,02$  до  $1,32 \pm 0,32$  мг/л). Также в этой группе определялся максимально высокий уровень РФМК ( $24,0 \pm 1,8$  мг%). При гипотермической короткой перфузии в раннем постперфузионном периоде регистрировалась выраженная депрессия ХПАКЗФ ( $1179,0 \pm 286,6$  сек). В последующем показатели ХПАКЗФ приближались к диапазону допустимых значений, хотя и не достигали его. При гипотермической длительной перфузии показатели системы фибринолиза в раннем постперфузионном и послеоперационном периодах незначительно выходили из диапазона допустимых значений, хотя уровень РФМК и Д-д был практически таким же, как и при гипотермической короткой перфузии.

Полученные результаты показали, что короткая перфузия, независимо от температурного режима, не влияла на активацию системы фибринолиза. Длительная перфузия в условиях гипотермии оказывала меньшее активирующее воздействие на фибринолиз, по сравнению с длительной нормотермической перфузией, которая вела к активации системы фибринолиза в раннем послеоперационном периоде.

Несмотря на то, что множество работ было посвящено изучению дефицита факторов свертывания во время ИК, вопрос о влиянии условий ИК на изменение плазменного звена системы гемостаза освещен недостаточно, а данные весьма противоречивы. Для оценки влияния длительности ИК на активность плазменных факторов больные были разделены на группу с длительностью ИК менее 90 минут ( $66,1 \pm 3,4$  мин) и группу с длительностью ИК более 90 минут ( $130,3 \pm 10,9$  мин). По температурному режиму группы между собой не различались ( $31,8 \pm 0,3$

$31,1 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ ,  $p > 0,05$ ). По величине гематокрита, объему интраоперационной кровопотери и количеству перелитых компонентов донорской крови достоверных отличий между группами не отмечалось.

Установлено, что в конце операции снижение активностей фVIII и фIX было одинаковым и не зависело от длительности ИК. При короткой перфузии активность фV снижалась, а при длительной – возрастала. На изменения активности фXIII и концентрации Фг в большей степени влияло ИК свыше 90 минут. Содержание ионов кальция не зависело от продолжительности перфузии. Восстановление активностей фVIII, фV и фIX после операции было одинаковым в обеих группах.

Для оценки влияния температурного режима ИК на активность плазменных факторов больные были разделены на группу с гипотермической перфузией ( $29,3 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ ), группу со спонтанным охлаждением ( $33,1 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ ) и группу с нормотермической перфузией ( $35,1 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ ). По длительности ИК группы достоверно не отличались между собой ( $114,1 \pm 10,5$ ,  $101,4 \pm 3,9$  и  $92,3 \pm 12,8$  мин соответственно,  $p > 0,05$ ). По величине гематокрита, объему интраоперационной кровопотери и количеству перелитых компонентов донорской крови значимых различий между группами также не отмечалось.

Оказалось, что гипотермический режим перфузии оказывал меньшее отрицательное воздействие на активность плазменных фVIII и фIX, тогда как режим спонтанного охлаждения и нормотермической перфузии приводил к большему потреблению этих факторов свертывания. Восстановление их активности в послеоперационном периоде происходило быстрее после гипотермического ИК. Температурный режим перфузии не оказывал существенного влияния на содержание Фг, концентрацию ионов кальция и активность фV, тем не менее, уже через 6 часов после операций в условиях нормотермического ИК и спонтанного охлаждения регистрировался значительный рост последнего. На снижение активности фXIII оказывал наибольшее влияние гипотермический режим ИК, ее восстановление в послеоперационном периоде было более быстрым после нормотермического ИК.

Для оценки влияния изменений исследованных плазменных факторов на величину послеоперационной кровопотери больные были разделены на группу с кровопотерей менее 7 (в среднем  $3,6 \pm 0,4$ ) и более 7 мл/кг массы тела/12 часов (в среднем  $7,5 \pm 0,8$ ) (рис.5). Анализируемые группы достоверно не отличались по длительности и температурному режиму ИК.

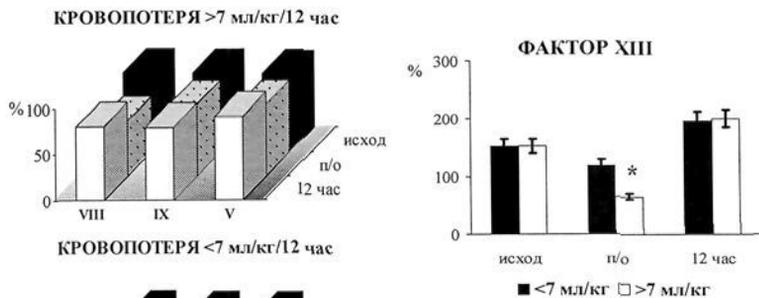


Рисунок 5. Взаимосвязь между активностью плазменных факторов и величиной послеоперационной кровопотери.

Активность фV, фVIII и фIX, также как и фI и фIV, на всех послеоперационных этапах наблюдения достоверно между группами не отличалась. Активность фXIII в конце операции значительно (более чем в 2 раза) снижалась у больных с повышенной кровопотерей. Через 6 часов активность фXIII возросла в обеих группах, а через 12 часов после операции группы не отличалась по его активности.

Проведенные исследования позволили констатировать, что активность изученных факторов, несмотря на ее снижение в послеоперационном периоде, в целом не снижалась ниже критического уровня, необходимого для нормального гемостаза, и, следовательно, повышенная кровопотеря не зависела от активности плазменных факторов. Исключение составляет фXIII, изолированное уменьшение активности которого менее 60% может ассоциироваться с повышенной кровоточивостью.

Для оценки влияния длительности и температурного режима ИК на эндогенные антикоагулянты пациенты были разделены на 4 группы: группа с ИК менее 90 мин, температура ниже 32°C; группа с ИК менее 90 мин, температура более 32°C; группа с ИК более 90 мин, температура менее 32°C; группа с ИК более 90 мин, температура более 32°C (рис.6). Снижение активности АТ III при гипотермической перфузии по сравнению с исходом было незначимым, тогда как в группах с нормотермическим ИК оно было достоверным. При этом активность АТ III после нормотермии была значимо ниже по сравнению с таковой в группах с гипотермическим ИК. Изменения ПрС по сравнению с исходом во всех исследуемых группах не носили существенного характера.

Полученные результаты позволяют предположить, что на снижение активности АТ III в большей степени влияет температурный режим, чем

длительность перфузии. При проведении корреляционного анализа между условиями ИК и активностью эндогенных антикоагулянтов была получена достоверная отрицательная взаимосвязь ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ) между температурой перфузии и активностью АТ III.

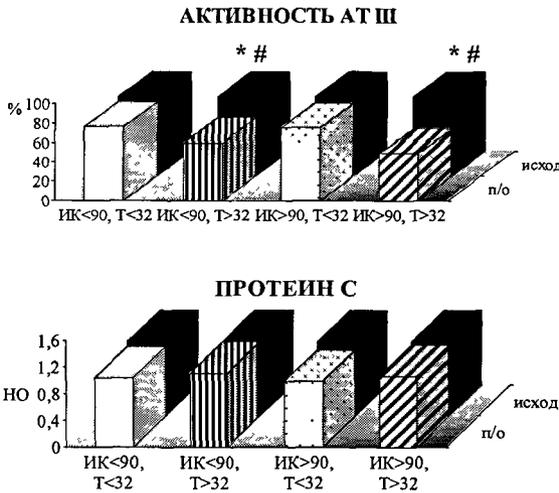


Рисунок 6. Влияние условий искусственного кровообращения на естественные антикоагулянты.

Методом дискриминантного анализа нами было выявлено, что на степень снижения активности АТ III у кардиохирургических больных влияли исходный уровень АТ III ( $p = 0,0003$ ), температура перфузии ( $p = 0,015$ ), длительность ишемии миокарда ( $p = 0,009$ ), величина интраоперационной кровопотери ( $p = 0,277$ ), возраст больного ( $p = 0,293$ ).

У больных с низкой активностью АТ III в послеоперационном периоде не отмечалось каких-либо признаков тромботических осложнений, тем не менее, у этих пациентов снижение АТ III ассоциировалось с достоверно более высокой кровопотерей в послеоперационном периоде.

Несмотря на то, что в нашем исследовании не было выявлено взаимосвязи между условиями ИК и активностью ПрС, при проведении дискриминантного анализа было определено, что на степень изменения этого естественного антикоагулянта влияют следующие факторы: исходная активность ПрС ( $p = 0,019$ ), величина интраоперационной кровопотери ( $p = 0,42$ ), длительность ИК ( $p = 0,232$ ), температура перфузии ( $p = 0,238$ ).

При анализе влияния покрытия ЭК на изменение активности естественных антикоагулянтов оказалось, что при использовании ЭК с покрытием («Quadrox»),

«Spiral Gold») активность АТ III в конце ИК была достоверно выше, чем при применении ЭК без покрытия («D-703») ( $61,1 \pm 2,4$  и  $40,6 \pm 4,9\%$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

На основании полученных данных можно предположить, что использование ЭК со специальным покрытием уменьшает потребление АТ III во время перфузии. Тем не менее, проведенные исследования не выявили преимуществ между белковым (ЭК «Quadrox») и гепариновым (ЭК «Spiral Gold») покрытием ЭК по влиянию на активность АТ III ( $64,0 \pm 3,0$  и  $62,1 \pm 1,8\%$  соответственно,  $p > 0,05$ ).

После ИК на ЭК с покрытием активность ПрС не изменялась по сравнению с исходной, тогда как при использовании ЭК без покрытия активность ПрС возрастала до  $1,36 \pm 0,11$  НО, что было достоверно выше исходных данных ( $1,11 \pm 0,05$  НО,  $p < 0,05$ ).

Наши данные подтверждают мнение Palanzo DA. и соавт. (1999) о том, что наличие специального покрытия на внутренней поверхности ЭК ведет к уменьшению контактной активации гемокоагуляции, и это результируется в снижении генерации тромбина и отсутствии активации системы ПрС.

Развитие перфузиологической техники привело к созданию миниэкстракорпорального контура (МЭКК), отличающегося от обычного ЭК тем, что является полностью закрытой системой, в которой отсутствует кардиотомический и венозный резервуары. Наличие коротких трубок позволяет уменьшить заправочный объем до 800 мл, что в значительной мере уменьшает гемодилюцию, и ограничить площадь контакта крови с инородной поверхностью. Специальное двухкомпонентное (альбумин и гепарин) покрытие внутренней поверхности всех компонентов МЭКК препятствует адсорбции плазменных белков, активации тромбоцитов, коагуляционного каскада и системы комплемента. Новый тип оксигенатора МЭКК «Quadrox-D» отличается от мембранных оксигенаторов отсутствием феномена интерфазы. Кислород диффундирует в кровотоки через полупроницаемую мембрану в виде молекул и ионов и тут же связывается с гемоглобином. Кроме того, перепад давления на входе и выходе оксигенатора МЭКК минимален.

Была проведена сравнительная оценка влияния МЭКК и стандартного ЭК на гемостаз у 34 больных (средний возраст  $56,6 \pm 2,0$  лет), которым в условиях ИК выполнена операция АКШ. До начала ИК группы достоверно не отличались между собой по основным показателям системы гемостаза. Было показано, что использование для проведения ИК как МЭКК, так и традиционного ЭК со специальным покрытием не приводило к выраженному усилению генерации тромбина и гипофибриногенемии во время и после операции. Наблюдаемое снижение активности плазменных факторов после окончания ИК связано с их потреблением во время операции и гемодилюцией. Оба оксигенатора оказывали одинаковое воздействие на изменение количества и функции тромбоцитов (рис. 7).

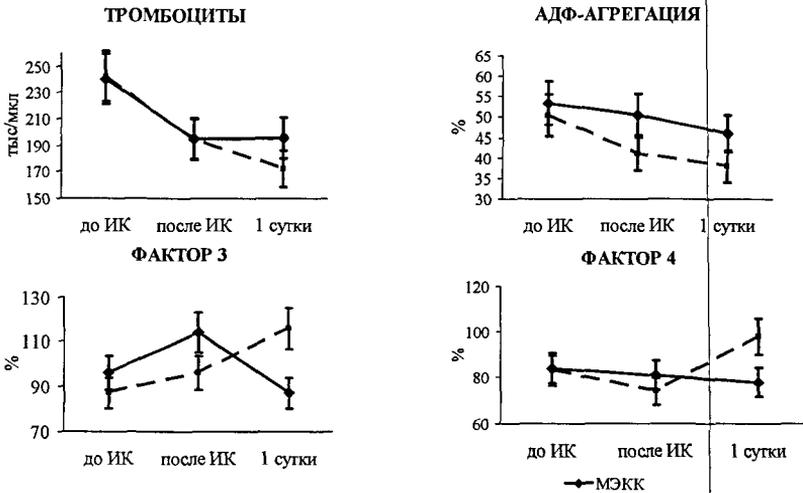


Рисунок 7. Тромбоцитарный гемостаз при использовании МЭКК.

Однако при использовании оксигенатора «Quadrox», несмотря на его оптимальные технические характеристики, на 1 сутки отмечалась более выраженная активация тромбоцитов, регистрируемая по увеличению активности тромбоцитарных факторов 3 и 4. При этом выброс тромбоцитарного фактора 4, обладающего антигепариновым действием, приводил к истощению эндогенного гепарина, что проявлялось в достоверном снижении АЧТВ у больных в группе со стандартными ЭК. Это компенсировалось активацией систем эндогенных антикоагулянтов. Наблюдаемая в этой же группе активация фибринолиза на 1 сутки после операции также носила компенсаторный характер. Выброс из активированных тромбоцитов тромбоцитарного фХIII способствовал образованию более стабильного фибринового сгустка даже при усилении фибринолиза, что проявлялось в достоверно меньшей концентрации РФМК и Д-д после окончания ИК и на 1 сутки.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что возможность создания минимальной гемодилуции во время ИК за счет существенного снижения первичного объема заполнения аппарата и отсутствие интерфазы «кровь-газ» способствуют уменьшению травмы форменных элементов крови и препятствуют активации тромбоцитов. Не было выявлено преимуществ МЭКК по влиянию на плазменное звено гемостаза и систему фибринолиза, а также на величину послеоперационной кровопотери.

В последние годы в коронарной хирургии вновь повысился интерес к операциям АКШ без ИК. Это эффективный хирургический метод лечения пациентов с тяжелой сопутствующей патологией и высоким риском проведения ИК, позволяющий уменьшить частоту послеоперационных осложнений, снизить потребность в гемотранфузиях и сократить сроки реабилитации.

С целью изучения состояния плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза и системы фибринолиза у больных после операции АКШ без ИК было обследовано 20 больных (рис. 8).

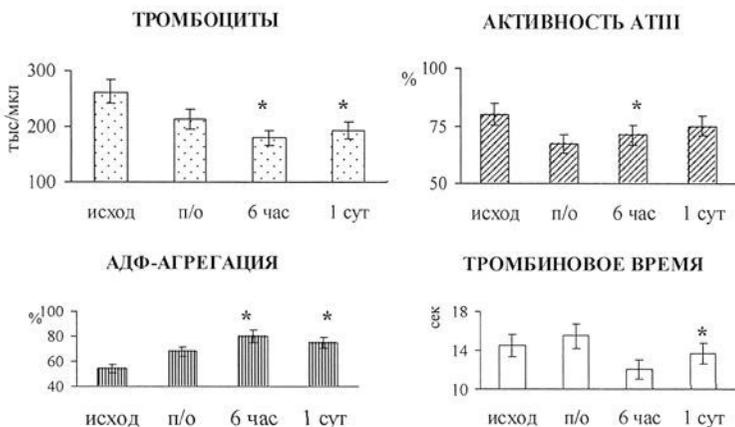


Рисунок 8. Система гемостаза при операциях АКШ без ИК.

До операции все больные не имели клинически значимых нарушений системы гемостаза. Содержание ПрС достоверно не изменялось на всех этапах исследования, хотя через 6 часов после операции отмечалась наибольшая его концентрация ( $0,91 \pm 0,08$  НО). В конце операции выявлено достоверное снижение концентрации АТ III ( $68,5 \pm 3,9\%$ ), через 6 и 12 часов после операции зафиксировано повышение содержания АТ III, хотя и не достигающее дооперационных значений.

Таким образом, система естественных антикоагулянтов у больных после операции АКШ без ИК в целом характеризуется ее угнетением. Снижение концентрации АТ III также может быть обусловлено его потреблением, что характерно для коронарной хирургии (Casati V. и соавт., 2001). Количество тромбоцитов в конце операции достоверно не изменялось по сравнению с дооперационными значениями. Однако через 6 часов после операции выявлено достоверное снижение до  $179,7 \pm 10,2$  тыс/мкл, а через 12 часов отмечено некоторое повышение числа тромбоцитов, хотя и не достигающее дооперационных значений. В конце операции АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов имела тенденцию к повышению. При этом в 60% наблюдений выявлялась гиперагрегация, а в 40% - нормальная агрегация тромбоцитов. Через 6 и 12 часов после операции гиперагрегация тромбоцитов отмечалась у всех обследованных пациентов, что вероятно носило компенсаторный характер в ответ на снижение количества тромбоцитов.

Таким образом, тромбоцитарное звено гемостаза после операции АКШ без ИК характеризуется гиперагрегацией тромбоцитов на фоне умеренного снижения их количества. Лучшая сохранность системы гемостаза после операции АКШ без ИК является результатом прокоагулянтной активности тромбоцитов, активация которых происходит в раннем послеоперационном периоде.

В конце операции отмечалась депрессия ХПАКЗФ ( $881,2 \pm 96,0$  сек) при нормальном содержании Д-д ( $0,20 \pm 0,04$  мг/л) на фоне значительного подъема концентрации РФМК ( $18,4 \pm 1,8$  мг%). Через 6 часов после операции выявлено увеличение фибринолитической активности, что проявлялось в нарастании концентрации Д-д до  $1,20 \pm 0,03$  мг/л ( $p < 0,001$ ), ускорении ХПАКЗФ до  $651,2 \pm 34,6$  сек ( $p < 0,001$ ) по сравнению с концом операции. При этом уровень РФМК увеличивался незначительно. Учитывая увеличение генерации тромбина в этот период, можно сделать вывод, что активация фибринолитической системы через 6 часов после операции АКШ без ИК носила компенсаторный характер в ответ на повышенное тромбообразование. На 1 сутки после операции концентрация Д-д возвращалась практически к дооперационным значениям, также снижалось количество РФМК. ХПАКЗФ был заторможен по сравнению с исходными данными и данными, полученными на предыдущем этапе обследования. Торможение генерации тромбина (ТВ  $13,6 \pm 0,5$  сек) по сравнению с 6 часами после операции могло являться одной из причин депрессии фибринолиза.

Несмотря на то, что основной причиной активации фибринолиза и коагуляции после кардиохирургических операций является использование ИК, на основании полученных данных мы считаем, что обширная хирургическая травма в такой же степени как ИК, является важной причиной в активации как системы фибринолиза, так и гемокоагуляции за счет выброса тканевых факторов. При проведении корреляционного анализа между количеством тромбоцитов и активностью ХПАКЗФ были получены следующие данные. В раннем постперфузионном периоде и через 6 часов после операции не выявлено достоверных связей между изучаемыми параметрами, однако на 1 сутки после операции между ними выявлена сильная положительная связь:  $r = 0,79$ ;  $p = 0,001$ .

Таким образом, усиление генерации тромбина, наблюдаемое после операции АКШ без ИК, является компенсаторной реакцией на хирургическую травму. Тромбоцитарное звено гемостаза у этих пациентов характеризуется гиперагрегацией тромбоцитов на фоне умеренного снижения их количества. В этот же период отмечается угнетение системы естественных антикоагулянтов, в большей степени АТ III. Активация системы фибринолиза у больных после АКШ без ИК носит волновой характер с максимальной активацией через 6 часов после операции, что является компенсаторной реакцией на усиление генерации тромбина. По нашему мнению после операции целесообразно проведение исследования активности фибринолитической системы для решения вопроса о наличии у больного первичного гиперфибринолиза и назначении антифибринолитических препаратов.

Операции на аорте являются одними из самых сложных и опасных в сердечно-сосудистой хирургии. При этом успех хирургического вмешательства во многом определяется своевременным выявлением и адекватной коррекцией нарушений системы гемостаза.

Изменения системы гемостаза при операциях на торакоабдоминальной аорте были изучены у 24 пациентов, оперированных на грудной или брюшной аорте. В зависимости от уровня пережатия аорты на основном этапе операции, больные были разделены на три группы: с пережатием аорты ниже подключичной артерии, с наложением зажима ниже почечных артерий, с пережатием аорты выше диафрагмы.

До операции все больные не имели значимых нарушений гемостаза. Изменения показателей плазменного и тромбоцитарного звена свертывающей системы крови в послеоперационном периоде не были значимы и не имели достоверного различия между группами. Однако обращала на себя внимание динамика активности фибринолиза (рис. 9).

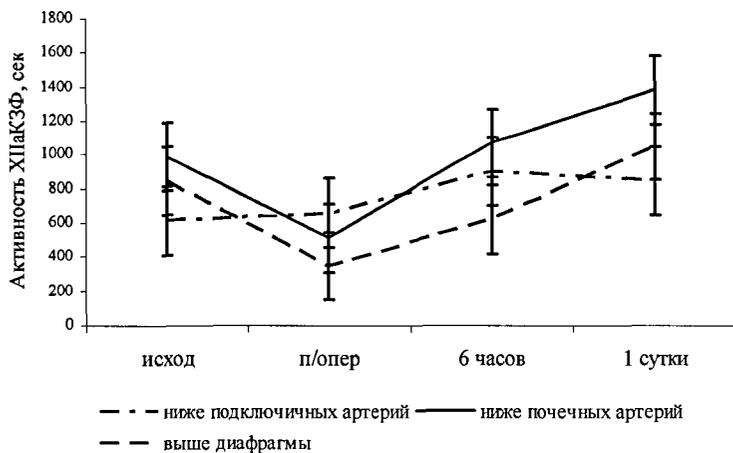


Рисунок 9. Изменение фибринолитической активности в зависимости от уровня наложения зажима на аорту

При пережатии аорты ниже подключичных артерий время ХПаКЗФ в конце операции находилось в пределах нормальных значений ( $657,5 \pm 92,3$  сек) и достоверно не отличалось от дооперационных значений ( $612,0 \pm 63,7$  сек). Через 6 часов и на 1 сутки после операции отмечалось незначимое торможение фибринолитической активности ( $903,0 \pm 142,3$  и  $848,9 \pm 149,5$  сек, соответственно). При наложении зажима на аорту ниже почечных артерий в конце операции регистрировалось достоверное по сравнению с дооперационными значениями укорочение времени ХПаКЗФ (с  $990,0 \pm 81,0$  до  $510,0 \pm 103,6$  сек;  $p < 0,05$ ). Однако на последующих этапах наблюдения выявлялось выраженное снижение фибринолитической активности (до  $1388,0 \pm 183,1$  сек). При пережатии аорты выше диафрагмы отмечалась значительная активация фибринолиза в конце операции ( $348,2 \pm 48,5$  сек), которая сохранялась до 1 суток после операции.

На основании полученных результатов мы считаем, что именно уровень наложения зажима на аорту определяет характер изменений фибринолитической

активности. Активация фибринолиза может быть вызвана печеночной гипоперфузией и недостаточностью клиренса тканевого активатора плазминогена из-за уровня пережатия аорты. При инфраренальном и надчревном положении зажима на аорте регистрировалась более высокая послеоперационная кровоточивость. На основании полученных данных представляется, что для профилактики послеоперационной геморрагии, связанной с гиперфибринолизом при операциях на аорте, необходимо применять антифибринолитические препараты с учетом уровня пережатия аорты.

Для выявления причин повышенной кровоточивости после операций в условиях искусственного кровообращения проанализировано 737 историй болезни больных, оперированных в ГУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского РАМН.

У 87 (11,8%) больных в раннем послеоперационном периоде отмечался повышенный темп кровопотери по дренажам (свыше 7 мл/кг/12 часов), из них у 29 человек кровопотеря превышала 10 мл/кг/12 часов.

При анализе причин послеоперационной геморрагии различные нарушения плазменного звена гемостаза выявлены у 18 человек (21% от общего числа больных с повышенной кровоточивостью).

При обработке данных методом дискриминантного анализа было выявлено, что достоверное влияние на развитие повышенной послеоперационной кровопотери при длительном (свыше 90 минут) ИК оказывают следующие факторы: низкая концентрация Фг ( $p=0,02$ ), увеличенное ТВ ( $p=0,04$ ) и МНО ( $p=0,048$ ).

Недостаточность факторов свертывания вследствие гемодилюции является одной из причин повышенной кровоточивости. По нашему мнению снижение Нет менее 28% и концентрации Фг менее 1,00 г/л может вызывать избыточную кровопотерю после операций с ИК. Гипофибриногенемия может быть фактором, определяющим повышенную кровоточивость, особенно если она усугубляется гемодилюцией.

Полученные достоверные корреляционные зависимости величины кровопотери от ТВ и МНО ( $r=0,68$  и  $r=-0,49$ , соответственно) при длительном (свыше 90 минут) ИК указывают на то, что продолжительность ИК является достоверным и независимым предиктором послеоперационной кровопотери

Контакт крови с чужеродной поверхностью и гемодилюция при операциях на сердце с использованием ИК приводит к резкому снижению активности ФХIII, изолированное уменьшение активности этого фактора (ниже 60%) после ИК может сопровождаться повышенной кровоточивостью даже на фоне нормальных количества и функции тромбоцитов.

Дефицит АТ III при ИК ведет к недостаточному подавлению тромбина, что в свою очередь приводит к потреблению тромбоцитов, Фг и других факторов свертывания крови, а также к усилению фибринолиза и, как следствие, коагулопатии и послеоперационной геморрагии.

При оценке параметров свертывающей системы крови из 87 человек с повышенной кровоточивостью в послеоперационном периоде была выделена группа больных - 29 чел. (34%) с нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза. Считается, что наиболее общей причиной нехирургических кровотечений после операций с ИК может быть тромбоцитопения (McKenna R., 2001) или дисфункция

тромбоцитов (Premaratne S., Razzuk A M., 2001), однако по нашим данным в 30% случаев повышенная кровоточивость обусловлена их сочетанием.

Изолированный гиперфибринолиз являлся причиной геморрагических осложнений у 29% от общего числа пациентов с повышенной кровопотерей.

Следует подчеркнуть, что у 33% кардиохирургических больных в раннем послеоперационном периоде на фоне выраженного снижения активности АТ III ( $53,6 \pm 3,6\%$ ) наблюдалось повышение фибринолитической активности (ХIIаКЗФ  $340,0 \pm 12,8$  сек), тогда как у пациентов с нормальным уровнем активности АТ III гиперфибринолиз отмечался лишь в 9% наблюдений. Это сопровождалось и более высокой послеоперационной кровопотерей ( $7,4 \pm 0,7$  и  $4,7 \pm 0,5$  мл/кг массы тела/12 часов, соответственно;  $p=0,003$ ).

При разрушении Фг образуются полипептиды, которые являются не только антагонистами реакции тромбин-Фг, но также обладают антитромбопластическим действием и подавляют агрегацию тромбоцитов. Они могут вызывать комплексное нарушение свертывания; их присутствие обычно поддерживает выраженную коагулопатию. Несмотря на то, что при активации фибринолиза количество Фг в крови может уменьшаться, нарушения свертывания заключаются отнюдь не в гипофибриногемии: повышенная кровоточивость обуславливается комплексной коагулопатией.

Клинические (геморрагии на коже и слизистых) и лабораторные (снижение количества тромбоцитов до  $80,0$  тыс/мкл, концентрации Фг  $0,9$  г/л, нарастание в крови концентрации РФМК до  $30$  мг%) признаки ДВС крови мы наблюдали у 1 пациента ( $1,1\%$  от общего числа больных с повышенной кровопотерей).

Феномен «heparin-rebound» (РЭГ) – появление гепарина в кровеносном русле через 4-6 часов после его нейтрализации – может являться одной из причин геморрагии после операций с ИК. В нашем исследовании повышенная кровопотеря вследствие РЭГ наблюдалась в  $3,4\%$  случаев.

По нашему мнению феномен «heparin-rebound» после операций в условиях ИК не является клинически значимой проблемой и дополнительное введение протамина для его лечения должно базироваться на следующих позициях:

1. Повышенный темп отделяемого по дренажам в раннем послеоперационном периоде;
2. Динамическое увеличение концентрации свободного гепарина плазмы при условии отсутствия экзогенного введения нефракционированного или низкомолекулярного гепарина.

Таким образом, суммируя выше сказанное, структуру нарушений системы гемостаза как причин повышенной послеоперационной кровоточивости можно представить в виде схемы (рис. 10).

Как видно из представленной схемы, наиболее распространенной причиной послеоперационных геморрагий ( $34\%$  наблюдений) являлись различные нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, на втором месте ( $29\%$ ) – активация фибринолиза, на третьем ( $21\%$ ) – нарушения плазменного звена гемостаза, на четвертом ( $10\%$ ) – сочетанные нарушения свертывающей системы крови. На долю РЭГ и ДВС крови как причин повышенной кровоточивости после операций с ИК приходится  $3$  и  $1\%$  наблюдений, соответственно. В  $2\%$  случаев нам не удалось выявить каких-либо нарушений свертывающей системы крови, поэтому мы

считаем, что, скорее всего, это были недиагностированные хирургические кровотечения.

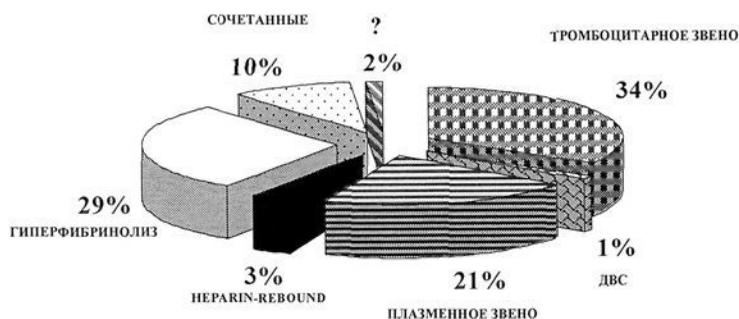


Рисунок 10. Структура нарушений системы гемостаза как причин повышенной послеоперационной кровоточивости

Нами была построена математическая модель прогноза величины кровопотери в раннем послеоперационном периоде у больных, оперированных в условиях ИК. Достоверно значимыми факторами, определяющими объем послеоперационной кровопотери ( $F = 86\%$ ), явились следующие показатели: ВАС, ТВ, количество тромбоцитов, активность АТ III и фибринолиза.

Прогноз объема кровопотери за 12 часов после операции производили по значениям показателей гемостазиограммы пациента, включенных в линейные классификационные функции (ЛКФ).

Кровопотеря до 5 мл/кг массы тела/12 час:

$$K1 = 0,006X\Pi\text{aKЗФ} + 0,434\text{грц} + 2,306\text{ТВ} + 1,603\text{ВАС} + 0,526\text{АТIII} - 158,630$$

Кровопотеря 5-7 мл/кг массы тела/12 час:

$$K2 = 0,004X\Pi\text{aKЗФ} + 0,394\text{грц} + 2,031\text{ТВ} + 1,510\text{ВАС} + 0,496\text{АТIII} - 136,738$$

Кровопотеря свыше 7 мл/кг массы тела/12 час:

$$K3 = 0,004X\Pi\text{aKЗФ} + 0,386\text{грц} + 2,313\text{ТВ} + 1,606\text{ВАС} + 0,453\text{АТIII} - 145,247$$

Для выполнения задачи прогнозирования определяют расчетные коэффициенты  $K1$ ,  $K2$ ,  $K3$  и по максимальному коэффициенту предполагают возможную величину послеоперационной кровопотери: в случае  $K1 > K2$  и  $K1 > K3$  ожидаемый объем послеоперационной кровопотери менее 5 мл/кг массы тела/12 часов, больной в активных действиях врача не нуждается и требует только наблюдения; при  $K2 > K1$  и  $K2 > K3$  возможная величина послеоперационной кровопотери 5-7 мл/кг массы тела/12 часов, проводят динамическое наблюдение за больным с повторным контролем гемостазиологических показателей; при  $K3 > K1$  и  $K3 > K2$  предполагаемая величина послеоперационной кровопотери более 7 мл/кг

массы тела/12 часов, что требует проведения активной гемостатической терапии, не исключая и повторное хирургическое вмешательство.

Решение ЛКФ с учетом показателей свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови, а также условий проведения ИК позволяет уже в раннем послеоперационном периоде с высокой степенью вероятности спрогнозировать объем кровопотери у кардиохирургических пациентов, что способствует оптимизации тактики их ведения.

Вопрос выбора оптимальных фармакологических препаратов для стабилизации гемостаза и уменьшения кровопотери после операций на сердце в условиях ИК по-прежнему остается актуальным. Известно, что использование натуральных (апротинин) или синтетических ( $\epsilon$ -аминокапроновая кислота, транексамовая кислота) антифибринолитических средств способствует снижению послеоперационной кровоточивости (Морозов Ю.А., 2006).

Апротинин (Трасилол, «Байер», Германия) принадлежит к группе естественных ингибиторов, функция которых состоит в защите тканей от воздействия экзогенных и эндогенных протеиназ. Основной гемостатический механизм апротинина связан с непосредственной или косвенной защитой тромбоцитов на молекулярном уровне.

В проведенном ранее двойном слепом рандомизированном исследовании апротинин в дозе 6 млн. ЕИК вводился 50 больным с АКШ (Чарная М.А., 1993). Контрольную группу составили 50 человек без использования препарата. Группы не отличались по возрасту, длительности ИК, времени ишемии миокарда, температурному режиму перфузии.

Использование апротинина у больных, оперированных на сердце в условиях ИК, значимо не влияло на изменение основных показателей свертывающей системы крови.

Во время операции средняя кровопотеря у больных, получавших апротинин 6 млн. ЕИК составила  $724,0 \pm 35,2$  мл, в контрольной группе она была достоверно выше –  $952,0 \pm 113,0$  мл ( $p < 0,05$ ).

Величина кровопотери за 12 часов в группе с апротинином составила 6,3 мл/кг массы тела, в контрольной группе – 9,8 мл/кг массы тела ( $p < 0,005$ ).

В группе с использованием апротинина число больных с повышенной кровоточивостью составило 8 человек, в контрольной группе таких пациентов было 20.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о положительном влиянии пролонгированного введения больших доз апротинина на снижение как интра-, так и послеоперационной кровопотери

Учитывая, что для ингибирования плазмина и калликреина достаточна концентрация апротинина в плазме 50 ЕИК/мл, представлялось интересным оценить эффекты пролонгированного интраоперационного введения апротинина в дозе 2 млн. ЕИК.

Средняя послеоперационная кровопотеря у больных с апротинином составила  $4,5 \pm 0,1$  мл/кг массы тела/12 час, тогда как в контрольной группе –  $6,2 \pm 0,3$  мл/кг массы тела/12 час ( $p = 0,001$ ). При оценке интенсивности кровопотери в раннем послеоперационном периоде выявлено, что умеренная и средняя

кровопотеря наблюдалась у 88% больных с использованием аprotинина и у 79% в контрольной группе. Количество пациентов с повышенной геморрагией при использовании аprotинина составило 12%, тогда как в контрольной группе – 21%.

Таким образом, использование низких доз аprotинина не только достоверно снижает величину послеоперационной кровопотери, но и приводит к уменьшению числа больных с повышенной геморрагией.

У 17 пациентов с высоким риском послеоперационного кровотечения (сочетанные или повторные операции в условиях ИК) применяли аprotинин по выше приведенной схеме. Величина послеоперационной кровопотери составила  $6,1 \pm 0,8$  мл/кг массы тела/12 час. В аналогичной группе больных, оперированных без аprotинина, она была значимо больше –  $8,6 \pm 0,9$  мл/кг массы тела/12 час ( $p=0,046$ ). Таким образом, пролонгированное интраоперационное введение аprotинина в дозе 2 млн. ЕИК эффективно в профилактике послеоперационной геморрагии у пациентов с повышенным риском ее развития. Снижение кровопотери во время кардиохирургических операций с использованием аprotинина может быть объяснено непрямым его влиянием на ингибирование активации тромбоцитов.

$\epsilon$ -Аминокапроновая кислота ( $\epsilon$ -АКК) является синтетическим препаратом, угнетающим фибринолиз. Блокируя активаторы пламиногена и частично угнетая действие пламина, она может оказывать специфическое кровоостанавливающее действие при кровотечениях, связанных с повышенным фибринолизом. Учитывая, что  $\epsilon$ -АКК – это доступный препарат отечественного производства, представлялось важным провести сравнительную оценку влияния  $\epsilon$ -АКК и аprotинина на объем кровопотери после операций с ИК.

Средняя послеоперационная кровопотеря составила  $4,7 \pm 0,2$  мл/кг массы тела/12 час при использовании аprotинина и  $4,8 \pm 0,4$  мл/кг массы тела/12 час при применении  $\epsilon$ -АКК ( $p>0.05$ ). При этом умеренная кровопотеря отмечена у 65,2% больных с аprotинином и 62,9% больных с  $\epsilon$ -АКК; средняя кровопотеря – у 21,7% и 25,8%; повышенная кровопотеря – у 6,5% и 8,1%; значительная кровопотеря – у 6,5% и 4,8% больных с аprotинином и  $\epsilon$ -АКК соответственно (рис. 11).



Рисунок 11. Структура послеоперационной кровопотери при использовании аprotинина и  $\epsilon$ -АКК у кардиохирургических больных.

Апротинин в дозе 2 млн. ЕИК и  $\epsilon$ -АКК в дозе 20 гр. одинаково влияли на систему фибринолиза у больных после кардиохирургических операций.

Хотя послеоперационная кровопотеря после гипотермического длительного ИК при применении исследуемых препаратов достоверно не отличалась, при этом продолжительность ИК у больных с апротинином была достоверно выше ( $p < 0,02$ ), чем у больных с  $\epsilon$ -АКК. Это свидетельствует о преимуществе использования апротинина в случаях длительной гипотермической перфузии.

Таким образом, одинаковая эффективность  $\epsilon$ -АКК и малых доз апротинина в снижении послеоперационной кровопотери у больных, оперированных в условиях ИК, делает применение  $\epsilon$ -АКК экономически более выгодным. Использование же апротинина является предпочтительным у больных с большим объемом оперативного вмешательства в условиях длительной гипотермической перфузии.

Рекомбинантный активированный фактор свертывания VII (гФVIIa) был разработан компанией "Ново Нордиск" (Дания) для лечения спонтанных и связанных с операцией кровотечений у больных с врожденной и приобретенной гемофилией. Однако в последние годы препарат успешно применяется у пациентов с различными по этиологии массивными гемorragиями.

В нашем исследовании для остановки кровотечения гФVIIa применяли у 35 человек в дозе  $75,3 \pm 10,1$  мкг/кг массы тела (30-140 мкг/кг массы тела). У всех больных интраоперационно или в раннем послеоперационном периоде отмечалась диффузная кровоточивость тканей со скоростью  $12,0 \pm 3,3$  мл/мин (от 5,0 до 25,0 мл/мин), резистентная к гемостатической терапии при отсутствии явного хирургического источника кровотечения. Из них 21 больному препарат вводили во время операции, 14 пациентам – в течение ближайших двух суток после хирургического вмешательства.

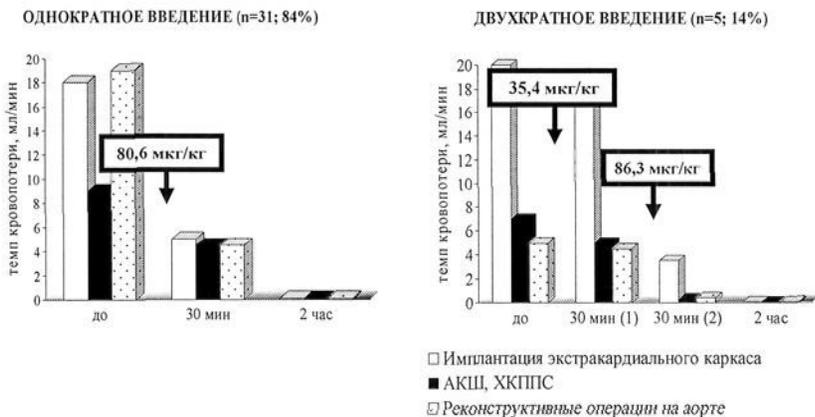


Рисунок 12. Эффективность рекомбинантного фактора VIIa.

Во всех случаях применения препарата отмечалась остановка кровотечения. У 30 (86%) человек через 30 минут после инфузии гФVIIa в дозе  $80,6 \pm 5,9$  мкг/кг

температура отделяемого по дренажам существенно снизилась, а через 2 часа кровотечение полностью прекратилось. Пяти больным (14%) для достижения клинического эффекта потребовалось многократное введение препарата (рис.12). Всем больным не потребовалось дополнительного введения гемостатических препаратов и компонентов донорской крови.

Быстрый и выраженный клинический эффект отмечался в тех случаях, когда первоначальная доза гФVIIa была не менее 70 мкг/ кг массы тела.

Как при одно-, так и многократном использовании гФVIIa не отмечалось каких-либо клинических признаков возникновения венозных или артериальных тромбозов. Особое внимание при введении гФVIIa необходимо обращать на наличие у пациента ацидоза (рН менее 7,25, лактат более 3,5 ммоль/л), ингибирующего действие препарата, а также гипотермии (температура охлаждения ниже 25°C), способствующей дисфункции тромбоцитов. При этом для получения эффекта от инфузии препарата, на наш взгляд, требуется вводить более высокие (110-140 мкг/кг массы тела) его дозы или с интервалами, не превышающими 20 минут.

После инфузии гФVIIa наиболее значительно изменялось ПТВ, которое достоверно снижалось по сравнению с исходом независимо от дозы гФVIIa, а также укорачивало исходно удлиненное АЧТВ. После введения гФVIIa наблюдалось значимое увеличение активностей тромбоцитарных факторов 3 и 4 ( $100,6 \pm 5,6$  и  $102,9 \pm 4,9\%$  через 30 минут после инфузии препарата, соответственно;  $p < 0,05$  по сравнению с исходом). Укорочение удлиненного АЧТВ наиболее вероятно связано с выбросом из  $\alpha$ -гранул тромбоцитов фактора 4, обладающего антигепариновой активностью. После введения препарата активность ФХIII достоверно возрастала ( $71,3 \pm 4,7$  до введения,  $103,4 \pm 6,8$  через 30 мин и  $100,9 \pm 5,7\%$  через 3 часа после инфузии;  $p < 0,05$  по сравнению с исходом), достигая наибольшего значения через 6 часов ( $113,6 \pm 9,8\%$ ,  $p < 0,05$ ), а затем постепенно снижалась. Показатели ВАС, ВСК, ТВ, Фг, ПрС и активность АТIII достоверно не изменялись на всех этапах наблюдения и находились в пределах диапазона допустимых значений. В течение 24 часов после введения препарата наблюдалось увеличение количества тромбоцитов (с  $126,9 \pm 15,1$  до  $148,3 \pm 14,3$  тыс./мкл,  $p > 0,05$ ), тем не менее, оно значимо не изменялось, оставаясь умеренно сниженным на всех этапах исследования. Исходно агрегационная способность тромбоцитов была существенно снижена ( $27,6 \pm 5,4\%$ ). Через 30 мин после инфузии гФVIIa она возрастала до  $38,8 \pm 5,4\%$ , а через 3 часа после введения препарата достоверно увеличивалась ( $53,3 \pm 6,5\%$ ,  $p < 0,05$  по сравнению с исходом) и оставалась повышенной по сравнению с исходом на протяжении всего периода наблюдений. Следовательно, применение гФVIIa приводило к повышению агрегационной способности тромбоцитов, не оказывая значимого влияния на их количество. Ответ фибринолитической системы на введение препарата определялся исходным состоянием этой системы и всегда был направлен на поддержание равновесия про- и антикоагулянтных свойств крови.

После инфузии гФVIIa пациентам не потребовалось дополнительного использования отмытых аутоэритроцитов. Количество донорской эритроцитарной массы, перелитой после введения препарата, снизилось в 3 раза, причем ее использовали только у 39% больных, тогда как до инфузии гФVIIa донорская

эритроцитарная масса переливалась 67% пациентов. После введения препарата достоверно уменьшалась потребность в СЗП, также как и частота ее применения (78 и 50% до и после инфузии гфVIIa, соответственно).

Исходя из вышеизложенного, после инфузии гфVIIa не требовалось дополнительного введения отмытых аутоэритроцитов, а частота использования и объемы переливаемых донорской эритроцитарной массы и СЗП достоверно снижались.

Наш опыт использования гфVIIa свидетельствует о том, что этот препарат является эффективным гемостатическим средством, позволяющим корректировать массивные кровопотери на фоне нарушений свертывающей системы крови в интра- и послеоперационном периодах у больных, оперированных на сердце и аорте. Он снижает необходимость использования донорской крови и ее компонентов, способствуя тем самым уменьшению опасности развития полиорганной недостаточности у больных в критических состояниях.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее распространенными причинами геморрагий после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения являются различные нарушения тромбоцитарного звена гемостаза (34%), активация фибринолиза (29%), нарушения плазменного звена гемостаза (21%), сочетанные нарушения свертывающей системы крови (10%). На долю рикошетного эффекта гепарина и ДВС крови как причин повышенной кровоточивости приходится 3 и 1% наблюдений.

2. Минимизация доз протамина сульфата, необходимых для нейтрализации антикоагулянтного эффекта гепарина является одним из способов профилактики развития тромбоцитарной дисфункции у кардиохирургических больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения.

3. Наличие как белкового, так и гепаринового покрытия внутренней поверхности экстракорпорального контура способствует снижению негативного влияния искусственного кровообращения на систему гемостаза. При использовании оксигенаторов с белковым покрытием количество и функциональная активность тромбоцитов сохраняется лучше вне зависимости от продолжительности и температурного режима перфузии.

4. Уменьшение гемодилюции при использовании минимизированных экстракорпоральных контуров за счет существенного снижения первичного объема заполнения аппарата, отсутствие интерфазы «кровь-газ» и кардиотомного резервуара способствуют уменьшению травмы форменных элементов крови и препятствуют активации тромбоцитов. Минимизированные экстракорпоральные контуры не имеют преимуществ перед традиционными оксигенаторами по влиянию на плазменное звено гемостаза и систему фибринолиза, а также на величину послеоперационной кровопотери.

5. При нормотермическом искусственном кровообращении функциональная активность тромбоцитов снижается в меньшей степени, чем при гипотермии, что оказывает существенное влияние на величину послеоперационной кровопотери.

Время и температурный режим искусственного кровообращения играют важную роль в развитии нарушений плазменного звена системы гемостаза. При этом активность плазменных факторов, как правило, не снижается ниже уровня, необходимого для нормального гемостаза. Изолированное уменьшение активности фактора XIII (ниже 60%) может сопровождаться повышенной кровоточивостью даже в отсутствие активации фибринолиза и на фоне нормальных количества и функции тромбоцитов.

6. Искусственное кровообращение менее 90 мин, независимо от температурного режима, не влияет на активацию фибринолитической системы. Длительная перфузия в условиях гипотермии оказывает меньшее активирующее воздействие на фибринолиз, тогда как длительная нормотермическая перфузия приводит к активации системы фибринолиза в раннем послеоперационном периоде.

7. Приобретенный дефицит антитромбина III является основной причиной гепаринрезистентности при операциях с искусственным кровообращением у взрослых. На снижение активности антитромбина III в большей степени влияет температурный режим, чем длительность перфузии. Выраженность изменений протеина С обусловлена длительностью искусственного кровообращения и температурой перфузии. Использование экстракорпоральных контуров со специальным покрытием уменьшает потребление антитромбина III и активацию системы протеина С во время перфузии.

8. Изменение внутрипеченочного кровотока, связанное с уровнем наложения зажима на аорту при операциях без искусственного кровообращения, определяет характер изменений системы фибринолиза, активация которого при инфраренальном или надчревном пережатии аорты сопровождается более высокой послеоперационной кровоточивостью.

9. Усиление генерации тромбина после операции аортокоронарного шунтирования без искусственного кровообращения является компенсаторной реакцией на хирургическую травму. Тромбоцитарное звено гемостаза характеризуется гиперагрегацией тромбоцитов на фоне умеренного снижения их количества. В этот же период отмечается угнетение системы естественных антикоагулянтов, в большей степени антитромбина III. Активация системы фибринолиза носит волновой характер с максимальным подъемом через 6 часов после операции, что является компенсаторной реакцией на усиление генерации тромбина.

10. Интраоперационное пролонгированное введение аprotинина или  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты достоверно снижает как послеоперационную кровопотерю, так и число больных с повышенной геморрагией. Аprotинин более эффективен в профилактике послеоперационной кровоточивости у пациентов с повышенным риском ее развития.

11. Рекомбинантный активированный фактор VII является эффективным и безопасным гемостатическим средством при лечении массивных, рефрактерных к стандартной терапии кровотечений у кардиохирургических больных.

12. Использование разработанной математической модели позволяет прогнозировать величину послеоперационной кровопотери у кардиохирургических больных, что способствует оптимизации гемостатической терапии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Доза гепарина, необходимая для достижения адекватной антикоагуляции, зависит не только от нозологии и типа оперативного вмешательства, но и от фирмы-производителя препарата.

2. Определение анти-Ха-активности плазмы позволяет оптимизировать подбор дозы протамина сульфата для нейтрализации избытка гепарина в плазме, а также избежать осложнений, связанных как с передозировкой протамина, так и с недостаточной нейтрализацией гепарина у кардиохирургических больных.

3. Препараты человеческого альбумина, сукцинированного желатина и гидроксэтилкрахмала в качестве коллоидной составляющей первичного объема заполнения аппарата искусственного кровообращения оказывают одинаковое влияние на агрегационную способность тромбоцитов. Раствор гидроксэтилкрахмала в наименьшей степени влияет на снижение количества тромбоцитов после искусственного кровообращения.

4. Послеоперационная кровопотеря у больных, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения, при использовании апротинина в дозе 2 млн. ЕИК не отличается от таковой при использовании  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты в дозе 20 г. Использование апротинина является предпочтительным у больных с большим объемом оперативного вмешательства в условиях длительной гипотермической перфузии. Учитывая одинаковую эффективность трасилола и  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты в снижении послеоперационной кровопотери, применение аминокaproновой кислоты является экономически более выгодным.

5. Для достижения быстрого и стойкого клинического эффекта рекомбинантный активированный фактор VII должен применяться в дозе не менее 70 мкг/ кг массы тела. Своевременное использование рекомбинантного активированного фактора VII в адекватной дозировке позволяет существенно сократить, а ряде случаев полностью отказаться от гемотрансфузий.

6. Дополнительное введение протамина сульфата для лечения феномена «heparin-rebound» после операций в условиях искусственного кровообращения должно базироваться на наличии в раннем послеоперационном периоде повышенного темпа отделяемого по дренажам на фоне динамического увеличения концентрации свободного гепарина плазмы.

7. Добавление в контур аппарата искусственного кровообращения одной дозы свежемороженой донорской плазмы является эффективным способом борьбы с гепаринрезистентностью, связанной с приобретенным дефицитом антитромбина III.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Использование больших доз аprotинина для стабилизации гемостаза при искусственном кровообращении. // Анестезиол. и реаниматол. – 1993 - № 1 – с.66-72. (Соавт. - Дементьева И.И., Пятницкая Г.Х., Дземешкевич С.Л.)
2. The use of high doses of aprotinin to decrease blood loss in aortocoronary by-pass surgery // J.Cardiovascul. Surg. – 1994. – vol. 35. - N 6, Suppl. 1. – p.185-186. (Соавт. – Дементьева И.И., Дземешкевич С.Л., Шабалкин Б.В.)
3. Оценка адекватности гепаринизации при искусственном кровообращении на фоне интраоперационного пролонгированного введения больших доз аprotинина // Анестезиол. и реаниматол. – 1994. - №3. - с.32-36. (Соавт. - Дементьева И.И., Шабалкин Б.В., Яворовский А.Г., Пятницкая Г.Х.)
4. Предупреждение кровопотери при использовании внутренней грудной артерии при реваскуляризации миокарда // Грудная хирургия. – 1995. - № 1. – с.34-37. (Соавт. - Дементьева И.И., Шабалкин Б.В., Яворовский А.Г., Ройтман Е.В., Кукаева Е.А., Батрынак А.А.)
5. Влияние больших доз аprotинина на интра- и постоперационную кровопотерю при операциях с искусственным кровообращением // Анестезиол. и реаниматол. – 1995. - № 2. – с. 91-93 (Соавт. - Дементьева И.И., Дземешкевич С.Л., Шабалкин Б.В., Яворовский А.Г., Пятницкая Г.Х.)
6. Превентивная роль больших доз аprotинина в снижении степени нарушений метаболизма при операциях аорто-коронарного шунтирования // Анестезиол. и реаниматол. – 1996. - №1. – с. 55 – 58. (Соавт. - Дементьева И.И., Дземешкевич С.Л., Зюльева Т.П.)
7. Использование Тразилола (Аprotинина) для профилактики интра- и послеоперационной кровопотери при обширных операциях на аорте и коронарных артериях // Анналы НЦХ РАМН. – 1996. - выпуск 5. - с. 122-127. (Соавт. - Дементьева И.И., Локшин Л.С., Селезнев М.Н.)
8. Новый подход к диагностике гипоксических и тромбгеморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных // Анналы РНЦХ РАМН. - 2001. - выпуск 10. - с.66-71. (Соавт. - Дементьева И.И., Ройтман Е.В., Михайлов Ю.М., Леонова С.Ф.)
9. Влияние гелофузина и гидроксизилкрахмала как компонентов перфузионной среды на гемостаз во время кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. - №3 (11) - с. 49-53. (Соавт. - Морозов Ю.А., Гладышева В.Г.)
10. К вопросу о температурном режиме искусственного кровообращения при операциях аорто-коронарного шунтирования. // Анестезиология и реаниматология. - 2002. - № 5. - с.34-36. (Соавт. - Морозов Ю.А., Бабалян Г.В., Зацепина Н.Е., Шабалкин Б.В.)
11. Нарушение тромбоцитарного звена гемостаза как причина повышенной кровоточивости после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2003. - №1. - с.66-69. (Соавт. - Морозов Ю.А., Гладышева В.Г., Бабалян Г.В.)

12. Использование низких доз трасилола в кардиохирургической практике // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2003. - №3. - с. 40-48. (Соавт. - Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Ройтман Е.В., Гладышева В.Г., Исаева А.М.)
13. Гемореологические изменения при хирургической коррекции приобретенных пороков сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2003. - №2. - с. 39-43. (Соавт. - Морозов Ю.А., Ройтман Е.В.)
14. Причины повышенной кровоточивости после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2003. - №5. - с.41-46. (Соавт. - Морозов Ю.А., Ройтман Е.В., Гладышева В.Г., Исаева А.М.)
15. Тромбоцитарное звено гемостаза при использовании различных экстракорпоральных контуров. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2003. - №6. - с.46-49. (Соавт. - Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Зацепина Н.Е., Гладышева В.Г., Бабалян Г.В.)
16. Использование препарата НовоСэвен (rFVIIa) в интра- и послеоперационных периодах у больных с массивными кровотечениями. // Проблемы гематологии и переливания крови. - 2004. - №1. - с. 31-37. (Соавт. - Дементьева И.И., Сандриков В.А., Морозов Ю.А., Трекова Н.А., Еременко А.А., Бондаренко А.В.)
17. Нарушения гемостаза как причины повышенной кровопотери после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. // Анестезиология и реаниматология. - 2004. - №2. - с. 30-32. (Соавт. - Морозов Ю.А., Гладышева В.Г.)
18. Разработка и внедрение принципов бескровной хирургии при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. // Итоги. Результаты научных исследований по программной тематике РНЦХ РАМН. - 2004. - Выпуск X. - с.190-198. (Соавт. - Трекова Н.А., Яворовский А.Г., Бабалян Г.В., Шабалкин Б.В., Крапивкин И.А., Барышева И.Е.)
19. Состояние гемостаза у больных после операции мини-инвазивного аортокоронарного шунтирования. // Анестезиология и реаниматология. - 2004. - №5 - с.20-22. (Соавт. - Морозов Ю.А., Гладышева В.Г., Атякшева А.В., Яворовский А.Г.)
20. Использование гемостатика НовоСэвен (rFVIIa) у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения. // Анестезиология и реаниматология. - 2004. - №5. - с.11-14. (Соавт. - Дементьева И.И., Сандриков В.А., Морозов Ю.А., Трекова Н.А., Еременко А.А.)
21. Гемореологические изменения при операциях маммаро-аортокоронарного шунтирования. // Кардиология. - 2004. - №4 (44). - с. 57-60. (Соавт. - Морозов Ю.А., Ройтман Е.В.)
22. Изменение показателей системы гемостаза при терапии рекомбинантным активированным фактором свертывания VIIa // Вестник интенсивной терапии. - 2005. - №1. - с.3-4. (Соавт. - Гладышева В.Г., Дементьева И.И., Морозов Ю.А.)
23. Влияние систем естественных антикоагулянтов и фибринолиза на величину послеоперационной кровопотери у больных с аортокоронарным

- шунтированием. // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2005. - №4. - с. 9-13. (Соавт. - Морозов Ю.А., Гончарова А.В., Гладышева В.Г.)
24. Роль фактора XIII в генезе повышенной кровоточивости после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. // Проблемы гематологии и переливания крови. - 2005. - №4. - с. 5-8. (Соавт. - Морозов Ю.А., Гончарова А.В., Гладышева В.Г., Исаева А.М.)
25. Изменения системы гемостаза при операциях на аорте. // Анналы РНЦХ РАМН. - 2005. - выпуск 14. - с.60-65. (Соавт. - Морозов Ю.А., Гладышева В.Г., Белов Ю.В.)
26. Влияние технических характеристик экстракорпоральных контуров на тромбоцитарное звено гемостаза, систему фибринолиза и развитие гемолиза. // Вестник РАМН. - 2005. - №10. - с. 12-15. (Соавт. - Морозов Ю.А., Гладышева В.Г., Крапивкин И.А.)
27. Влияние препарата «НовоСэвен» на объем гемотрансфузий у кардиохирургических больных с повышенной кровоточивостью нехирургического генеза. // Вестник интенсивной терапии. - 2005. - №3. - с.59-61. (Соавт. - Дементьева И.И., Гладышева В.Г., Морозов Ю.А.)
28. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза при операциях на аорте. // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2005. - №3. - с.7-12. (Соавт. - Морозов Ю.А., Гладышева В.Г., Белов Ю.В., Исаева А.М.)
29. Влияние аминокaproновой кислоты и малых доз трасилола на кровопотерю после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. // Анестезиология и реаниматология. - 2005. - №4. - с.58-60. (Соавт. - Морозов Ю.А., Гладышева В.Г.)
30. Влияние рекомбинантного активированного фактора VIIa на тромбоцитарное звено системы гемостаза. // Гематология и трансфузиология. - 2005. - №6. - с.12-15. (Соавт. - Дементьева И.И., Гладышева В.Г., Морозов Ю.А.)
31. Использование апротинина при хирургических вмешательствах, сопряженных с высоким риском геморрагических осложнений (обзор литературы) // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. - 2005. - №11. - с.71-76. (Соавт. - Дементьева И.И.)
32. Применение рекомбинантного активированного фактора VII в общехирургической практике. // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. - 2005. - т.164. - №5. - с.103-106. (Соавт. - Дементьева И.И., Гладышева В.Г., Морозов Ю.А.)
33. Изменения системы гемостаза при операциях на аорте в условиях искусственного кровообращения. // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2005. - №4. - с.27-33. (Соавт. - Морозов Ю.А., Гладышева В.Г., Ройтман Е.В., Исаева А.М., Белов Ю.В., Гончарова А.В.)
34. К вопросу о безопасности и эффективности использования рекомбинантного активированного фактора VIIa при лечении массивных неконтролируемых кровотечений. // Вестник интенсивной терапии. - 2005. - №4. - с.84-86. (Соавт. - Дементьева И.И., Гладышева В.Г., Морозов Ю.А.)

35. Система фибринолиза при операциях с искусственным кровообращением (обзор литературы). // Проблемы гематологии и переливания крови. - 2005. - №2. - с. 53-57. (Соавт. - Морозов Ю.А., Дементьева И.И., Гладышева В.Г.)
36. Influence of recombinant activated factor VIIa on decreasing blood products use in patients with intractable bleeding associated with cardiac surgery. // Interactive cardiovascular and thoracic surgery. - 2006. - vol.5. - suppl. 1 - p. S131. (Соавт. – Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г.)
37. Influence aminocaproic acid and low doses of aprotinin on blood loss after cardiopulmonary bypass. // Interactive cardiovascular and thoracic surgery. - 2006. - vol.5. - suppl.1.- p. S131. (Соавт. – Морозов Ю.А., Гладышева В.Г.)
38. The effect of the extracorporeal circuit on platelets & fibrinolysis and the increase in hemolysis. // Interactive cardiovascular and thoracic surgery. - 2006. - vol.5. - suppl.1. - p. S141. (Соавт. - Морозов Ю.А., Гладышева В.Г.)
39. Способ прогнозирования развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении у кардиохирургических больных // Патент на изобретение РФ № 2269781 от 10.02.2006 г. (Соавт. - Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г.)
40. Влияние состава первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения на гемостаз при кардиохирургических операциях у детей. // Анналы РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского РАМН. - 2006. - выпуск 15. - с.117-120 (Соавт. - Морозов Ю.А., Гладышева В.Г., Лаптий А.В., Зацепина Н.Е.)
41. Опыт использования прибора “Actalyke XL” для контроля гепаринизации при операциях в условиях искусственного кровообращения. // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2006. - №2. - с.69-73. (Соавт. - Морозов Ю.А., Гладышева В.Г.)
42. Сравнение двух схем введения отечественного протамина сульфата после искусственного кровообращения у кардиохирургических больных. // Анестезиология и реаниматология. – 2006. - №5. – с.31-33. (Соавт. – Морозов Ю.А., Гладышева В.Г., Исаева А.М.)
43. «Искусственная гемофилия» при кардиохирургических вмешательствах. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2006. – №4. – с.56-62. (Соавт. – Морозов Ю.А., Гладышева В.Г.)
44. Влияние покрытий экстракорпоральных контуров на систему гемостаза при операциях в условиях искусственного кровообращения. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2006. - №11. – с.14-17. (Соавт. – Морозов Ю.А., Гладышева В.Г., Лаптий А.В.)
45. Протамин сульфат в кардиохирургии: между Сциллой и Харибдой // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2006. - №12. – с.45-49. (Соавт. – Морозов Ю.А., Гладышева В.Г.)

**В работе приняты следующие сокращения:**

АДФ – аденозиндифосфат  
АКШ – аортокоронарное шунтирование  
АТ III – антитромбин III  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ВАС – время активированного свертывания  
ВСК – время свертывания крови  
ГЭК – гидроксиптилкрахмал  
ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание  
Д-д – Д-димер  
ЕИК – единицы инактивации калликреина  
ИК – искусственное кровообращение  
ЛКФ – линейная классификационная функция  
МНО – Международное Нормализованное Отношение  
МЭКК – минимизированный экстракорпоральный контур  
НФГ – нефракционированный гепарин  
ОЦК – объем циркулирующей крови  
ПДФ - продукты деградации фибриногена  
ПрС – протеин С  
ПТВ – протромбиновое время  
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы  
РЭГ – рикошетный эффект гепарина  
СЖ – сукцинированный желатин  
СЗП – свежезамороженная плазма  
ТВ – тромбиновое время  
ф – фактор (свертывания крови)  
Фг – фибриноген  
ХКППС – хирургическая коррекция приобретенных пороков сердца  
ЧА – человеческий альбумин  
ЭК – экстракорпоральный контур  
ε-АКК - ε-аминокапроновая кислота  
Нет – гематокрит  
гfVIIa – рекомбинантный активированный фактор VII  
XIIaКЗФ – XIIa-калликреин-зависимый фибринолиз

## АННОТАЦИЯ

### **докторской диссертации Чарной М.А. на тему: «Патогенез нарушений системы гемостаза при кардиохирургических операциях»**

Диссертационная работы посвящена изучению патогенеза изменений системы гемостаза при кардиохирургических операциях, оценке вклада нарушений различных звеньев свертывающей системы крови в развитие повышенной кровоточивости, а также выбору методов фармакологической защиты и коррекции патологии гемостаза. В основу работы положены исследования у 795 больных, оперированных по поводу различных заболеваний сердца и аорты.

Выраженность нарушений различных звеньев системы гемостаза во многом зависит от вида оперативного вмешательства, длительности и температурного режима искусственного кровообращения, технических характеристик используемых экстракорпоральных контуров. Основными причинами послеоперационных геморрагических осложнений в отсутствие хирургического источника кровотечения являются нарушения тромбоцитарного звена, активация фибринолиза, дефекты плазменного звена свертывающей системы крови. Пролонгированное интраоперационное применение антифибринолитических препаратов в адекватной дозе способствует снижению кровоточивости после кардиохирургических операций. Рекомбинантный активированный фактор свертывания VII является эффективным средством в терапии массивных рефрактерных кровотечений нехирургического генеза.

## SUMMARY

### **on Charnaya M.A. doctor's degree on a theme: "Pathogenesis of haemostasis system infringements during cardiosurgery operations"**

Dissertational work is devoted (i) to studying of hemostasis pathogenesis alterations regarding cardiosurgery operations, (ii) to estimating of the influence of different disorders of hemostasis system on bleeding, and (iii) to choosing of the methods of pharmacological protection and hemostasis correction. The trial is based on studying of 795 patients operated on the occasion of various heart and aorta diseases.

Occurrence of hemostasis disorders in many respects depends on a kind of a surgical operation, cardiopulmonary by-pass duration and its temperature regimen, and on extracorporeal circuit characteristics. Postoperative hemorrhagic complications, independently upon the surgical source, are immediately caused by platelets dysfunction, fibrinolysis activation, plasma component's defects. Prolonged adequate intraoperative application of antifibrinolytic medications drops blood loss after cardiosurgery operations. Recombinant activated factor VII is effective means in therapy of massive refracted non surgical bleedings.

Формат 60×90  $\frac{1}{16}$  1 печ. лист Тираж 100 экз  
Заказ № 7 /бп Подписано в печать 10 01 07 г.