

ное снижение антиоксидантных свойств крови делает целесообразным дополнение традиционных методов терапии препаратами антиоксидантного действия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Генинг Т. П.* Система «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» в норме и патологии (монография). – УлГУ, 2008. – 236 с.
2. *Дикова О. В., Ласеев Д. И.* Совершенствование терапии больных экземой на основании изучения процессов свободнорадикального окисления липидов, синдрома эндогенной интоксикации и антиоксидантной защиты // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 4 (26). – С. 89–91.
3. *Исаков С. А. и др.* Клинико-лабораторная диагностика перекисного окисления липидов и структурно-функционального состояния биомембран у больных хроническими дерматозами // В кн.: Материалы конференции. – 2004. – С. 7–8.
4. *Исаков С. А., Амосова И. В., Белотелова Л. К. и др.* Активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы у больных атопическим дерматитом и хронической экземой как показатель свободного статуса крови // Вестн. дерматол. и венерол. – 2005. – № 4. – С. 23–24.
5. *Камышников В. С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2-х т. – Минск: Беларусь, 2000. – 425 с.

6. *Ласеев Д. И.* Иммунные нарушения у больных экземой на фоне различных методов лечения // Межрегиональная конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии, иммунологии, педиатрии и косметологии». – Ижевск, 2011. – С. 47–48.

7. *Нестеров А. С.* Система перекисного окисления липидов эритроцитов при хронических дерматозах // Российский журнал кожных и венерических болезней. – М., 2007. – № 3. – С. 37–39.

8. *Павлова О. В.* Экзема: Этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение: Учебное пособие. – М.: Книжный дом «Либроком», 2010. – 64 с.

9. *Паращук Б. М., Капюжная Л. Д.* Состояние перекисного окисления липидов у больных микробной экземой // Дерматология и венерология. – 2009. – № 1 (43). – С. 38–41.

10. *Потекаев Н. С.* Экзема: аспекты истории и современные представления // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 4. – С. 102–107.

11. *Самцов А. В., Барбинов В. В.* Дерматовенерология: Учебник для медицинских вузов. – СПб: Спецлит, 2008. – 352 с.

12. *Ushyama M., Michara M.* Determination of malonaldehyde precursor in tissues // Anal. biochem. – 1998. – V. 86 (1). – P. 271–278.

Поступила 31.09.2012

**О. В. ПЕТРОВА, А. П. МОТРЕВА, Ю. Б. МАРТЬЯНОВА,  
А. В. КАДЫКОВА, Д. Г. ТАРАСОВ**

## АКТИВНОСТЬ АНТИТРОМБИНА III У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ КЛАПАННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

*Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения и социального  
развития Российской Федерации (г. Астрахань),  
Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, 4,  
тел. 8 (8512) 311138. E-mail: students\_asma@mail.ru*

Изучена активность антитромбина III (АТ III) в крови больных, оперированных по поводу клапанных пороков сердца. Показано, что активность АТ III в 1-е сутки после оперативного вмешательства снижается в результате гемодилюции и потребления АТ III гепарином. Низкая активность АТ III в крови при поступлении свидетельствует о приобретенном дефиците АТ III.

*Ключевые слова:* сердечно-сосудистая хирургия, система гемостаза, антитромбин III.

**O. V. PETROVA, A. P. MOTREVA, U. B. MARTYANOVA, A. V. KADYKOVA, D. G. TARASOV**

### ANTITROMBIN III ACTIVITY AT PATIENTS OF THE OPERATED CONCERNING VALVING DEFECTS HEART

*Federal state budgetary establishment  
«Federal centre cardiovascular surgery» (Astrakhan),  
Russia, 414011, Astrakhan, street Pokrovsk grove, 4, tel. 8 (8512) 311138. E-mail: students\_asma@mail.ru*

Activity antitrombin III (AT III) in blood of patients operated concerning valving defects heart is studied. It is shown that activity of AT III in the 1st days after operative intervention decreases as a result of hemodilution and AT III consumption at artificial blood circulation. Low activity of AT III in blood at receipt testifies to the acquired deficiency of AT III.

*Key words:* cardiovascular surgery, hemostasis system, antitrombin III.

Тромбофилия является опасным осложнением после кардиохирургических операций. Причинами тромбоэмболических осложнений могут быть нарушения в различных звеньях системы свертывания

крови, в том числе в системе естественных антикоагулянтов. К естественным антикоагулянтам относятся антитромбин III (АТ III), протеин С и S [1, 2, 3, 5].

АТ III – гликопротеид, синтезируется в печени и эндотелии сосудов, оказывает ингибирующее действие на тромбин и факторы свертывающей системы крови (Ха, IXa, XIa, XIIa). В присутствии гепарина ингибирующее действие АТ III усиливается в десятки тысяч раз. Гепарин является коферментом АТ III, взаимодействуя с активным центром АТ III, вызывает конформационные изменения в нем и способствует образованию комплекса «тромбин – антитромбин».

Активность АТ III в плазме крови у здорового человека находится в диапазоне от 80% до 120%. Дефицит АТ III увеличивает вероятность развития тромбоза. Он может быть наследственным или приобретенным. Недостаток АТ III часто появляется при заболеваниях печени, ДВС-синдроме, сепсисе, тромбоэмболии легочной артерии, нефротическом синдроме, инсульте, тромбозе глубоких вен [1, 2, 3, 7, 8, 9].

Поскольку АТ III является основным естественным ингибитором системы гемостаза и его дефицит приводит к развитию тромбозов, изучение активности данного белка до и после кардиохирургических операций имеет важное значение для предотвращения развития тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде.

Цель исследования – изучить активность АТ III в крови при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения.

### Материалы и методы

Изучены данные 53 пациентов (33 женщины и 20 мужчин) с клапанными пороками сердца (ревматической этиологии), госпитализированных для оперативного лечения в клинику. Средний возраст пациентов составил  $51,08 \pm 1,09$  года.

### Динамика активности АТ III (%) в плазме крови больных 1-й и 2-й групп

Исследуемые группы	n	Этапы исследования		
		При поступлении	1-е сутки после оперативного вмешательства	3-и сутки после оперативного вмешательства
1-я группа	48	$97,26 \pm 1,47$	$79,45 \pm 2,43^*$	$87,5 \pm 1,85^{**}$
2-я группа	5	$63,61 \pm 3,76^{***}$	$54,14 \pm 3,36^{***}$	$64,85 \pm 2,87^{***}$

**Примечание:** \* –  $p < 0,001$  – достоверность различий по сравнению с исходными данными (t-критерий Стьюдента); \*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различий между 3-ми и 1-ми сутками у пациентов 1-й группы (t-критерий Стьюдента); \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различий между 1-й и 2-й группами (U-критерий Манна-Уитни).

Всем пациентам проводили операции клапанной коррекции в условиях искусственного кровообращения (ИК) и нормотермии. Для создания гипокоагуляции больным перед ИК вводили гепарин из расчета 3,0–4,0 мг/кг массы тела. Контроль адекватности гепаринизации проводили по времени активированного свертывания крови (ВАС), поддерживая его значения во время ИК в диапазоне 480–600 сек. Нейтрализацию гепарина осуществляли 1%-ным раствором протамина-сульфата из соотношения «гепарин: протамин 1:1,5». ИК проводили применением экстракорпоральных контуров фирмы «Medtronic» (США) с оксигенатором «Quadrox» («Maquet», США). Среднее время искусственного кровообращения составило  $117,98 \pm 4,5$  мин, среднее время пережатия аорты –  $81,11 \pm 3,64$  мин, длительность операции составила  $174 \pm 21,5$  мин.

Активность АТ III (референтный предел 80–120%) в плазме крови изучали при поступлении, на 1-е и 3-и сутки после оперативного вмешательства на автоматическом коагулометре «Sta Compact» с использованием стандартных наборов («Stago», Франция) в соответствии с рекомендациями производителя.

Все данные, полученные в ходе исследования, обработали методами параметрической статистики с помощью программы «Microsoft Excel» с опцией «Анализ данных». Вычисляли среднеарифметические значения (M), среднеквадратичное отклонение (δ), степень частоты признаков (p) и ошибки средних (m). Статистическую значимость различий определяли по t-критерию Стьюдента при параметрическом распределении данных и по W-критерию Уилкоксона при непараметрическом распределении данных. Для оценки различий между группами использовали непараметрический критерий по U-критерию Манна-Уитни. Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% ( $p < 0,05$ ) [6].

### Результаты исследования

В зависимости от активности АТ III в крови при поступлении пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 48 пациентов, у которых активность АТ III находилась в референтных пределах (80–120%); 2-я группа – 5 пациентов, у которых активность АТ III была ниже 80%. Результаты определения активности АТ III в плазме крови больных 1-й и 2-й групп на всех этапах исследования представлены в таблице.

У пациентов 1-й группы активность АТ III в плазме при поступлении варьировала от 81,6% до 119,14% и в среднем составила  $97,26 \pm 1,47\%$ . В 1-е сутки после хирургического вмешательства у пациентов 1-й группы наблюдается достоверное снижение активности АТ III –

в 1,22 раза по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,001$ ). На 3-и сутки послеоперационного периода отмечается достоверное увеличение активности АТ III – в 1,10 раза по сравнению с 1-ми сутками ( $p < 0,01$ ). Пациентам 1-й группы для поддержания адекватного уровня гипокоагуляции во время оперативного вмешательства не требовалось дополнительного введения гепарина. По окончании операции, после введения протамина сульфата, отмечалась адекватная нейтрализация гепарина, которая характеризовалась нормализацией лабораторных показателей (ВАС, АЧТВ, данных тромбозластограммы). Объем кровопотерь по дренажам в первый час после оперативного вмешательства составил 7–100 мл/час и носил серозно-геморрагический характер, через 5–6 часов – 50–100 мл/час, через 8–9 часов – 25–50 мл/час, через 11–12 часов –

0–25 мл/час, через 15–17 часов дренажи были удалены. В 1-й группе ранний послеоперационный период протекал без особенностей (отсутствовали данные о тромбоэмболических осложнениях).

У пациентов 2-й группы активность АТ III в плазме при поступлении варьировала от 58,5% до 72,1% и в среднем составила  $63,61 \pm 3,66\%$ . В 1-е сутки после хирургического вмешательства наблюдается снижение активности АТ III в крови в 1,17 раза по сравнению с исходными значениями ( $p=0,062$ ). На 3-и сутки послеоперационного периода отмечается увеличение активности АТ III в крови в 1,19 раза по сравнению с 1-ми сутками ( $p=0,062$ ). Для создания гипокоагуляции перед искусственным кровообращением пациентам 2-й группы, также как и пациентам 1-й группы, вводили гепарин из расчета 3,0–4,0 мг/кг массы тела. После введения гепарина значение ВАС 300–350 секунд, что указывало на недостаточную гипокоагуляцию и потребовало дополнительного введения гепарина. По окончании операции, после нейтрализации гепарина протамин-сульфатом, значение ВАС 150–180 секунд, что указывало на неадекватную нейтрализацию гепарина. В 1-й час после оперативного вмешательства у пациентов 2-й группы отмечалась высокая кровопотеря, темп отделяемого по дренажам составил в среднем 175 мл/час и носил геморрагический характер. Для нейтрализации гепарина в первые часы после оперативного вмешательства был введен протамин-сульфат, для коррекции гемостаза – свежемороженая донорская плазма. После проведенной терапии объемом отделяемого по дренажам сократился и носил серозно-геморрагический характер, через 5–6 часов – 100 мл/час, через 8–9 часов – 50–75 мл/час, через 11–12 часов – 25–50 мл/час, через 15–17 – 0–25 мл/час, через 20 часов дренажи были удалены. На фоне высокой кровопотери в послеоперационном периоде у пациентов 2-й группы данных о тромбоэмболических осложнениях не выявлено.

При сравнении активности АТ III между исследуемыми группами выявлена достоверно высокая его активность на всех этапах исследования у 1-й группы пациентов (таблица).

### Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что снижение активности АТ III в 1-е сутки после коррекции патологии клапанов в условиях искусственного кровообращения обусловлено гемодилуцией и потреблением АТ III гепарином [4, 5, 10, 11]. Увеличение активности АТ III на 3-и сутки после оперативного вмешательства может быть связано с восстановлением объема циркулирующей крови и нейтрализацией гепарина. Низкая активность АТ III при поступлении свидетельствует о приобретенном дефиците АТ III [2, 3, 5], причиной которого является нарушение белково-синтетической функции печени на фоне длительно существующей сердечной недостаточности.

В нашем исследовании у пациентов с низкой активностью АТ III в послеоперационном периоде мы не выявили данных о тромбоэмболических осложнениях. Развившееся кровотечение у пациентов 2-й группы в раннем послеоперационном периоде, возможно, связано с воздействием гепарина на факторы свертыва-

ющей системы крови. Известно, что гепарин относится к антикоагулянтам прямого действия, непосредственно влияющим на факторы свертывания, находящиеся в крови (XII, XI, X, IX, VII и II), и тромбин [1, 2, 3, 4, 5]. Введение протамин-сульфата и свежемороженой донорской плазмы привело к нейтрализации гепарина и нормализации показателей гемостаза, прекращению кровотечения.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что пациентам, подготовленным к кардиохирургическим операциям (коррекция пороков сердца), в условиях искусственного кровообращения необходимо на дооперационном этапе определять активность АТ III для выявления и отбора пациентов с дефицитом АТ III и риском развития тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде. Возможно, что снижение активности АТ III в плазме крови кардиохирургических больных до 54% достаточно для поддержания физиологического состояния системы естественных антикоагулянтов, но требует дальнейшего изучения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилова Т. В. Гемастазиология в клинической практике (пособие для врачей) // СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – СПб, 2005. – 92 с.
2. Долгов В. В., Свиринов П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – М. – Тверь: ООО «Издательство» Триада, 2005. – 227 с.
3. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики // Формат. – СПб, 2006. – 208 с.
4. Морозов Ю. А., Чарная М. А., Гончарова А. В., Гладышева В. Г. 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.
5. Чарная М. А., Морозов Ю. А., Гладышева В. Г. и соавт. Изменения системы гемостаза при операциях на аорте в условиях искусственного кровообращения // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – № 4. – С. 27–33.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
7. Akai Y., Shiga S., Tohyama K. et al. Effect of heparin cofactor II on the antithrombin III activities measured by thrombin methods or factor Xa methods—fundamental studies and clinical studies using the plasma of pregnant women // Rinsho byori. – 2000. – Vol. 48 (9). – P. 867–871.
8. Beeck H., Nagel D., Pindur G. et al. Measurement of antithrombin activity by thrombin-based and by factor Xa-based chromogenic substrate assays // Blood. coagul. fibrinolysis. – 2000. – Vol. 11 (2). – P. 127–135.
9. Langley P. G., Keays R., Hughes R. D. et al. Antithrombin III supplementation reduces heparin requirement and platelet loss during hemodialysis of patients with fulminate hepatic failure // Hepatology. – 1991. – Vol. 14. – P. 251–256.
10. Dietrich W., Braun S., Spannagl M., Richter J. A. Low preoperative antithrombin activity causes insufficient heparin in adult but not in infant cardiac surgery. // Anesth. analg. – 2001. – Vol. 92 (1). – P. 66–71.
11. Lemmer J. H., Whitaker C. L., Mark L. J. et al. Antithrombin III concentrate to treat heparin resistance in patients undergoing cardiac surgery // J. thorac. cardiovasc. surg. – 2002. – Vol. 123. – P. 213–217.

Поступила 19.09.2012