

Е.Е. Биткова, В.Х. Тимербаев, В.Б. Хватов, Н.Ю. Зверева, М.В. Чумаков, К.Ю. Шумский

ВЛИЯНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ — ИНГИБИТОРОВ ФИБРИНОЛИЗА НА АГРЕГАНТНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ И ОБЪЕМ ОПЕРАЦИОННОЙ КРОВОПОТЕРИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы, 129010 Москва

Кардиохирургические вмешательства всегда объемные и травматичные, проводимые в условиях искусственного кровообращения, порождают комплекс нарушений системы гемостаза, включающий дисфункцию эндотелия, тромбоцитопению в сочетании с тромбоцитопатией, гемодилюцию и фибринолиз. Эффективность применения отечественных препаратов — ингибиторов фибринолиза при кардиохирургических операциях, их влияние на агрегантное состояние крови, объемы кровопотери и переливаемых компонентов донорской крови исследовали у 63 пациентов, разделенных на 3 равные группы в зависимости от препарата, который у них использовался для профилактики активации фибринолиза. Параметры свертывания крови исследовали на тромбоэластометре Ротем Гамма (Rotem Gamma (Pentapharm, Германия). Полученные результаты подтверждают, что использованные в исследовании отечественные антифибринолитики пара-аминометилбензойная кислота и эпсилонаминокапроновая кислота предотвращали развитие гиперфибринолиза у больных после искусственного кровообращения также эффективно, как и препарат — ингибитор протеиназ (Гордокс).

Ключевые слова: кардиохирургия; ROTEM; аминометилбензойная кислота; эпсилонаминокапроновая кислота; аprotинин.

PROPHYLAXIS OF BLOOD LOSS AND ALLOGENIC BLOOD TRANSFUSION WITH FIBRINOLYSIS INHIBITORS PRODUCED IN RUSSIAN FEDERATION IN PATIENTS UNDERGOING CARDIAC SURGERY

Bitkova E.E., Timerbayev V.H., Hvatov V.B., Zvereva N.Yu., Chumakov M.V., Shumskii K.Yu.

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 129010, Moscow, Russian Federation

Significant bleeding during cardiac surgery, enough to cause re-exploration and/or blood transfusion, increases morbidity and mortality. Bleeding after cardiopulmonary bypass is related to multiple factors: endothelial dysfunction, thrombocytopenia, dilution coagulopathy. Hyperfibrinolysis is one of the important contributors to increased bleeding. To compare the effect of aprotinin with the effect of lysine analogues (aminomethylbenzoic acid and epsilon aminocaproic acid) examined 63 patients were divided into three equal groups depending on the product used for the prevention of activation of fibrinolysis. Data from rotational thromboelastometry measurements (Rotem Gamma Pentapharm, Germany), blood loss and transfusion were collected. The results confirm that used in the study antifibrinolytics: the lysine analogues aminomethylbenzoic acid and epsilon aminocaproic acid prevent hyperfibrinolysis after cardiopulmonary bypass as well as aprotinin.

Key words: cardiopulmonary bypass, ROTEM, aminomethylbenzoic acid, epsilon aminocaproic acid, aprotinin.

Одной из важнейших проблем кардиохирургии остается профилактика операционного кровотечения. Повышенная кровоточивость, по данным авторов, встречается в 5—25% случаев, но только в 75% при рестернотомии удается идентифицировать источник кровотечения, оставшаяся доля кровотечений связана с нарушениями системы гемостаза [1—3].

Кардиохирургические вмешательства всегда объемные и травматичные, проводимые в условиях искусственного кровообращения (ИК), порождают комплекс нарушений системы гемостаза, включающий дисфункцию эндотелия, тромбоцитопению в сочетании с тромбоцитопатией, гемодилюцию и фибринолиз. Суммируясь, данные элементы вызывают коагулопатию, являющуюся благоприятной почвой для развития послеоперационного кровотечения. Интенсивная кровопотеря приводит к переливанию чужеродных компонентов крови и часто дает повод к рестернотомии, что способствует росту осложнений (респираторные нарушения, септические состояния). Массивная трансфузия препаратов донорской крови подвергает пациента риску заражения трансмиссивными инфекционными заболеваниями [4—7].

Гиперфибринолиз — один из важных факторов, способствующих развитию геморрагических осложнений. Для предупреждения кровопотери в кардиохирургии широко используются антифибринолитики: эпсилонаминокапроновая кислота (ЭААК), транексамовая кислота, аprotинин. Первые 2 препарата относятся к аналогам лизина. Замедление процесса фибринолиза происходит за счет ингибирования активности плазмина и предупреждения конверсии плазминогена в плазмин. Существует большое количество публикаций, подтверждающих эффективность и безопасность данного класса антифибринолитиков [8—12].

Аprotинин — неспецифический ингибитор сериновых протеаз также в значительной степени способен подавлять фибринолиз. Исследования, посвященные применению аprotинина в кардиохирургии с целью снижения кровопотери, носят противоречивый характер. Согласно последним данным, применение аprotинина несет высокий риск осложнений (острая почечная недостаточность, неврологические нарушения, тромбозы), увеличивает смертность [13—16]. ЭААК считается менее эффективной, чем аprotинин, а транексамовая кислота занимает промежуточную позицию [17—19]. Существенным недостатком ЭААК является необходимость введения ее в больших дозах, что увеличивает количество побочных явлений, таких как рабдомиолиз, миоглобинурия, острая почечная недостаточность, субэндокардиальные кровоизлияния, колебания АД, кожные высыпания, конъюнктивит и др. [20, 21].

Информация для контакта

Биткова Елена Евгеньевна (Bitkova E.E.);
e-mail: elenbitkova@yandex.ru

Отечественный препарат пара-аминометилбензойная кислота (торговое название Амбен) давно известен как эффективный антифибринолитик. Накоплено достаточно данных, подтверждающих его способность замедлять процессы деградации фибрина [23—25]. Однако сведения о его применении в кардиохирургии до сих пор отсутствуют.

Цель работы — исследовать эффективность применения отечественных препаратов — ингибиторов фибринолиза при кардиохирургических операциях, их влияние на агрегантное состояние крови, объемы кровопотери и переливаемых компонентов донорской крови.

Материал и методы. Методом случайной выборки проведено обследование 63 пациентов, которым выполняли оперативные вмешательства на сердце в условиях искусственного кровообращения. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от препарата, который использовали для профилактики активации фибринолиза. Препараты вводили на разных этапах оперативного вмешательства, исходя из различных данных фармакокинетики, в частности периода полувыведения. 1-ю группу составил 21 пациент, у которых после завершения искусственного кровообращения (ИК) и нейтрализации гепарина протамина сульфатом однократно внутривенно вводили 100 мг амбена. Во 2-ю группу вошел 21 больной, которым на этапе операции до начала ИК внутривенно капельно вводили 400 мл ЭАКК. 3-ю, контрольную группу составил 21 человек, которым после завершения ИК и введения протамина сульфата внутривенно капельно вводили 2 млн ЕД гордокса.

Параметры свертывания крови исследовали на тромбозометре Ротем Гамма (Pentapharm, Германия) с использованием активаторов внешнего пути свертывания ($_{ex}Tem$) и внутреннего пути свертывания ($_{in}Tem$). В дополнение к тесту активности $_{ex}Tem$ для оценки изолированного вклада фибриногена в плотность сгустка был выполнен тест цитохалазин-Д-индуцированной инактивации тромбоцитов *in vitro* ($_{in}Tem$). Коагуляционный потенциал оценивали по 4 основным параметрам тромбозелограммы: СТ (clotting time) — время от начала теста до появления амплитуды колебаний 2 мм; CFT (clot formation time) — время от точки с амплитудой 2 мм до точки с амплитудой 20 мм; угол α — угол между осью абсцисс и касательной к кривой тромбообразования в точке с амплитудой 2 мм, MCF (maximum clot firmness) — максимальная величина амплитуды, достигнутая к моменту, когда процесс фибринолиза начинает вызывать ее снижение. Степень фибринолиза оценивали по величине ML, являющейся процентным выражением лизиса сгустка на момент завершения анализа.

Показатели тромбозелограммы (ТЭГ) исследовали на следующих этапах: 1-й — до начала ИК; 2-й — после завершения ИК и введения протамина сульфата; 3-й — в конце операции.

Дополнительно на 2-м и 3-м этапах исследования выполняли качественный анализ присутствия гепарина ($_{hep}Tem$) параллельно с тестом активности $_{in}Tem$. О неполной нейтрализации гепарина протамина сульфатом судили по разнице двух параметров — СТ $_{in}Tem$ и СТ $_{hep}Tem$. Повышенное значение СТ $_{in}Tem$ в сравнении с нормальным значением СТ $_{hep}Tem$ указывало на остаточный эффект гепарина, в то время как пониженное значение СТ $_{in}Tem$ свидетельствовало об избытке протамина сульфата [5]. Все измерения были проведены при 37°C.

Схема анестезии была стандартной. Интраоперационная инфузионная терапия проводилась только сбалансированными растворами. Защиту миокарда осуществляли при помощи фармакоологической кардиопротекции: при операциях реваскуляризации миокарда консолом в дозе 600—800 мл в корень аорты, при протезировании клапанов и восходящего отдела аорты — кустодиолом в дозе 2000—3000 мл, который вводили в коронарный синус. Для первичного заполнения контура аппарата искусственного кровообращения (АИК) и для поддержания объема во время перфузии также использовали только сбалансированные растворы. По ходу операции кровь, излившуюся в рану, собирали и пропускали через аппарат ("Cell Sever"). После прекращения ИК кровь из контура АИК пропускалась через аппарат и реинфузировалась до окончания операции. После операции все больные переводились в кардиохирургическую реанимацию для продолжения ИВЛ.

При оценке величины кровопотери использовали трансфузионный параметр "учтенная кровопотеря", т. е. количество крови в миллилитрах, собранной во время операции, кровь из контура АИК, собранная аппаратом ("Cell Sever"), салфеток и дренажей. Кровь, собранная аппаратом "Cell Sever", реинфузировалась до конца операции ("отмытые эритроциты").

Для статистической обработки результатов использовали программу SPSS 11.0 (SPSS, Inc.). Характер распределения признаков оценивали с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Учитывая отличающиеся от нормального распределения части признаков, для их сравнения использовали непараметрические критерии. Для каждой величины определяли медиану (Me), стандартную ошибку (d), для несвязанных выборок использовали критерий (U) Манна—Уитни. Различия считали достоверными, если уровень значимости был $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. На 1-м этапе исследования ТЭГ в период до ИК (табл. 1) у пациентов 1-й группы отмечено статистически значимое (на 20%) снижение по сравнению с нормальными значениями показателя $_{ex}CT$. Аналогично во 2-й и 3-й (контроль) группах наблюдалось статистически незначимое снижение данного показателя относительно нормы на 3 и 11% соответственно. Величина показателя $_{ex}CFT$ во всех исследуемых группах от нормальных значений не отличалась. Значение $_{ex}\alpha$ в 1-й и 3-й группах соответствовало норме, а во 2-й группе было умеренно повышено до $75,0 \pm 1,0^0$ (норма $72,3 \pm 0,6^0$; $p \leq 0,05$). Показатель $_{ex}MCF$ в 1-й и во 2-й группах статистически значимо превышал нормальный уровень на 16 и 21%. В 3-й группе величина $_{ex}MCF$ соответствовала норме. Величина $_{in}MCF$, отражающая уровень фибриногена в плазме крови, в 1-й группе превышала норму на 74%, во 2-й группе — на 123%. В 3-й группе величина $_{in}MCF$ соответствовала норме. Величина $_{in}CT$ в 1-й и 2-й группах соответствовала нормальному уровню, в 3-й группе статистически значимо превышала ее на 11%. Показатели $_{in}CFT$, а также $_{in}\alpha$ во всех группах от нормы не отличались. Размер $_{in}MCF$ в 1-й группе значительно превышал нормальный уровень на 7%. Во 2-й и 3-й группах величина $_{in}MCF$ соответствовала норме. Показатель $_{ex}ML$, свидетельствующий об активности процессов фибринолиза, в 1-й группе был на 37% ниже нормы, во 2-й группе от нормы не отличался, в 3-й — незначительно ниже нормы (на 24%).

Таким образом, в период операции до ИК при исследовании ТЭГ в 1-й и 2-й группах отмечались изменения параметров, характерные для повышения коагуляционного потенциала крови при сниженной и нормальной активности фибринолитической системы. В 3-й, контрольной группе параметры ТЭГ соответствовали нормальному уровню.

После завершения ИК и нейтрализации гепарина отмечено незначительное увеличение $_{ex}CT$ (на 18 и 14%) в 1-й и 2-й группах и статистически достоверное в 3-й группе (на 27% от уровня нормы). Величина $_{ex}CFT$ статистически значимо увеличилась в 1-й группе на 91%, во 2-й группе — на 79%, в 3-й группе — на 110%. Угол $_{ex}\alpha$ во всех группах был значимо ниже нормы: в 1-й группе на 10%, во 2-й группе на 15%, в 3-й группе на 20%. Величина $_{ex}MCF$ в 1-й и 3-й группах была значимо ниже нормы на 7%, а во 2-й группе не отличалась от нормы. Величина $_{in}MCF$ во всех группах снизилась по сравнению с 1-м этапом исследования более чем в 2 раза. Параметры $_{in}CT$ и $_{in}CFT$ во всех исследуемых группах значимо повысились как в сравнении с нормой, так и с предыдущим этапом. И наоборот, величина $_{in}\alpha$ в 1-й и 3-й группах стала значимо ниже нормы, а во 2-й группе от нормы не отличалась. Амплитуда $_{in}MCF$ во всех группах статистически значимо уменьшилась. Показатель активности фибринолиза $_{ex}ML$ после введения ингибиторов фибринолиза во всех группах уменьшился.

Параметры ТЭГ на этапах операции

Параметр	Норма	Группа обследованных	Этап исследования					
			начало операции		после ИК		конец операции	
			ср. значение	Δ%	ср. значение	Δ%	ср. значение	Δ%
$_{ex}CT$, с	71 ± 4	1-я	57 ± 2*	-20	84 ± 6	18	66 ± 5	-7
		2-я	69 ± 3	-3	81 ± 7	14	80 ± 7	13
		3-я	63 ± 5	-11	90 ± 6*	27	93 ± 6*	31
$_{ex}CFT$, с	91 ± 5	1-я	84 ± 3	-8	174 ± 18*	91	173 ± 13*	90
		2-я	89 ± 10	-2	163 ± 14*	79	161 ± 14*	77
		3-я	94 ± 4	3	191 ± 19*	110	164 ± 12*	80
$_{ex}\alpha$, °	72,3 ± 0,6	1-я	74,6 ± 0,7	3	65,4 ± 1,9*	-10	61,5 ± 2,4*	-15
		2-я	75,0 ± 1,0*	4	61,4 ± 2,2*	-15	62,0 ± 2,1*	-14
		3-я	72,5 ± 0,9	0	58,0 ± 2,1*	-20	61,0 ± 1,7*	-16
$_{ex}MCF$, мм	57 ± 1	1-я	66 ± 1*	16	53 ± 2*	-7	56 ± 2	-2
		2-я	69 ± 2*	21	59 ± 2	4	59 ± 2	4
		3-я	60 ± 2	5	53 ± 2*	-7	54 ± 2	-5
$_{ex}ML$, %	8,3 ± 0,8	1-я	5,2 ± 0,9*	-37	1,5 ± 0,5*	-82	6,0 ± 1,5	-28
		2-я	9,0 ± 2,0	8	5,0 ± 0,75*	-40	4,0 ± 0,9*	-52
		3-я	6,3 ± 1,0	-24	4,0 ± 1,9*	-52	5,0 ± 1,3*	-40
$_{fib}MCF$, мм	12,8 ± 4,3	1-я	22,3 ± 2,3*	74	9,1 ± 0,9	-29	10,6 ± 1,7	-17
		2-я	28,6 ± 4,3*	123	13,2 ± 2,1	3	13,5 ± 2,2	5
		3-я	15,4 ± 1,2	20	7,4 ± 0,7*	-42	8,4 ± 0,8*	-34
$_{in}CT$, с	157 ± 3	1-я	162 ± 20	3	203 ± 22*	29	167 ± 18	6
		2-я	167 ± 10	6	221 ± 21*	41	222 ± 20*	41
		3-я	175 ± 17*	11	207 ± 8*	32	215 ± 14*	37
$_{in}CFT$, с	79 ± 3	1-я	90 ± 7	14	210 ± 28*	166	189 ± 24*	139
		2-я	96 ± 17	22	152 ± 18*	92	159 ± 17*	101
		3-я	95 ± 10	20	180 ± 15*	204	155 ± 11*	96
$_{in}\alpha$, °	74,5 ± 0,5	1-я	75,6 ± 1,1	1	65,6 ± 2,6*	-12	66,5 ± 2,4*	-11
		2-я	77,0 ± 1,9	3	75,2 ± 1,4	1	67,0 ± 2,1*	-10
		3-я	74,0 ± 0,9	-1	62,0 ± 2,3*	-17	63,9 ± 1,8*	-14
$_{in}MCF$, мм	61 ± 1	1-я	65 ± 1*	7	52 ± 2*	-15	53 ± 1*	-13
		2-я	62 ± 4	2	54 ± 2*	-11	53 ± 2*	-13
		3-я	62 ± 2	2	52 ± 2*	-15	55 ± 2*	-10

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с параметрами здоровых людей.

Таким образом, после ИК показатели ТЭГ у больных всех групп свидетельствовали о наличии выраженной гипокоагуляции, не связанной с присутствием избытка гепарина (табл. 2). Данных о наличии гиперфибринолиза у исследованных больных не было.

В конце операции по данным ТЭГ величина $_{ex}CT$ в 1-й и 2-й группах соответствовала норме, в 3-й группе превышала норму на 31%. Показатель $_{ex}CFT$ во всех группах статистически превышал норму.

Значения $_{ex}\alpha$ во всех группах были значимо ниже нормы. Величина $_{ex}MCF$ не отличалась от нормальных значений. Показатель, характеризующий состояние фибриногена $_{fib}MCF$ только в 3-й группе, был статистически значимо ниже нормы.

Величина $_{in}CT$ в 1-й группе соответствовала норме, а во 2-й и 3-й группах статистически значимо ее превышала. Значения $_{in}CFT$ статистически значительно превышали норму во всех исследуемых группах.

Параметры $_{in}\alpha$ и $_{in}MCF$ во всех группах были значимо ниже нормальных. Сравнение результатов $_{in}T_{em}$ и $_{hep}T_{em}$ (табл. 3) показало в 3-й группе статистически незначимое сокращение времени свертывания в тесте с гепариназой ($_{hep}CT$) в сравнении с $_{in}CT$. Признаки активности фибринолиза $_{ex}ML$ отсутствовали во всех группах.

Таким образом, в конце операции состояние системы гемостаза во всех группах характеризовалось как гипокоагуляция, однако степень выраженности гипокоагуляции была наименьшей в 1-й группе, а наибольшей — в 3-й.

Следует отметить, что пациенты сравниваемых групп в значительной степени различались (табл. 4). Так, ретроспективный анализ показал, что средний возраст пациентов 2-й группы достоверно ниже по сравнению с 1-й и 3-й ($p < 0,03$ и $p < 0,003$ соответственно); во 2-й и 3-й группах достоверно больше было мужчин. По виду оперативного вмешательства всем пациентам 3-й группы была выполнена реваскуляризация миокарда, в 1-й группе основную

Таблица 2

Определение остаточного эффекта гепарина (после ИК)

Группа обследованных	Вид теста	Параметр ТЭГ			
		СТ, с	СФТ, с	α , °	МСФ
1-я	in ТЕМ	203 ± 22	210 ± 28	65,6 ± 2,6	52 ± 2
	hep ТЕМ	214 ± 48	258 ± 34	64,8 ± 3,2	45,3 ± 3,1
2-я	in ТЕМ	221 ± 21	152 ± 18	75,2 ± 1,4	54 ± 2
	hep ТЕМ	264 ± 23	174 ± 18	61,3 ± 2,2	51 ± 2
3-я	in ТЕМ	207 ± 8	180 ± 15	62,0 ± 2,0	50 ± 2
	hep ТЕМ	201 ± 16	208 ± 22	56,0 ± 2,2	52 ± 2

Таблица 3

Определение остаточного эффекта гепарина (конец операции)

Группа обследованных	Вид теста	Параметр ТЭГ			
		СТ, с	СФТ, с	α , °	МСФ
1-я	in ТЕМ	159 ± 27	189 ± 24	67,0 ± 2,0	53,0 ± 1,0
	hep ТЕМ	167 ± 18	204 ± 31	67,0 ± 3,0	53,0 ± 2,0
2-я	in ТЕМ	222 ± 20	159 ± 17	67,0 ± 2,0	53,0 ± 2,0
	hep ТЕМ	266 ± 26	169 ± 16	62,0 ± 2,0	52,0 ± 2,0
3-я	in ТЕМ	215 ± 14	155 ± 11	64,0 ± 2,0	55,0 ± 2,0
	hep ТЕМ	190 ± 7	172 ± 12	60,0 ± 2	51,0 ± 2,0

Таблица 4

Распределение больных по группам

Показатель	Группа		
	1-я (n = 21)	2-я (n = 21)	3-я (n = 21)
Демографические показатели:			
возраст (мин/макс)	60,6 ± 2,6 (23/75)	53,8 ± 2,2 (31/73)*	62,3 ± 1,9 (44/73)**
пол (М/Ж)	8/13	16/5*	19/2*
Вид оперативного вмешательства:			
АКШ-МКШ	3(14%)	3(14%)	21(100%)
ПАК	4(19%)	1(5%)	—
ПМК	6(29%)	—	—
ПМК+ПТК	5(24%)	—	—
ПАК+ПМК+ПТК	1(5%)	2(9%)	—
ПАК+ПВОА	2(9%)	5(24%)	—
ПАК+АКШ	—	5(24%)	—
ПВОА	—	5(24%)	—
Время, мин:			
анестезии	362,9 ± 72,2	410 ± 14,8*	391,4 ± 8,9
искусственного кровообращения	93,8 ± 6,3	155,1 ± 9,6*	113,8 ± 5,6***
ишемии миокарда	68,7 ± 5,5	114,0 ± 7,7*	69,3 ± 4,0**
Осложнения:			
рестернотомия	5(24%)	2(9%)	5(24%)

Примечание. Здесь и в табл. 5: * — достоверные различия по сравнению с 1-й группой; ** — достоверные различия по сравнению со 2-й группой; АКШ — аортокоронарное шунтирование; МКШ — мамарокоронарное шунтирование; ПАК — протезирование аортального клапана; ПМК — протезирование митрального клапана; ПТК — протезирование трикуспидального клапана; ПВОА — протезирование восходящего отдела аорты.

долю составляли пациенты, у которых выполнялось протезирование одного или двух клапанов сердца. У больных 2-й группы преобладали более тяжелые операции, соответственно время анестезии, ИК и ишемии миокарда у пациентов 2-й группы достоверно выше по сравнению с 1-й и 3-й группами ($p < 0,05$).

Рестернотомия по поводу продолжающегося кровотечения выполнена у 5 человек в 1-й и 3-й группах и у 2 во 2-й. Однако у 3 пациентов 1-й группы был найден источник кровотечения, а у 2 больных 2-й группы дополнительный хирургический гемостаз проводился без видимого источника кровотечения, в 3-й группе у 2 пациентов также был выявлен источник кровотечения.

Ретроспективный анализ данных историй болезни (табл. 5) также показал, что объем кровопотери во 2-й группе был достоверно выше по сравнению с 1-й группой ($p = 0,002$) и 3-й ($p = 0,00004$). Общий объем инфузионной терапии во 2-й группе был достоверно выше по сравнению с 1-й и 3-й группами ($p = 0,03$ и $p = 0,0004$ соответственно). С целью возмещения факторов свертывания в постперфузионном периоде всем больным переливалась свежезамороженная плазма (СЗП): объем перелитой СЗП в 1-й и 2-й группах достоверно не отличался, в 3-й группе был достоверно ниже по сравнению 1-й и 2-й группами ($p = 0,002$ и $p = 0,0003$ соответственно). Объем отмытых аутоэритроцитов, полученных с помощью аппарата "Cell Sever", во 2-й группе был достоверно выше по сравнению с 1-й и 3-й группами ($p = 0,004$ и $p = 0,006$ соответственно), между 1-й и 3-й группами достоверных отличий по объему перелитых аутоэритроцитов не было. С целью поддержания должного уровня гемоглобина (не менее 90 г/л) во всех группах использовали донорские эритроциты (ДЭ): в 1-й группе ДЭ переливались у 8 (38%) пациентов, во 2-й группе ДЭ у 10 (47,6%)

Таблица 5

Общий объем инфузионной терапии и объем кровопотери

Показатель	Группа		
	1-я (n = 21)	2-я (n = 21)	3-я (n = 21)
Объем кровопотери, мл	1576,2 ± 175,9	2271,4 ± 152,3*	1385,7 ± 82,9***
Общий объем инфузионной терапии, мл	3346,8 ± 197,8	3865,7 ± 192,4*	3002,8 ± 138,4**
Объем СЗП, мл	1068,6 ± 80,0	1126,2 ± 60,6	806,9 ± 32,1***
Объем аутоэритроцитов, мл	480,9 ± 59,9	733,1 ± 69,6*	521,8 ± 41,8**
Количество донорских эритроцитов:			
1	3 (14%)	7 (33,3%)	3 (14%)
2	4 (19%)	1 (4,8%)	—
3	1 (5)	2 (9,5%)	—
Всего ...	8 (38%)	10 (47,6%)	3 (14%)***
Дополнительные факторы свертывания:			
криопреципитат	—	7 (33,3%)	—
тромбоциты	1 (4,8%)	1 (4,7%)	—
Всего ...	1 (4,8%)	8 (38%)***	—
Диурез, мл	2076,2 ± 184,5	3049,0 ± 323,8*	2742,9 ± 157,8*

пациентов, в 3-й группе только у 3 (14%) понадобилось переливание ДЭ (во 2-й достоверно выше по сравнению с 3-й и 1-й группами; $p < 0,05$). С целью дополнительного медикаментозного гемостаза во 2-й группе у 7 (33%) пациентов переливали по 150 мл криопреципитата и 1 (4,8%) пациенту перелили одну дозу тромбоконцентрата; в 1-й группе только 1 (4,8%) пациенту перелили дозу тромбоконцентрата; в 3-й группе дополнительные факторы свертывания не применялись. Темп диуреза во всех группах был адекватный и общее количество мочи, выделенной за операцию в 1-й группе, достоверно ниже по сравнению со 2-й ($p = 0,006$) и 3-й ($p = 0,005$) группами, во 2-й группе общее количество мочи, выделенной за операцию, недостоверно было выше по сравнению с 3-й группой.

Во всех группах больных не отмечено каких-либо осложнений, связанных с введением антифибринолитических препаратов.

Заключение

Изложенные выше данные подтверждают, что использованные в исследовании отечественные антифибринолитики пара-аминометилбензойной и эпсилон-аминокапроновой кислоты предотвращали развитие гиперфибринолиза у больных после искусственного кровообращения также эффективно, как и препараты — ингибиторы протеиназ (гордокс). Не исключено, что использование пара-аминометилбензойной кислоты будет иметь определенное преимущество, обусловленное необходимостью введения меньшего количества активного вещества при одинаковом эффекте. Судить о преимуществах кровесберегающего эффекта того либо иного препарата в рамках настоящего исследования не представляется возможным из-за различной степени травматичности оперативных вмешательств в сравниваемых группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чарная М.А., Морозов Ю.А., Ройтман Е.В. и др. Причины повышенной кровоточивости после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2003; 5: 41—5.
2. Деметьева И.И., Сандриков В.А., Чарная М.А. и др. Использование препарата НовоСэвен (rFVIIa) в интра- и послеоперационных периодах у больных с массивными кровотечениями. Проблемы гематологии и переливания крови. 2004; 1: 31—7.
3. Морозов Ю.А., Чарная М.А., Гладышева В.Г. Нарушения гемостаза как причины повышенной кровопотери после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. Анестезиология и реаниматология. 2004; 2: 30—2.
4. Dodd R.Y. The risk of transfusion-transmitted infection. N. Engl. J. Med. 1992; 327 (6): 419—21.
5. Murphy P., Connery C., Hicks G., Blumberg N. Homologous blood transfusions as a risk factor for postoperative infection after coronary artery bypass operations. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. ...; 104 (4): 1092—9.
6. Dacey L., Munoz J., Baribeau Y. et al. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: Incidence and risk factors. Arch. Surg. 1998; 133 (4): 442—7.
7. Moulton M., Creswell L., Mackey M. et al. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996; 111 (5): 1037—46.
8. McCormack P.L. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. Drugs. 2012; 72 (5): 585—617.
9. CRASH-2 Trial Collaborators, Shakur H., Roberts I. et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. Lancet. 2010; 376 (9734): 23—32.
10. Ross J., Al-Shahi S.R. The frequency of thrombotic events among adults given antifibrinolytic drugs for spontaneous bleeding: sys-

- tematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. Curr. Drug Safety. 2012; 7 (1): 44—54.
11. Martin K., Wiesner G., Breuer T. et al. The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: a one-year follow-up of 1188 consecutive patients. Anesth. Analg. 2008; 107 (6): 1783—90.
 12. Kalavrouziotis D., Voisine P., Mohammadi S. et al. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg. 2012; 93 (1): 148—54.
 13. Karkouti K., Beattie W.S., Dattilo K.M. et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. Transfusion. 2006; 46 (3): 327—38.
 14. Fergusson D.A., Hebert P.C., Mazer C.D. et al. A comparison of aprotinin and lysin analogues in high-risk cardiac surgery. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (22): 2319—31.
 15. Ranucci M., Castelvechio S., Romitti F. et al. Living without aprotinin: the results of a 5-year blood saving program in cardiac surgery. Acta Anaesthesiol. Scand. 2009; 53 (5): 573—80.
 16. Mangano D.T., Tudor I.C., Dietzel C. et al. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. N. Engl. J. Med. 2006; 354 (4): 353—65.
 17. Dhir A. Antifibrinolytics in cardiac surgery. Ann. Card. Anaesth. 2013; 16 (2): 117—25.
 18. Meybohm P., Herrmann E., Nierhoff J., Zacharowski K. Aprotinin may increase mortality in low and intermediate risk but not in high risk cardiac surgical patients compared to tranexamic acid and ϵ -aminocaproic acid. A meta-analysis of randomised and observational trials of over 30.000 patients. PLoS One. 2013; 8 (3): e58009. Режим доступа: doi: 10.1371/journal.pone.0058009.
 19. Andreasen J.J. Pharmacologic methods to reduce postoperative bleeding in adult cardiac surgery. A mini-review. Curr. Pharm. Des. 2013; 19 (22): 3992—5.
 20. Меркулов М.Ф., Малюгина И.Б. Ингибиторы фибринолиза. Фармакология и токсикология. 1969; 3: 362—75.
 21. Синтетические ингибиторы фибринолиза / Пелькис П.С., Шевченко Л.И., Лозинский М.О. и др. Киев: Наукова думка; 1986.
 22. Viersen V.A., Greuters S., Korfage A.R. et al. Hyperfibrinolysis in out of hospital cardiac arrest is associated with markers of hypoperfusion. Resuscitation. 2012; 83 (12): 1451—5. Режим доступа: doi: 10/1016/j.resuscitation. 2012.05.008.
 23. Вышковский Г.Л., ред. Регистр лекарственных средств России (РЛС): Энциклопедия лекарств. М.; 2007; вып 16.
 24. Лекарственные препараты в России: Справочник Видаль. 12-е изд. М.: АстраФармСервис; 2006.
 25. Flähmig M., Sieg U., Vogel G. Fibrinolytic disorders in uterine blood and their modification by p-aminomethylbenzoic acid (PAM-BA). Münch. Med. Wchr. 1965; 107 (41): 2007—11.

REFERENCES

1. Charnaya M.A., Morozov Y.A., Roitman E.V. and other Causes of bleeding after cardiac operations under artificial circulation. Thorax and vascular surgery. 2003; 5: 41—5 (in Russian).
2. Dementieva I.I., Dripstones is V.A., Charnaya M.A. and other drug Use NovoSeven (rFVIIa) in intra — and postoperative periods in patients with massive hemorrhages. Problems of Hematology and blood transfusion. 2004; 1: 31—7 (in Russian).
3. Morozov Y.A., Charnaya M.A., Gladysheva V.G. Hemostasis disorders as the cause increased blood loss after cardiac operations under artificial circulation. Anesthesiology and resuscitation. 2004; 2: 30—2 (in Russian).
4. Dodd R.Y. The risk of transfusion-transmitted infection. N. Engl. J. Med. 1992; 327 (6): 419—21.
5. Murphy P., Connery C., Hicks G., Blumberg N. Homologous blood transfusions as a risk factor for postoperative infection after coronary artery bypass operations. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. ...; 104 (4): 1092—9.
6. Dacey L., Munoz J., Baribeau Y. et al. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: Incidence and risk factors. Arch. Surg. 1998; 133 (4): 442—7.
7. Moulton M., Creswell L., Mackey M. et al. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996; 111 (5): 1037—46.
8. McCormack P.L. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. Drugs. 2012; 72 (5): 585—617.
9. CRASH-2 Trial Collaborators, Shakur H., Roberts I. et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage

- (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376 (9734): 23—32.
10. Ross J., Al-Shahi S.R. The frequency of thrombotic events among adults given antifibrinolytic drugs for spontaneous bleeding: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. *Curr. Drug Safety*. 2012; 7 (1): 44—54.
 11. Martin K., Wiesner G., Breuer T. et al. The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: a one-year follow-up of 1188 consecutive patients. *Anesth. Analg.* 2008; 107 (6): 1783—90.
 12. Kalavrouziotis D., Voisine P., Mohammadi S. et al. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93 (1): 148—54.
 13. Karkouti K., Beattie W.S., Dattilo K.M. et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion*. 2006; 46 (3): 327—38.
 14. Fergusson D.A., Hebert P.C., Mazer C.D. et al. A comparison of aprotinin and lysin analogues in high-risk cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (22): 2319—31.
 15. Ranucci M., Castelvechio S., Romitti F. et al. Living without aprotinin: the results of a 5-year blood saving program in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2009; 53 (5): 573—80.
 16. Mangano D.T., Tudor I.C., Dietzel C. et al. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (4): 353—65.
 17. Dhir A. Antifibrinolytics in cardiac surgery. *Ann. Card. Anaesth.* 2013; 16 (2): 117—25.
 18. Meybohm P., Herrmann E., Nierhoff J., Zacharowski K. Aprotinin may increase mortality in low and intermediate risk but not in high risk cardiac surgical patients compared to tranexamic acid and ε-aminocaproic acid. A meta-analysis of randomised and observational trials of over 30.000 patients. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e58009. Режим доступа: doi: 10.1371/journal.pone.0058009.
 19. Andreassen J.J. Pharmacologic methods to reduce postoperative bleeding in adult cardiac surgery. A mini-review. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19 (22): 3992—5.
 20. Меркулов М.Ф., Малюгина И.Б. Ингибиторы фибринолиза. Фармакология и токсикология. 1969; 3: 362—75.
 21. Pelkis P.S., Shevchenko L.I., Lozinsky M.O. and other Synthetic inhibitors of fibrinolysis. Kiev: Naukova Dumka. 1986 (in Russian).
 22. Viersen V.A., Greuters S., Korfage A.R. et al. Hyperfibrinolysis in out of hospital cardiac arrest is associated with markers of hypoperfusion. *Resuscitation*. 2012; 83 (12): 1451—5. Режим доступа: doi: 10/1016/j.resuscitation. 2012.05.008.
 23. Drugs in Russia: on the main page. Ed. XII processed. retrieved. and extra. M.: AstraPharmService. 2006; 1632 (in Russian).
 24. Flähmig M., Sieg U., Vogel G. Fibrinolytic disorders in uterine blood and their modification by p-aminomethylbenzoic acid (PAM-BA). *Munchener Medizinische Wochenschrift*. 1965; 107 (41): 2007—11 (in Russian).

Поступила 20.09.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.151.514-08:616.13-089.819.1

М.В. Бычинин, Г.М. Галстян, Е.М. Шулутко, С.М. Куликов

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 125167 Москва

Цель работы — изучить осложнения катетеризации артерий и факторы риска их развития у больных с тромбоцитопенией и коагулопатией.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 562 катетеризации артерий (481 бедренная артерия и 81 лучевая) у больных с заболеваниями системы крови.

Результаты. В 93% случаев показаниями для катетеризации артерий были септический шок и острое легочное повреждение. У 410 (73%) больных перед катетеризацией артерий выявлялась тромбоцитопения 10^9 — $150 \cdot 10^9$ /л (медиана $46 \cdot 10^9$ /л). Уровень тромбоцитов менее $30 \cdot 10^9$ /л был у 25% больных. У 298 (53%) больных АЧТВ было более 40 с (колебания 41—60 с, медиана 51 с). У 317 (56%) больных выявлено снижение уровня протромбина по Квику < 70% (колебания 18—69%, медиана 44%; норма 70—120%). В 177 (32%) случаях перед катетеризацией отмечалось сочетание тромбоцитопении с нарушениями коагуляционного гемостаза. У 118 (21%) из 562 больных перед катетеризацией проводилась коррекция выявленных нарушений.

Геморрагические осложнения после катетеризации артерий развились у 93 (16,5%) больных: кровоточивость из места пункции (у 48), гематомы, объем которых не превышал 50 мл, — у 42, массивная гематома мягких тканей бедра — у 3. Факторами риска геморрагических осложнений были тромбоцитопения < $30 \cdot 10^9$ /л (отношение шансов 1,8; 95% доверительный интервал 1,04—3,12) и количество попыток пункции артерии более 1 (отношение шансов 2,83; 95% доверительный интервал 1,68—4,77). Применение ультразвукового контроля достоверно повысило эффективность катетеризации артерий с первой попытки с 62 до 88%.

Заключение. Катетеризация артерий может выполняться у больных с нарушениями системы гемостаза. При катетеризации артерий уровень тромбоцитов < $30 \cdot 10^9$ /л является показанием для трансфузии концентрата тромбоцитов. Для уменьшения геморрагических осложнений, а также для повышения эффективности катетеризации артерий необходимо ограничить количество попыток пункции артерии до 2 и выполнять процедуру под ультразвуковым контролем.

Ключевые слова: катетеризация артерий; тромбоцитопения; коагулопатия; геморрагические осложнения.

PULMONARY ARTERY CATHETERIZATION IN PATIENTS WITH BLOOD DISEASES

Bychinin M.V., Galstyan G.M., Shulutko E.M., Kulikov S.M.

Scientific Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

Purpose of the study: To analyze complications of the pulmonary artery catheterization in patients with blood diseases. Materials and methods: 93 cases of pulmonary artery catheterization in patients with blood diseases were included in the retrospective study. Results: Indications for pulmonary artery catheterization were septic shock (78.5%) and acute respiratory failure (21.5%). In 317 cases (33.3%) pulmonary artery catheterization was performed in conditions of agranulocytosis and in 81 cases (87%) in conditions of thrombocytopenia (platelets median 43×10^9 per liter, minimal