

На правах рукописи

КОРНЕВ
Вячеслав Иванович

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
ПРИ МИНИИНВАЗИВНОМ ИСКУССТВЕННОМ
КРОВООБРАЩЕНИИ**

14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена в ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайных ситуаций и ликвидации последствий стихийных бедствий

Научные руководители:

Калинина Наталия Михайловна – доктор медицинских наук, профессор
Шелухин Даниил Александрович – кандидат медицинских наук

Официальные оппоненты:

Воробьева Надежда Александровна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, заведующая;

Груздева Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория исследования гомеостаза отдела экспериментальной медицины, заведующая.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 29 июня 2021 г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета Д 205.001.01 при ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 197374, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54 и на сайте <https://nrserm.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Санников Максим Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Развитие клинической лабораторной диагностики привело к расширению знаний в гемостазиологии, которые подтолкнули к развитию и широкому внедрению в практическую работу лабораторных методов исследования системы гемостаза. Одним из основных методов хирургического лечения атеросклеротического поражения коронарных артерий остаётся аортокоронарное шунтирование (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК), которое оказывает негативное влияние на систему гемостаза [Linden M.D., 2003; Höfer J. et al., 2016; Ahmad, J. et al., 2018]. Поиск оптимального лабораторного теста для оценки изменений системы гемостаза у пациентов, оперированных в условиях ИК, продолжается до настоящего времени. При операциях АКШ в условиях ИК, наряду со скрининговыми тестами, в настоящее время, используется ряд интегральных лабораторных тестов: ротационная тромбоэластометрия (ROTEM), тромбоэластография (TEG), тест генерации тромбина (ТГТ), время активированного свёртывания (ACT, Activated Clotting Time, англ.), низкочастотная пьезотромбоэластография [Karkouti K. et al., 2016; Fanaskova E.V. et al., 2017; Gruzdeva O.V. et al., 2017; Argiriadou H. et al., 2019; Wahba A. et al., 2020].

Определённый научный интерес в последние годы представляет ТГТ, используемый при ИК, позволяющий определить эндогенный тромбиновый потенциал с наглядной демонстрацией прокоагулянтных и антитромботических сдвигов в системе гемостаза [Gruzdeva O.V. et al., 2017]. Наряду с ТГТ, ROTEM, TEG в клинической и научной практике активно начали использовать интегральный тест тромбодинамики (ТД), который моделирует физиологический процесс свёртывания путём измерения скорости роста сгустка в тонком слое плазмы, и кроме того высокочувствителен к изменениям коагуляционного статуса в присутствии нефракционированного гепарина (НФГ), работая при этом во всём диапазоне его терапевтических концентраций [Баландина А.Н. с соавт., 2018; Шлык И.Ф., 2019; Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А., 2015; Вагин И.В. с соавт., 2018; Sinauridze E.I. et al, 2017].

Усилия клиницистов направлены на снижение отрицательного влияния на систему гемостаза ИК. В последние годы в центре внимания находится методика миниинвазивного искусственного кровообращения (MiECC). Популярность MiECC растёт не только при АКШ, но и в хирургии клапанов сердца [Carozza R. et al., 2020]. MiECC включает в себя все современные достижения в области проведения ИК, и считается более физиологичным, чем стандартные методы проведения ИК [Anastasiadis K. et al., 2017, 2019]. MiECC рекомендовано к использованию с целью кровосбережения и снижения количества периперационных гемотрансфузий [Pagano D. et al., 2018].

Однако использование только скрининговых лабораторных методов и определение отдельных факторов свёртывания не позволяет судить о состоянии системы гемостаза в целом, что и побудило нас провести исследование с клиничко-

лабораторной оценкой системы гемостаза у пациентов с АКШ в условиях миниинвазивного ИК.

Степень разработанности темы. Anastasiadis K. показал, что MiECC способствует снижению активации коагуляции при проведении ИК [Anastasiadis K. et al., 2010]. По данным Anastasiadis K. et al. основному анализу подверглись проблемы церебральных, почечных, гематологических влияний, защите миокарда и лишь одно исследование с фокусом на коагуляционные изменения при MiECC [Anastasiadis K. et al., 2016].

Среди скрининговых тестов в оценке системы гемостаза при использовании MiECC изучены активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) [Wahba A. et al., 2001; Rahe-Meyer N. et al., 2010; Liu Y. et al., 2011, 2012; Modrau I.S. et al., 2020], протромбиновое время (ПВ) и международное нормализованное отношение (МНО) [Wahba A. et al., 2001; Rahe-Meyer N. et al., 2010; Liu Y. et al., 2011; Bauer A. et al., 2019; Modrau I.S. et al., 2020], фибриноген [Formica F. et al., 2013, Erdoes G. et al., 2018, Bauer A. et al., 2019]. Однако следует отметить, что исследования скрининговых тестов выполнены при различных протоколах интраоперационной антикоагулянтной терапии и с различными покрытиями экстракорпоральных контуров (ЭКК) [Johnell M. et al., 2002]. Основным методом контроля антикоагулянтной терапии при проведении ИК остаётся определение АСТ [Linden M.D., 2003; Haneya A. et al., 2012, 2013; Halfwerk F.R. et al., 2019].

Широко исследованы маркёры тромбинемии (тромбин-антитромбиновый комплекс, фрагменты 1+2) при проведении ИК с MiECC [Johnell M. et al., 2002; Linden M.D., 2003; Bauer A. et al., 2018; Gygax E. et al., 2018; Weber M. et al., 2018; Giorni C. et al., 2019; Modrau I.S. et al., 2020], и недостаточно, на наш взгляд, изучены естественные антикоагулянты (антитромбин) [Nollert G. et al., 2005].

Попытки исследовать систему фибринолиза привели к получению в ряде исследований достаточно противоречивых данных. Доказано преимущество MiECC в отношении лучшего сохранения количества тромбоцитов [Remadi J.P. et al., 2006], а также снижение экспрессии Р-селектина при ИК с биосовместимым покрытием [Fromes Y. et al., 2002; Perthel M. et al., 2007]. Недостаточно исследована эндотелиальная дисфункция при MiECC, с оценкой динамики изменения фактора Виллебранда (фВ) и фактора VIII (фVIII) в периоперационном периоде [Yuruk K. et al., 2012]. При всём многообразии исследуемых компонентов плазменного, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и используемых лабораторных методов до сих пор не осуществлена попытка комплексной оценки состояния системы гемостаза у пациентов при АКШ в условиях ИК.

В доступной нам литературе отсутствуют исследования, посвященные клинко-лабораторной оценке системы гемостаза с использованием теста тромбодинамики у пациентов, оперированных в условиях миниинвазивного ИК, а также отсутствуют алгоритмы лабораторного контроля гемостаза в периоперационном периоде у кардиохирургических больных. Эти нерешенные вопросы определили актуальность темы исследования, его цель и задачи

Цель исследования. На основе клинко-лабораторной оценки системы гемостаза при аортокоронарном шунтировании в условиях миниинвазивного искусственного кровообращения разработать алгоритм мониторинга

антикоагулянтной терапии, протокол применения лабораторных тестов и рекомендации по снижению осложнений в периоперационном периоде.

Задачи исследования:

1. Оценить динамику изменений лабораторных параметров и разработать протокол использования лабораторных тестов в диагностике нарушений гемостаза на различных этапах АКШ с ИК.

2. Определить качественные характеристики фибринового сгустка при миниинвазивном и стандартном ИК, и оценить взаимосвязь между скоростными и структурными параметрами интегральных лабораторных тестов.

3. Обосновать возможность использования скоростных параметров интегральных тестов при нейтрализации НФГ и разработать алгоритм мониторинга антикоагулянтной терапии во время проведения ИК.

4. Определить период высокого риска тромботических осложнений после АКШ и оценить влияние экстракорпорального контура на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, эндотелиальную дисфункцию и систему фибринолиза.

5. Оценить ближайшие и отдалённые результаты кардиохирургических операций, в зависимости от типа ЭКК и метода лабораторной диагностики и обосновать рекомендации по выбору оптимального метода ИК.

Научная новизна и теоретическая значимость работы. Впервые изучена система плазменного гемостаза при миниинвазивном ИК (MiECC) с использованием теста тромбодинамики и доказана значимость теста в диагностике гиперкоагуляционного состояния в периоперационном периоде у пациентов с АКШ.

Установлено, что скоростные параметры теста тромбодинамики V и V_i совместно с тестом времени активированного свёртывания и скоростными параметрами ротационной тромбоэластометрии СТ и СFT являются важными лабораторными параметрами в оценке нейтрализации эффекта НФГ протамином сульфата при операциях с ИК.

Впервые проведена динамическая оценка периоперационных изменений плазменного гемостаза интегральными лабораторными тестами при различных методах ИК, а также разработан алгоритм мониторинга антикоагулянтной терапии во время проведения ИК и протокол применения лабораторных тестов в зависимости от этапа АКШ с ИК.

Доказано, что снижение уровня периоперационной кровопотери и снижение использования препаратов крови (свежезамороженной плазмы, эритроцитарной взвеси) при MiECC связано с лучшим сохранением плотности и размера фибринового сгустка.

Показано преимущество использования миниинвазивного искусственного кровообращения в отношении риска развития «жизнеугрожающих осложнений», и снижения длительности нахождения в палате реанимации и длительности стационарного лечения.

Проведённое исследование расширяет теоретическое представление об изменениях системы гемостаза при АКШ в условиях ИК с использованием миниинвазивных экстракорпоральных контуров.

Практическая значимость исследования. На основе клинико-лабораторной оценки системы гемостаза у пациентов после АКШ с ИК в периоперационном периоде разработан протокол использования наиболее информативных лабораторных тестов.

Доказанная нормализация скоростных параметров интегральных тестов после реверсии действия НФГ и разработанный алгоритм мониторинга антикоагулянтной терапии позволяет использовать тест тромбодинамики в комплексе с ротационной тромбоэластометрией и временем активированного свёртывания для контроля эффективности антикоагулянтной терапии во время ИК и реверсии НФГ после ИК.

Учитывая снижение «жизнеугрожающих осложнений» в периоперационном периоде, сокращение длительности нахождения в отделении реанимации, сокращение длительности стационарного лечения целесообразно при АКШ в условиях ИК использовать миниинвазивный экстракорпоральный контур.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа основана на динамическом лабораторном обследовании в течение одного месяца пациентов, перенёсших АКШ в условиях ИК с различными ЭКК, последующем наблюдении за их состоянием в течение года. Исследование включало использование лабораторных, клинических, аналитических и статистических методов. Диссертационное исследование было одобрено на заседании независимого этического комитета при ФГБУ «ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова» МЧС России (протокол №1/17 от 09.02.2017). Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработанный на основе клинико-лабораторной оценки системы гемостаза протокол применения лабораторных тестов позволяет оптимизировать их применение в периоперационном периоде у пациентов с аортокоронарным шунтированием в условиях искусственного кровообращения.

2. Алгоритм интраоперационного мониторинга антикоагулянтной терапии на основе изменений скоростных параметров интегральных тестов позволяет осуществлять контроль целевой антикоагуляции в период проведения искусственного кровообращения.

3. Миниинвазивное искусственное кровообращение (MiECC) при выполнении АКШ обеспечивает снижение риска развития «жизнеугрожающих осложнений» в периоперационном периоде.

Степень достоверности и апробация научных результатов. Достоверность полученных результатов научной работы обеспечена репрезентативным объемом выборок, включающий 139 пациентов, детальным теоретическим анализом проблемы, достаточным количеством современных лабораторных исследований и адекватным статистическим анализом данных.

Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на заседании Учёного совета ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова» МЧС России, Обществе анестезиологов и реаниматологов г. Санкт-Петербурга, а также представлены на научных конференциях: Международном научно-практическом конгрессе «Многопрофильная клиника XXI века. Передовые медицинские

технологии» (Санкт-Петербург, 2016); Международной научно-практической конференции «Многопрофильная клиника XXI века. Инновации в медицине - 2017» (Санкт-Петербург, 2017); Объединенном международном конгрессе «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis совместно с 9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии» (Санкт-Петербург, 2018); Научно-практической конференции молодых учёных и специалистов с международным участием «Никифоровские чтения - 2019. Передовые медицинские технологии» (Санкт-Петербург, 2019); XXI Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2019); XII съезде специалистов Российского общества экстракорпоральных технологий (Казань, 2020).

Внедрение результатов исследования в практику и связь с НИР. Результаты диссертационной работы получены в ходе выполнения ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России:

- государственного задания в части оказания специализированной, в том высокотехнологичной медицинской помощи (2017-2020 гг.);

- мероприятия Союзного государства «Оказание комплексной медицинской помощи отдельным категориям граждан Беларуси и России, подвергшихся радиационному воздействию вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС» (государственные контракты № 41 от 18.05.2017, № 1/2018С от 17.05.2018, № 1/2019с от 03.06.2019, № 1/2020с от 18.05.2020 (оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи ликвидаторам последствий аварии на ЧАЭС и гражданам, проживающим на радиоактивно загрязненных территориях);

НИР «Особенности гемостаза при искусственном кровообращении с минимизированным экстракорпоральным контуром», выполненной по решению Ученого совета ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (протокол № 2 от 17.02.2017).

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры терапии и интегративной медицины, кафедры хирургии и инновационных технологий института дополнительного профессионального образования «Экстремальная медицина» ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова» при подготовке аспирантов, ординаторов и повышении квалификации медицинского персонала, а также в практическую работу отдела анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова» МЧС России и используются при оказании специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи (акт внедрения от 21.01.2021 г, утверждён главным врачом МЧС России).

Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 14.04.2021 г, утвержден проректором по учебной работе).

Соответствие паспорту специальности. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки)» (пункты 1, 2, 7, 8).

Личный вклад автора в получение результатов. Автором диссертации лично выполнено планирование, организация и проведение исследования. Диссертантом сформулированы цели и задачи исследования, выполнен анализ современных литературных данных. Автор непосредственно проводил во время операции искусственное кровообращение, осуществлял забор и доставку образцов крови для проведения лабораторных исследований. Автор самостоятельно осуществлял оценку состояния системы гемостаза с использованием теста тромбоэластометрии и времени активированного свёртывания. Ряд лабораторных исследований выполнен автором совместно с сотрудниками отдела лабораторной диагностики (зав. проф. Зыбина Н.Н.), лично проведён анализ полученных результатов и сделаны научные выводы. Автором лично осуществлена статистическая обработка данных, с представлением результатов в научных публикациях и тексте диссертации.

Публикации результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 9 работ в научных журналах и сборниках, среди них 4 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Российской Федерации.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, глав описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, приложения, списка литературы. Список использованной литературы, состоит из 16 отечественных и 108 зарубежных источников. Материалы диссертации изложены на 12 страницах машинописного текста, иллюстрированы 35 рисунками и 13 таблицами. Диссертация содержит 1 приложение.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на 3-х группах, включающих 139 пациентов (табл.1), проходивших стационарное лечение с оказанием высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия», имеющих поражение коронарных артерий с абсолютными показаниями к АКШ в условиях ИК. Первый этап исследования – проспективный. На этом этапе осуществлялось изучение системы гемостаза у пациентов с АКШ в условиях миниинвазивного ИК и стандартного ИК. Этот этап включал обследование двух групп пациентов: 1-я группа - 15 пациентов, 2-я группа - 35 пациентов, распределение пациентов осуществлялось методом «случайного» распределения. Второй этап исследования – ретроспективный. На этом этапе осуществлялось изучение периоперационных осложнений при АКШ с ИК и изучение 30-дневной летальности и в летальности течения 1 года после операции. Для изучения осложнений на этом этапе исследования введена 3-я группа пациентов, представленная 89 пациентами.

В процессе выполнения диссертационного исследования выполнено 6830 лабораторных исследований. Пациентам 2-й и 3-й группы проводилось АКШ со стандартным ЭКК ИК, пациентам 1-й с MiECC.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие показаний для проведения АКШ, ИК в режиме умеренной гипотермии (35°C), приём ингибиторов циклооксигеназы-1 (ацетилсалициловая кислота), отсутствие наследственных нарушений системы гемостаза, без значимых отклонений от референтных значений скрининговых тестах.

Критериями исключения из исследования были: экстренные и повторные операции АКШ, наличие наследственных нарушений гемостаза, приём антагонистов рецепторов P2Y12, низкомолекулярных и НФГ, тромболитиков, антагонистов витамина К и новых оральных антикоагулянтов, заболевания почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,72/м², фибрилляция и трепетание предсердий, отказ от участия в исследовании.

Материал и этапы исследования: венозная кровь, забранная аспирационным способом в пробирки VACUETTE объёмом 4,5 мл с 3,2 % цитрата натрия в соотношении 9:1. Забор крови осуществлялся: до начала операции (Т1), после введения протамина сульфата (Т2), через 12 часов после операции (Т3), на 7-е сутки после операции (Т4), при выписке пациента из стационара (Т5) и через месяц после операции (Т6).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов, Me [Q25; Q75]

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p <
	n = 15	n = 35	n = 89	
Возраст, лет	65 [62; 68]	61 [55; 69]	66 [59; 71]	-
Индекс массы тела, кг/ м ²	28,1 [25,9; 30,6]	27,5 [26,3; 28,8]	27,1 [26,1; 29]	-
Шкала EuroSCORE II, %	1,15[0,65;1,47]	1,09 [0,83;1,56]	1,12[0,91;1,43]	-
Время анестезии, мин.	360 [340; 430]	385 [340; 465]	379 [340; 455]	-
Время операции, мин.	310 [290; 360]	307 [270; 360]	320 [285; 385]	-
Время ИК, мин.	128 [119; 136]	123 [108; 150]	127 [113; 150]	-
Интраоперац. кровопотеря, мл.	400 [350; 500]	550 [450; 600]	600 [550; 700]	# - 0,05 * - 0,001 × - 0,05
Послеопер. кровопотеря (12ч), мл	220 [200; 350]	300 [200; 445]	400 [480; 490]	* - 0,01
Заполнение контура ИК, мл	575 [575; 575]	1500 [1500; 1700]	1500 [1500; 1650]	# - 0,001 * - 0,001
Гепарин ИК, МЕ	12850 [11250;14250]	23400 [21900; 26700]	24550 [21900; 26100]	# - 0,001 * - 0,001
Протамин, мг	105 [100; 120]	240 [200; 275]	240 [210; 275]	# - 0,001 * - 0,001
Температурный режим ИК, °С	35,2 [35; 35,5]	35,1 [35; 35,3]	35,2 [35; 35,3]	-
Баланс ИК, мл.	310 [275; 475]	730 [570; 890]	730 [550; 850]	# - 0,001 * - 0,001
Транексамовая кислота, мг	1300 [1125; 1425]	1275 [1185; 1440]	1344 [1200; 1450]	-

Примечание: # - различия между 1-й и 2-й группами; * - 1-й и 3-й; × - 2-й и 3-й (Критерий Краскела-Уоллиса).

Лабораторные методы. Показатели системы гемостаза определяли на автоматическом анализаторе гемокоагуляции ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory Company, Италия) с использованием стандартных наборов.

Лабораторное обследование включало следующие тесты: АПТВ, ПВ, протромбин по Квику (ПТ по Квику), тромбиновое время (ТВ), определение концентрации фибриногена, активность фВ, плазминогена, α_2 -антиплазмина (α_2 АП), фVIII, определение концентрации D-димера. Для определения XIIIa-зависимого фибринолиза (XIIIa-ЗФ) использовались реагенты НПО «Ренам», Москва. Определение относительного количества тромбоцитов CD41+, экспрессирующих CD62+ (P-селектин) проводили в цельной крови методом проточной цитометрии на цитометре «CYTOMICS FC 500» (Beckman Coulter, США). Всем пациентам выполнялся клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Coulter® UniCel DxH 800 (Beckman Coulter, США) с определением количества тромбоцитов.

Глобальную оценку гемостаза проводили с использованием интегральных тестов: ТД («Регистратор тромбодинамики – Т2», реагенты ООО «ГемаКор» г. Москва, Россия), ROTEM («ROTEM delta», реагент NATEM, Германия) и АСТ («АСТ Plus», Medtronic, США).

Интраоперационное ведение пациентов. Анестезиологическое обеспечение АКШ в условиях ИК проводилось по единому протоколу, принятому в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова. Внутривенная индукция: пропофол 0,75–1,5 мг/кг, фентанил 4,0 мкг/кг, пипекурония бромид 0,08 мг/кг. Поддержание анестезии: севоран 0,5–1,0 МАК и фентанил 0,05 мкг/кг/час. Транексамовая кислота вводилась после стернотомии внутривенно болюсно из расчёта 10 мг/кг, далее инфузоматом со скоростью 1 мг/кг/час в течение операции [Hunt B.J., 2015].

При проведении ИК применялись две методики: MiECC в 1-й группе и с использованием стандартного контура ИК во 2-й и 3-й группе. Оба вида ЭКК имели одинаковое белково-гепариновое покрытие «Bioline» («Maquet», Германия). При проведении MiECC использовался контур II типа по классификации Anastasiadis K. [Anastasiadis K. et al., 2016] с антикоагуляцией гепарином натрия (Б.Браун, Германия) 150 МЕ/кг и целевым АСТ ≥ 250 сек. При использовании стандартного контура во 2-й и 3-й группах использовалась антикоагуляция 300 МЕ/кг с целевым АСТ ≥ 450 сек. Защита миокарда осуществлялась нормотермической кровяной прерывистой гиперкалиемической кардиopleгией по Calafiore, по требованию хирургов.

Методика оценки показателей клинического течения. Изучение клинического течения послеоперационного периода включали: 1) продолжительность нахождения пациентов в отделении анестезиологии и реанимации; 2) продолжительность пребывания в стационаре; 3) изучение осложнений после операции; 4) 30-дневная летальность и летальность от любых причин в течение первого года после АКШ в условиях ИК.

Методы статистической обработки результатов исследования. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 10» для Windows (StatSoft, Inc., США) после предварительного формирования базы данных с использованием программы «Microsoft Excel 2007» с использованием методов непараметрической и параметрической статистики. За меру центральной тенденции принималась медиана (Me) с интерквартильной широтой Q25 и Q75. Проверку нормальности распределения количественных

признаков проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Анализ дискретных показателей выполняли путём анализа таблиц сопряжённости с использованием оценки критерия χ^2 Пирсона и критерия χ^2 максимального правдоподобия (МП). Для сравнения числовых показателей (длительность пребывания и др.) в разных группах с учетом осложнений использовался дисперсионный анализ (ДА) Фишера с последующим использованием апостериорного сравнения групп и уточнением результатов с помощью критерия Манна-Уитни. При сравнительном анализе более 2-х групп использовали критерий Краскела-Уоллеса. Для сравнения показателей, полученных на разных этапах исследования, использовали критерий Вилкоксона (Уткин В.А., 2009).

Корреляционный анализ, проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Сила корреляционных связей оценивалась по общепринятой методике на основании расчёта значения коэффициента корреляции $[r]$: $[r] < 0,25$ – слабая корреляция, $0,25 < [r] < 0,75$ – умеренная корреляция, $[r] > 0,75$ – сильная корреляция. Критическое значение уровня статистической достоверности нулевой гипотезы, рекомендуемое для методов медицинской статистики, принималось равной 5% ($p < 0,05$) (Гринхальх Т.Г., 2019).

Результаты исследования и их обсуждение

Скрининговые тесты в оценке показателей системы гемостаза. Показатели скрининговых тестов до операции не выходили за пределы референтных значений.

Параметры АПТВ и ПТ по Квику находились весь период исследования в диапазоне референтных значений. ПВ повышалось выше референтных значений без межгрупповых различий в 1-й и 2-й группе после протамина сульфата, через 12 часов, на 7-е сутки и при выписке из стационара. Нормализация ПВ регистрировалась нами спустя 1 месяц после АКШ.

Концентрация фибриногена (рисунок 1) снижалась на этапе введения протамина сульфата ($p < 0,05$), при этом во 2-й группе: на 38% от исходных значений, против 23% в 1-й группе. Основными причинами снижения фибриногена, наиболее вероятно, явились гемодилюция, менее выраженная при использовании MiECC [Anastasiadis K. et al., 2017; Kowalewski M. et al., 2017; Elçi M.E., Kahraman A., Mutlu E., İspir C.S., 2019; Anastasiadis K. et al., 2019; Berretta P. et al., 2020] и использование высоких доз НФГ [Bauer A. et al., 2019]. Пик роста концентрации фибриногена на 7-е сутки, и последующим снижением в обеих группах к 1 месяцу после операции.

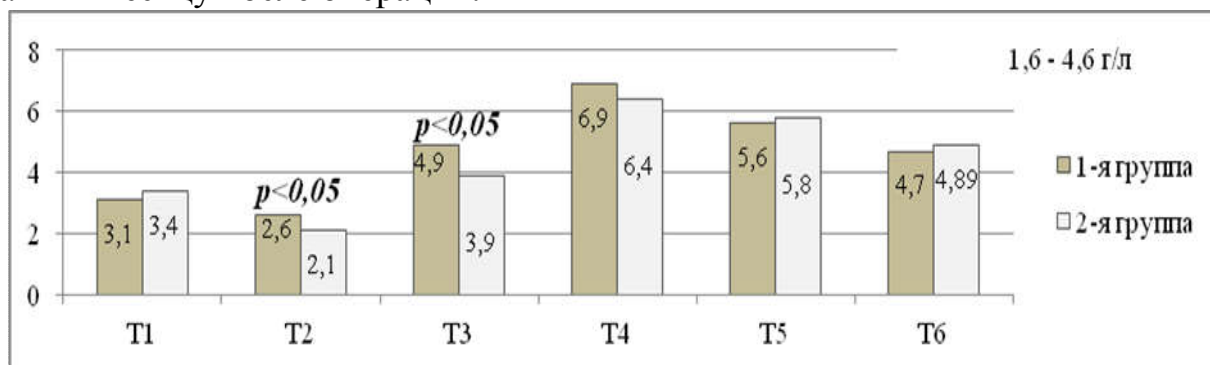


Рисунок 1 – Динамика изменения концентрации фибриногена.

Наиболее важным периодом в оценке ТВ при операциях АКШ в условиях ИК явился период нейтрализации НФГ (рисунок 2). В 1-й группе и 2-й группе после протамина сульфата выявлено достоверно значимое повышение ТВ (критерий Вилкоксона, $p=0,002$ и $p=0,000$ соответственно). В этот период получено максимальное значение по параметру ТВ во 2-й группе до 17,7 секунд ($p<0,001$). Увеличение ТВ, вероятно, связано с подтвержденным нами снижением концентрации фибриногена, либо присутствием НФГ в крови пациента, требующее выполнения уточняющих интегральных лабораторных тестов.

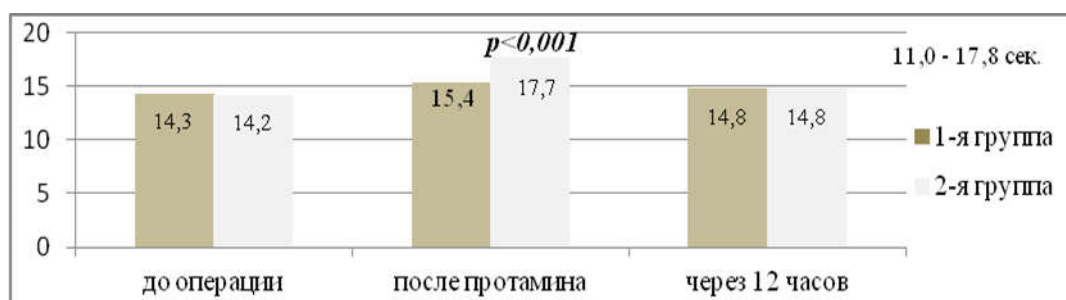


Рисунок 2 – Динамика изменения тромбинового времени.

Интегральные тесты в оценке показателей плазменного гемостаза.

Учитывая, что во время ИК происходит активация плазменного гемостаза, а скрининговые тесты по данным литературы недостаточно информативны в отношении верификации состояния тромботической готовности, так как отражают лишь 5% генерации тромбина [Вавилова Т.В., 2017], к оценке системы гемостаза нами подключены интегральные лабораторные тесты (ТД, ROTEM, АСТ).

Тест тромбодинамики показал, что до операции система гемостаза находилась в состоянии гиперкоагуляции с высокими значениями V и V_i , что согласуется с данными скоростных параметров (V , нмоль/мин) теста генерации тромбина [Груздева О.В. с соавт., 2017]. Повышенный гемостатический потенциал, вероятно, связан с прогрессирующим атеросклерозом у пациентов, включенных в наше исследование, что подтверждается исследованием Мельничниковой О.С. [Мельничниковой О.С. с соавт., 2016]. Показатели NATEM ROTEM, напротив, свидетельствовали о нормокоагуляции без отклонений параметров СТ и CFT NATEM. Таким образом, ТД в отличие от ROTEM является более чувствительным к состоянию гиперкоагуляции плазменного звена системы гемостаза.

Снижение V и V_i происходит на этапе введения протамина сульфата до референтных значений без спонтанного образования сгустков (T_{sp}) в образцах исследуемой плазмы крови (таблица 2).

Уменьшение T_{sp} через 1 месяц после операции, в сравнении с дооперационными показателями в 1-й ($p=0,006$) и во 2-й группах ($p=0,042$), на наш взгляд, связано с сохранением большого количества микровезикул (отдельные фрагменты форменных элементов крови, участвующие в контактной активации (внутренний путь) гемостаза), тканевого фактора, активированных плазменных факторов свёртывания (IXa , Xa и др.) и угнетением фибринолитической системы. Таким образом, в раннем послеоперационном

периоде и спустя 1 месяц параметры теста тромбодинамики демонстрируют состояние гиперкоагуляции.

По данным ROTEM время до начала образования сгустка (СТ) весь период не выходило за референтные значения, однако в послеоперационном периоде (7-е сутки, выписка) время образования сгустка (CFT) укорочено, а плотность сгустка (MCF) увеличена. Пациенты, оперированные в условиях MiECC, по данным NATEM ROTEM имели более высокую скорость образования и более качественный фибриновый сгусток.

Таблица 2 – Параметры тестов тромбодинамики и тромбоэластометрии, Me [Q25; Q75]

Параметры (норма)	После введения протамина (T2)		7-е сутки после операции (T4)	
	1-я группа (n=15)	2-я группа (n = 35)	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 35)
V, мкм/мин, (20-29)	29,8 [27,4; 31,8]	28,3 [24,5; 30,9]	32,7 [31,8; 43,5]	39,8 [31,1; 45,8]
Vi, мкм/мин, (38-56)	57,1 [56,7; 61,3]	57,7 [54,2; 60,1]	58,1 [56,6; 62,6]	60,1 [55,1; 65]
Tsp, мин, (отсутст.)	35 [35; 35]	35 [35; 35]	35 [29,7; 35]	35 [23,8; 35]
CFT, сек (150-700)	183 [167; 193]	283 [178; 422]	99 [82; 171]	107 [92; 121]
MCF, мм (40-65)	57 [46; 59]	47 [40; 55]	68 [67; 69]	69 [62; 71]
	Выписка (T5)		Через 1 месяц после операции (T6)	
V, мкм/мин, (20-29)	33,5 [32,1; 49,8]	37,5 [34,6; 45,3]	58,7 [40,1; 65,5]	44,1 [40,1; 53,2] **
Vi, мкм/мин, (38-56)	58,7 [58,2; 62,3]	58,5 [56,9; 62,2]	65,6 [60,2; 66,8]	60,7 [58; 64,7] *
Tsp, мин, (отсутст.)	24,9 [13; 35]	29,6 [23,9; 35]	19,8 [12,7; 23,7]	22,5 [19; 35]
CFT, сек (150-700)	129 [81; 132]	96 [90; 137]	109 [92; 139]	161 [108; 175]
MCF, мм (40-65)	70 [66; 74]	67 [66; 70]	72 [62,5; 75,5]	59,5 [54; 68] **

Примечание: *p < 0,05; **p < 0,01 – различия между 1-й и 2-й группами (U-критерий Манна-Уитни).

Интегральные тесты в оценке антикоагулянтной терапии и нейтрализации НФГ протамина сульфата. АСТ после введения протамина сульфата на этапе реверсии НФГ увеличивалось, в сравнении с исходными значениями, в обеих группах (рисунок 3): в 1-й до 109 сек (с ростом на 7% от исходных значений); во 2-й до 104 сек (рост на 9%, p<0,05). Следует сказать, что допустимым диапазоном АСТ после нейтрализации гепарина является уровень $\pm 10\%$ от исходных значений [Halfwerk F.R. et al., 2019]. В этой связи считаем обязательным определение АСТ до начала оперативного вмешательства.

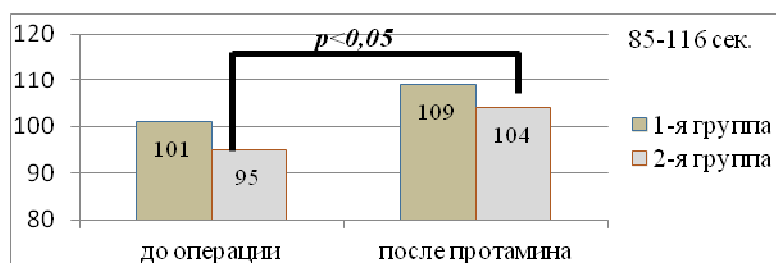
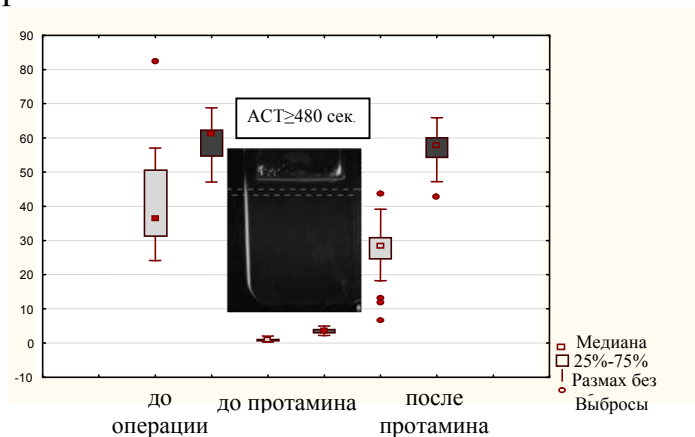


Рисунок 3 – Динамика АСТ до и после нейтрализации НФГ.

В период выраженной гипокоагуляции с АСТ ≥ 480 сек параметры V и Vi (рисунок 4), снижаются до минимальных значений, свидетельствующих о эффективной работе НФГ, и о возможности безопасного проведения ИК. После нейтрализации гепарина медиана параметров входит в зону референтных значений, что свидетельствует о достаточной дозе протамина сульфата, и

отсутствии свободного гепарина в плазме пациента с рисками гипокоагуляционного кровотечения.



Примечание: параметр V (мкм/мин), параметр Vi (мкм/мин)
Рисунок 4 – Динамика параметров V и Vi теста тромбодинамики.

Кроме того, на фотографии (рисунок 5) видно полное восстановление структурных показателей фибринового сгустка: CS и D.

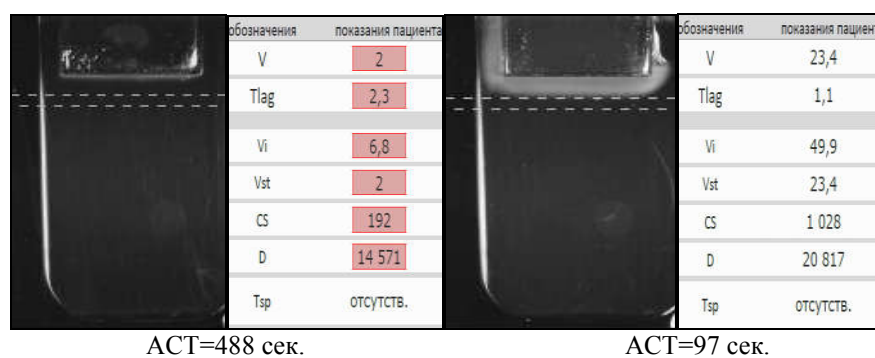


Рисунок 5 – Динамика параметров теста тромбодинамики до и после нейтрализации НФГ (фотографии фибринового сгустка, полученные на 30-й минуте исследования).

ACT в целевых концентрациях не может свидетельствовать об оптимальном коагуляционном статусе. На основании полученных нами данных, с целью повышения безопасности проведения ИК и более точной оценки гипокоагуляции разработан алгоритм мониторинга антикоагулянтной терапии (рисунок 6) с использованием интегральных тестов: ACT, ТД (V и Vi) и ROTEM (CT теста NATEM).

После того, как целевое ACT достигнуто, следует проконтролировать подавление внутренней и внешней коагуляционной активности с использованием ТД и ROTEM. В случае снижения ACT ниже целевых параметров осуществляется контроль скоростных параметров интегральных тестов с введением дополнительной дозы гепарина натрия и определением активности антитромбина с коррекцией его дефицита при необходимости. Таким образом, тесты ТД и ROTEM, совместно с ACT, предоставляют более широкую информацию о состоянии системы гемостаза, и позволяют обеспечить безопасное проведение ИК.

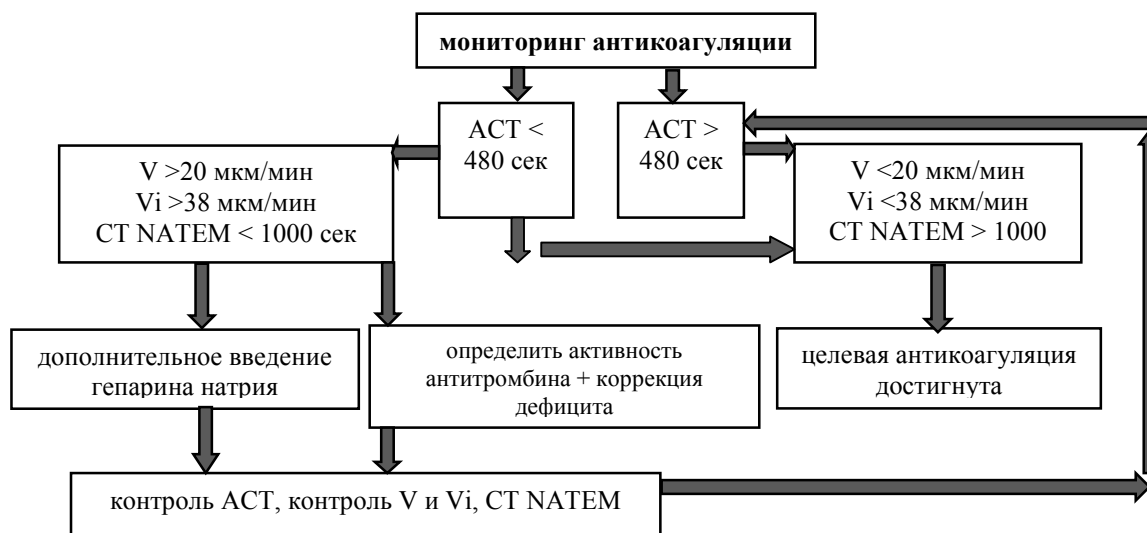


Рисунок 6 – Алгоритм мониторинга антикоагулянтной терапии во время проведения ИК с использованием ТД и NATEM ROTEM.

Оценка зависимости кровопотери и потребности в использовании препаратов крови от структурных параметров ROTEM и ТД. Параметры D и CS теста ТД, имеющих по нашим данным умеренные и сильные коэффициенты ранговой корреляции Спирмена с параметрами V и Vi в различные периоды исследования, достоверно снижались в обеих группах на этапе нейтрализации НФГ пропорционально снижению концентрации фибриногена, как одного из структурных компонентов фибринового сгустка, влияющего на его плотность. Параметр плотности сгустка (MCF) теста ROTEM также снижается на этапе введения протамина сульфата, больше в группе с использованием стандартного контура ИК. Таким образом, пациенты с MiECC, после выполнения основного этапа операции имели более плотную структуру сгустка, и более устойчивый хирургический гемостаз с уменьшением объёма интраоперационной кровопотери (таблица 1), и снижением использования препаратов крови (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика используемых трансфузионных препаратов, Me [Q25; Q75]

Показатель	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 35)	3-я группа (n = 89)	p <
Свежезамороженная плазма, мл/пациенты, n (%)	0 [0; 410]/4(26,7)	590 [0; 790]/22(62,9)	620 [520;900]/70(78,6)	*- 0,001
Эритроцитарная взвесь, мл/пациенты, n (%)	0 [0; 170]/4(26,7)	600 [0; 930]/23(65,7)	620 [310;990]/76(85,4)	# - 0,05 *- 0,001

Примечание: # - различия между 1-й и 2-й группами; *- 1-й и 3-й (Критерий Краскела-Уоллиса).

Следует отметить, что 3-я группа при использовании стандартного ЭКК и использовании только скрининговых тестов имела достоверно более высокий объём кровопотери во время операции в сравнении со 2-й группой, где для оценки состояния системы гемостаза дополнительно использовались интегральные лабораторные тесты.

Оценка динамики параметров системы фибринолиза. До операции параметры системы фибринолиза в обеих группах без значимых отклонений. Динамика ХПа-ЗФ представлена на рисунке 7.

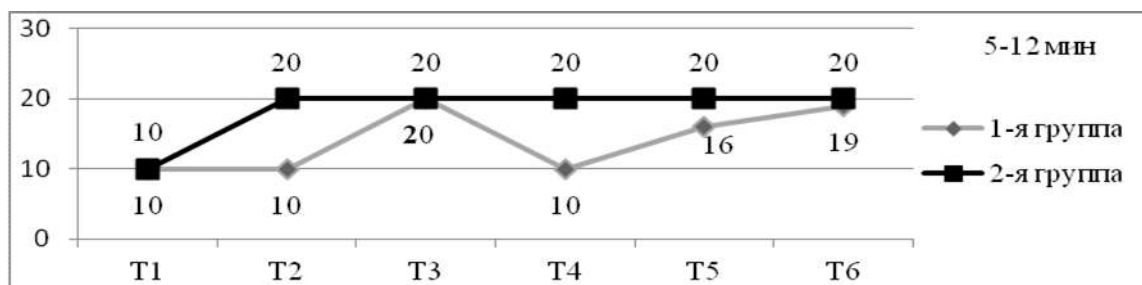


Рисунок 7 – Динамика ХПа-зависимого фибринолиза.

После введения протамина сульфата отмечалось увеличение ХПа-ЗФ во 2-й группе более 20 минут на фоне снижения активности α_2 АП ($p < 0,01$), плазминогена ($p < 0,01$) и ростом D-димера ($p < 0,01$). Через 12 часов ХПа-ЗФ уже подавлен в обеих группах, на фоне низкой активности α_2 АП во 2-й группе (58%) и 1-й группе (79%), $p < 0,01$, а также низкой активностью плазминогена в 1-й группе (68%) и во 2-й группе (67%). Следствие такого гипофибринолиза в этот период незначительный рост D-димера в обеих группах 421 нг/мл в 1-й группе и 437 нг/мл во 2-й группе. В последующие периоды обследования отмечался более выраженный гипофибринолиз в группе с использованием стандартного контура ИК, а рост D-димера в обеих группах отмечался с 7-х суток, максимальным уровнем к выписке и тенденцией к снижению к 1 месяцу после АКШ.

Таким образом, более сбалансированное состояние системы фибринолиза после АКШ в группе с использованием МиЕСС.

Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при использовании ИК. Повышение активности фВ отмечалось в период нейтрализации НФГ до 164% в 1-й группе и до 193% во 2-й ($p < 0,01$) (рисунок 8), с пиком увеличения активности показателя вне зависимости от типа ЭКК на 7-е сутки. Восстановление активности фВ произошло к 1 месяцу после операции в группе с МиЕСС при сохраняющейся на 16% выше исходных значений активности во 2-й группе. С повышением активности фВ повышалась активность FVIII, с пиком активности этого параметра, как и активности фВ, на 7-е сутки после операции (216% в 1-й группе, против 264% во 2-й группе, $p < 0,05$).

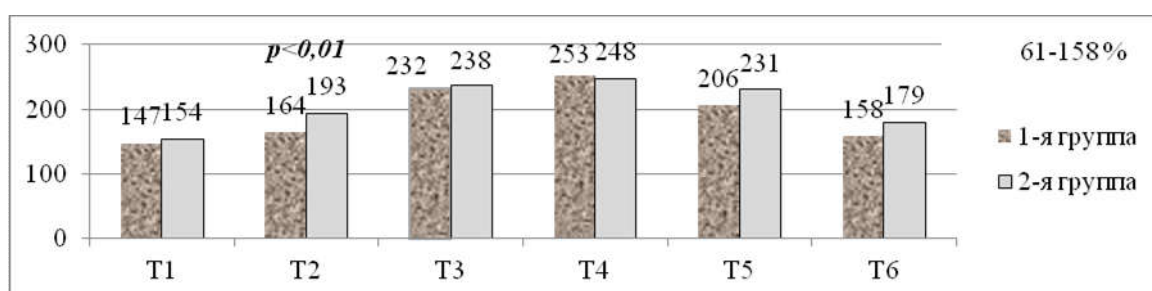


Рисунок 8 – Динамика активности фактора Виллебранда.

Уровень тромбоцитов снижался после протамина сульфата в обеих группах (рисунок 9). Через 12 часов после АКШ в 1-й группе рост тромбоцитов, $p < 0,05$.

Максимальный рост уровня тромбоцитов на 90% от исходного уровня тромбоцитов в 1-й группе ($p < 0,01$), и 92% во 2-й ($p < 0,001$) к выписке из стационара.

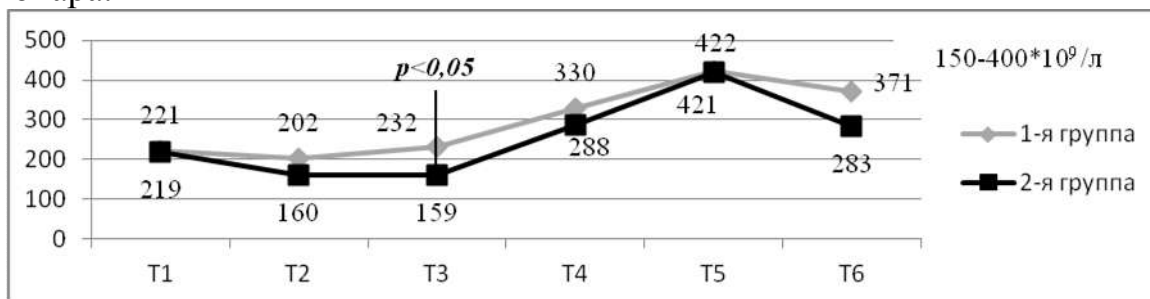


Рисунок 9 – Динамика уровня тромбоцитов при АКШ с ИК.

Количество активированных тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин (рисунок 10), увеличивалось в период введения протамина сульфата во 2-й группе до 6%, и оставалось достоверно выше во 2-й группе до выписки ($p < 0,001$) и спустя месяц после операции ($p < 0,001$).

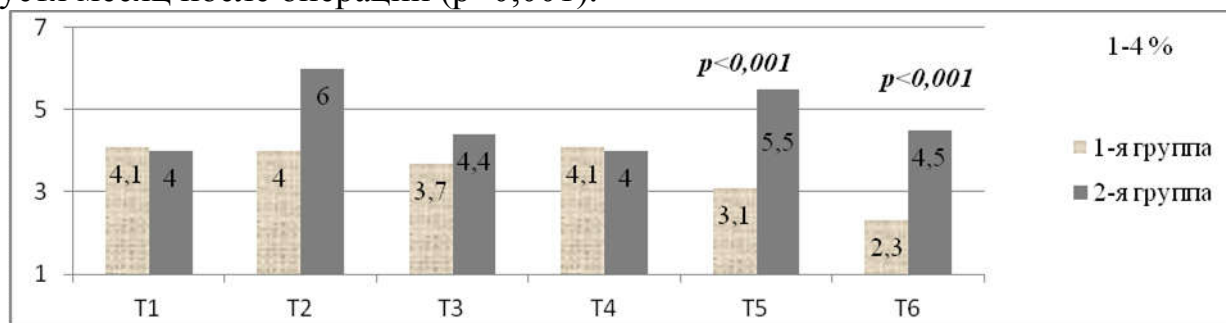


Рисунок 10 – Динамика количества активированных тромбоцитов (Р-селектин).

Таким образом, повышение активности фVIII, фВ повышение экспрессии Р-селектина при ИК доказывает развитие эндотелиальной дисфункции, не смотря на использование ЭКК с биосовместимым покрытием. Повышение риска тромбогенных осложнений отмечается в первую неделю после АКШ, сохраняется до момента выписки пациента из стационара, и снижается к месяцу после операции при использовании МиЕСС.

Оценка осложнений после АКШ с ИК. Осложнения после АКШ с ИК в послеоперационном периоде представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Варианты течения послеоперационного периода

Вариант течения	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p <
	n = 15	n = 35	n = 89	
«Гладкое течение», n, (%)	12 (80%)	25 (71,4%)	58(65,2%)	-
«Осложнения, не угрожающие жизни»:	3 (20%)	4 (11,4%)	13 (14,6%)	-
- Транзиторная ишемическая атака, n	1	-	1	-
- Синдром плеврального выпота менее 300 мл, n	2	4	12	-
«Жизнеугрожающие осложнения»: n, (%)	0 (0%)	6 (17,2%)	18 (20,2%)	# - 0,05
- Острое нарушение мозгового кровообращения	-	1	2	* - 0,05
- Синдром плеврального выпота более 300 мл с рестернотомией, n	-	5	16	
Летальный исход				-
- 30-дневная летальность. n, (%)	0 (0%)	0 (%)	0 (%)	-
- летальность до 1 года, n, (%)	0 (0%)	0 (%)	0 (%)	-

Примечание: # - различия между 1-й и 2-й группами; * - 1-й и 3-й (критерий χ^2 максимального правдоподобия (МП))

Для сравнительного анализа нами выделены варианты послеоперационных осложнений: «гладкое течение» (без осложнений); «осложнения, не угрожающие жизни» (транзиторная ишемическая атака; синдром плеврального выпота не геморрагического характера с объёмом менее 300 мл без признаков дыхательной недостаточности); «жизнеугрожающие осложнения» (острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу; синдром плеврального выпота с объёмом выпота более 300 мл, геморрагический характер выпота, который потребовал активной хирургической тактики с выполнением рестернотомии. Проведена оценка летальных исходов: в течение 30 дней и в течение 1 года после операции АКШ с ИК.

С целью изучения значимости комплексной лабораторной диагностики системы гемостаза на развитие послеоперационных осложнений в исследование введена 3-я группа пациентов (n=89) после АКШ в условиях стандартного ИК и ретроспективной оценкой послеоперационных осложнений. Мониторинг изменений гемостаза в 3-й группе осуществлялся только скрининговыми лабораторными тестами.

Анализ 30-дневной летальности и летальности в течение года от любых причин не выявил ни одного случая смерти пациента.

«Гладкое течение» при АКШ с различными ЭКК было у 68,3% (n=95) пациентов, осложнённое у 31,7% (n=44) пациентов. Наименьшая доля пациентов с «гладким течением» в 3-й группе 65,2% (n=58).

«Осложнения, не угрожающие жизни» во всех группах составили 14,3% (n=20), при этом в 1-й группе у 20% пациентов, а в группах со стандартными контурами наибольшее количество осложнений отмечалось в 3-й группе (14,6%). Транзиторные ишемические атаки с регрессом неврологической симптоматики при АКШ с ИК составили 1,4% (n=2), без достоверных различий между группами. Синдром плеврального выпота с объёмом менее 300 мл, без синдрома дыхательной недостаточности, не геморрагическим характером выпота по данным ультразвукового исследования и не требующего активной хирургической тактики составил 12,9% (n=18): 3-я группа – 13,5% (n=12), 1-я – 13,3% (n=2), 2-я – 11,4% (n=4), без значимых межгрупповых различий.

«Жизнеугрожающие осложнения» регистрировались у 17,3% (n=24) пациентов: у 20,2% (n=18) пациентов 3-й группы и 17,1% (n=6) – 2-й группы, $p < 0,05$ (χ^2). Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу превалирует в группах с использованием стандартного ЭКК, и составило 2,2% (n=3). Геморрагический плевральный выпот, верифицированный по рентгенологическому, ультразвуковому исследованию, дренажным потерям потребовал повторного оперативного вмешательства (рестернотомии) у 15,1% (n=21) пациентов 2-й и 3-й групп. Следует отметить, что в 3-й группе с использованием для оценки гемостаза только скрининговых лабораторных тестов рестернотомии составили 18% (n=16), а при использовании комплексного подхода с включением интегральных тестов во 2-й группе – 14,3% (n=5).

«Осложнения не угрожающие жизни» и «жизнеугрожающие осложнения» влияют на длительность нахождения в стационаре, равно как и на длительность нахождения в палате реанимации ($p < 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно) (рис.11).

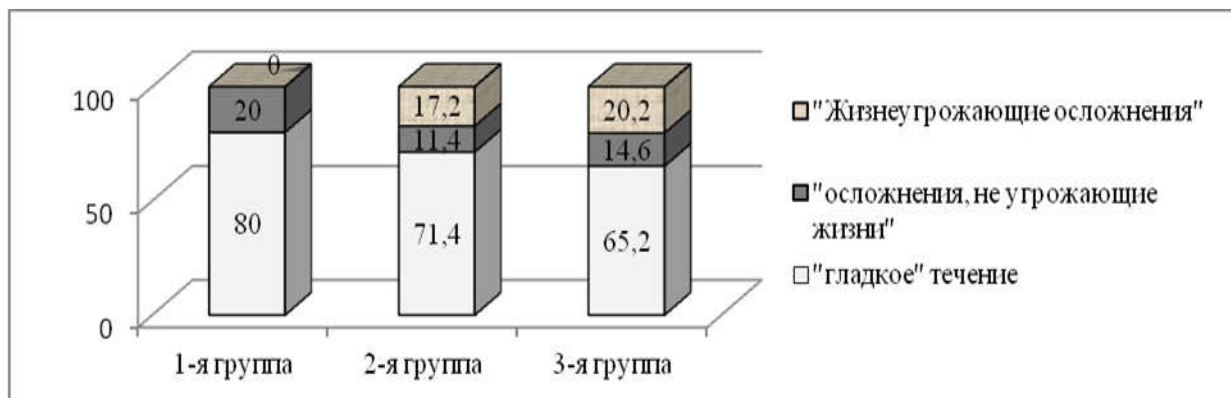


Рисунок 11 – Осложнения послеоперационного периода (%).

Таким образом, использование только скрининговых лабораторных тестов в оценке системы гемостаза у пациентов после АКШ с ИК не позволяет составить полную картину гемостазиологических нарушений и своевременно устранить эти нарушения со снижением развития «жизнеугрожающих осложнений».

Послеоперационные осложнения после АКШ с ИК влияют на длительность пребывания в палате реанимации, которая значимо меньше при MiECC в сравнении со 2-й и 3-й группами ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно), и на длительность стационарного лечения, которое также короче в 1-й группе ($p < 0,001$ и $p < 0,001$) (таблица 5), в сравнении с группами с ИК со стандартным ЭКК.

Таблица 5 – Длительность пребывания в стационаре и в палате реанимации, M; SD, сутки

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p <
	n = 15	n = 35	n = 89	
Длительность нахождения в отделении реанимации, сутки	1,69; 0,33	2,08; 0,47	2,16; 0,43	# - 0,05 *- 0,001
Длительность нахождения в стационаре, сутки	11,87; 2,72	18,71; 7,89	17,55; 5,98	# - 0,001 *- 0,001

Примечание: M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Критерий Краскела-Уоллеса: # - различия между 1-й и 2-й группами; *- 1-й и 3-й;

Полученные в результате исследования данные по динамике изменений лабораторных параметров в разные периоды выполнения операции АКШ с ИК, а также данные по послеоперационным осложнениям позволили нам разработать протокол использования лабораторных тестов в зависимости от этапов операции АКШ с ИК (таблица 6).

Применение разработанного протокола по использованию лабораторных тестов на различных этапах АКШ с ИК исключает использование неинформативных тестов и ускоряет получение данных, необходимых для своевременной коррекции нарушений гемостаза.

Таблица 6 – Протокол использования лабораторных тестов в диагностике нарушений гемостаза в зависимости от этапа АКШ с ИК

	Лабораторный тест	до операции	во время ИК	после протамина	12 часов после операции	7-е сутки после операции	выписка из стационар	1 месяц после операции
<i>скрининговый</i>	- АПТВ	✓		✓				
	- ПТ по Квику	✓		✓				
	- ПВ	✓		✓	✓			
	- фибриноген	✓		✓	✓	✓	✓	
	- тромбиновое время	✓		✓				
	- антитромбин	✓	✓					
<i>Интегральный</i>	- АСТ	✓	✓	✓				
	- Тромбодинамика	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	- ROTEM NATEM		✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>фибринолиз</i>	- XIIa-3Ф			✓				
	- плазминоген			✓	✓			
	- α_2 антиплазмин			✓	✓			
	- D-димер					✓	✓	✓
<i>Суд.-тромбоцит</i>	- фактор Виллебранда				✓	✓	✓	✓
	- фактор VIII				✓	✓	✓	✓
	-количество тромбоцитов			✓	✓		✓	
	- P-селектин			✓			✓	✓

ВЫВОДЫ

1. Комплексная оценка системы гемостаза с использованием скрининговых и интегральных лабораторных методов позволяет улучшить диагностику нарушений системы гемостаза. Установлено, что данные скрининговых тестов при MiECC и стандартном ИК имеют сходную динамику изменений и не отражают в полной мере состояние свёртывающей системы. Применение разработанного протокола по использованию лабораторных тестов на различных этапах АКШ с ИК исключает использование неинформативных тестов и ускоряет получение данных, необходимых для своевременной коррекции нарушений гемостаза.

2. Разработанный алгоритм мониторинга антикоагулянтной терапии во время ИК, включающий параметр скорости роста сгустка (V, мкм/мин) теста тромбодинамики, рассчитанный на интервале 15-25 минут, параметр начальной

скорости роста сгустка (V_i , мкм/мин), рассчитанный на интервале 2-6 минут, а также скоростные параметры теста NATEM ротационной тромбоэластометрии (СТ и CFT, сек) и тест АСТ обеспечивает безопасность проведения ИК. Подтверждена важная необходимость определения исходного АСТ до начала оперативного вмешательства.

3. Скоростные параметры теста тромбодинамики (V и V_i) коррелируют со структурными параметрами (CS и D). Пациенты, оперированные в условиях MiECC, имеют более плотную структуру (D, усл. ед.) и больший размер сгустка (CS, мкм), что обеспечивает более устойчивый гемостаз.

4. Пик эндотелиальной дисфункции на основании роста активности фактора VIII, фактора Виллебранда и экспрессии P-селектина активированными тромбоцитами приходится на 7-е сутки после АКШ в условиях ИК, с увеличением рисков тромботических осложнений. Использование MiECC с реинфузией отмытых эритроцитов кардиотомной крови сохраняет в периоперационном периоде более сбалансированное состояние фибринолитической системы.

5. «Гладкое» течение послеоперационного периода при использовании MiECC наблюдается у 80% пациентов, с уменьшением объема кровопотери в интраоперационный и ранний послеоперационный периоды, уменьшением использования препаратов крови, а также сокращением длительности нахождения в отделении реанимации и длительности стационарного лечения. Риск развития «жизнеугрожающих осложнений» выше при проведении ИК со стандартным контуром, использованием только скрининговых лабораторных тестов и составляет 20,2%, риск снижается до 17,2% при применении комплексной лабораторной оценки с включением разработанного алгоритма мониторинга антикоагулянтной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Практические рекомендации для врачей клинической лабораторной диагностики, сердечно-сосудистых хирургов, кардиологов, анестезиологов-реаниматологов.

1. Для комплексного анализа состояния системы гемостаза у пациентов при АКШ с ИК рекомендуется использовать комбинацию скрининговых и интегральных лабораторных тестов с обязательной оценкой показателей системы фибринолиза и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

2. Для интраоперационного контроля эффективности антикоагулянтной терапии НФГ и реверсии его действия следует использовать скоростные показатели теста тромбодинамики и ротационной тромбоэластометрии.

3. Для сокращения количества использования лабораторных тестов при АКШ с ИК следует применять предложенный протокол использования лабораторных тестов.

4. Для снижения рисков «жизнеугрожающих» осложнений в послеоперационном периоде при проведении АКШ, снижения кровопотери, уменьшения использования препаратов крови, сокращения длительности пребывания в стационаре и в палате реанимации целесообразно использовать MiECC.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты свидетельствуют в пользу необходимости и огромной перспективности дальнейшего изучения нарушений системы гемостаза у кардиохирургических больных с использованием MiECC не только при проведении АКШ, но и при коррекции поражений клапанного аппарата сердца.

Гиперкоагуляционное состояние системы гемостаза, обнаруженное нами высокочувствительным тестом тромбодинамики, диктует необходимость более глубокого изучения, а возможно и коррекции существующих подходов к послеоперационному ведению кардиохирургических пациентов.

Ключевым моментом в дальнейшей разработке темы считаем сохранение принципа комплексной оценки гемостаза с использованием всего имеющегося спектра современных лабораторных тестов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Статьи в научных журналах и изданиях, входящих в перечень рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации

1. Корнев, В.И. Показатели системы фибринолиза при аортокоронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения минимизированным контуром / В.И. Корнев, Н.М. Калинина, Д.А. Шелухин, О.Н. Старцева // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория». – 2019. – Т. 1. 4(379). – С. 58-62 (по специальности 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика).

2. Корнев, В.И. Гемостаз при миниинвазивном искусственном кровообращении / В.И. Корнев, Д.А. Шелухин // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2019. – 23(3). – С. 84-97.

3. Корнев, В.И. Плазменный гемостаз при использовании миниинвазивного искусственного кровообращения / В.И. Корнев, Н.М. Калинина, О.Н. Старцева // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – 62 (1). – С. 43-50.

4. Корнев, В.И. Влияние мини-инвазивного искусственного кровообращения на показатели эндотелиальной дисфункции у кардиохирургических больных / В.И. Корнев, Н.М. Калинина, О.Н. Старцева // Казанский медицинский журнал. – 2020. – 101(2). – С. 279–283(по специальности 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика).

Публикации тезисов докладов материалов конференций и симпозиумов

5. Корнев, В.И. Интегральный тест оценки гемостаза при искусственном кровообращении у кардиохирургических больных / В.И. Корнев, Д.А. Шелухин, О.Н. Старцева, Н.М. Калинина // Многопрофильная клиника XXI ВЕКА. Инновации в медицине - 2017: материалы международного научного конгресса (15-17 июня 2017 года, Санкт-Петербург) / Под ред. С.С. Алексанина. – СПб: Астерион, 2017. – С. 177.

6. Kornev, V. Thrombotic state of readiness in patients after cardiopulmonary bypass / V. Kornev, D. Shelukhin, N. Kalinina, O. Startseva // Материалы объединенного международного конгресса «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis совместно с 9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии». – Санкт-Петербург, 4–6 октября 2018. – С.120-121.

7. Корнев, В.И. Активация тромбоцитов и эндотелиальная дисфункция при миниинвазивном искусственном кровообращении / В.И. Корнев, О.Н. Старцева, Н.В. Бычкова // Никифоровские чтения – 2019: передовые медицинские технологии: Сборник материалов научно-практической конференции молодых учёных и специалистов, Санкт-Петербург, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, 12 сентября 2019 г./СПб: Политехника сервис, 2019. – С.63-64.

8. Корнев, В.И. Клинический случай рабдомиолиза / В.И. Корнев, Д.А. Шелухин, К.А. Андрейчук // Жизнеобеспечение при критических состояниях: материалы XII Всероссийской конференции с международным участием (15-17 ноября 2019, Москва) /под ред. В.Т.Долгих. – Москва:ООО “МКБ”, 2019. – С.61-62.

9. Корнев, В.И. Тест тромбодинамики в оценке антикоагуляции: надёжная ли замена тесту времени активированного свёртывания? / В.И. Корнев, Е.А. Кабакова, О.Н. Старцева, Н.М. Калинина, Д.А. Шелухин, Н.Н. Зыбина // Сборник тезисов XII съезда Российского общества экстракорпоральных технологий (РОСЭКТ). – Казань, 1–3 октября 2020. – С.37-38.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКШ – аортокоронарное шунтирование
 ИК – искусственное кровообращение
 ROTEM – ротационная тромбоэластометрия
 АСТ – время активированного свёртывания
 MiECC – миниинвазивное искусственное кровообращение
 АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время
 ЭКК – экстракорпоральный контур
 НФГ – нефракционированный гепарин
 фВ – фактор Виллебранда
 фVIII – фактор VIII
 V – скорость роста сгустка
 Vi – начальная скорость роста сгустка
 Lag – Лаг-тайм – время задержки начала образования сгустка
 CS – размер фибринового сгустка через 30 мин
 D – плотность фибринового сгустка
 CT – (Clotting Time, англ.) время свёртывания
 MCF – (Maximum Clot Firmness, англ.) максимальная прочность сгустка
 CFT – (Clot Formation Time, англ.) время формирования сгустка
 ТВ – тромбиновое время
 XIIa-3Ф – XIIa-зависимый фибринолиз
 α_2 АП – α_2 -антиплазмин
 NATEM – тромбоэластометрический тест с использованием реагента star-tem
 ТД – тест тромбодинамики
 ПТ – протромбин по Квику
 Tsp – время появления спонтанных сгустков