

ДЕФИЦИТ АНТИТРОМБИНА III КАК ПРИЧИНА ГЕПАРИН-РЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ВО ВРЕМЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Ю.А. Морозов, М.А. Чарная, В.Г. Гладышева

ГУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН», Москва

Проанализировано влияние приобретенного дефицита антитромбина III (АТ III) на развитие гепарин-резистентности во время операций в условиях искусственного кровообращения (ИК). Показано, что во время ИК снижение активности АТ III ниже 60% ассоциируется с многократным введением дополнительных доз гепарина. Добавление в контур аппарата ИК свежезамороженной плазмы (СЗП) способствует восстановлению гепарин-кофакторной активности АТ III и поддержанию адекватной антикоагуляции без избыточного введения гепарина.

Адекватная антикоагуляция во время операций в условиях ИК уменьшает генерацию тромбина, которая является центральным звеном, вызывающим нарушения свертывающей системы крови при кардиохирургических вмешательствах [6, 7, 16]. При операциях на сердце в условиях ИК в качестве антикоагулянта используют гепарин, причем необходимо применять его высокие концентрации (2,0–4,0 МЕ/мл). На ранних этапах развития кардиохирургии дозы гепарина рассчитывались с использованием формул [4]. Недостатком этого метода является то, что рассчитываемые дозы не учитывали индивидуальную чувствительность больного к препарату. При этом ответ пациента на гепарин варьировал более чем на 22% из-за резистентности или повышенной чувствительности к препарату [8]. Число пациентов с гепарин-резистентностью все время растет, и это resultsруется в потребности более высоких, чем обычно, дозах гепарина или другом методе антикоагулянтной терапии [14, 15].

Фармакокинетика гепарина гетерогенна, зависит от уровня эндогенных кофакторов и особенно чувствительна к активности и уровню АТ III. Таким образом, врожденный или приобретенный дефицит АТ III рассматривается как одна из возможных причин развития резистентности к гепарину I [9]. Гепарин-резистентность может быть обусловлена также тромбоцитозом и септицемией [12], избыточной массой тела [17], сопутствующим применением ряда медикаментов, например внутривенным введением нитроглицерина [5, 10], наличием острого коронарного синдрома.

Цель работы – изучить влияние приобретенного дефицита АТ III на развитие гепарин-резистентности во время операций в условиях ИК и способы ее коррекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 52 кардиохирургических больных, которые были разделены на группы: группа 1 – 18 человек, которым не потребовалось дополнительное введение гепарина в период перфузии; группа 2 – 19 больных с дополнительным введением гепарина; группа 3 – 15 человек, которым наряду с дополнительной инфузией гепарина в аппарат ИК добавляли СЗП от 100 до 300 мл. Группы достоверно не отличались между собой по продолжительности и температурному режиму ИК. Все больные интраоперационно получали 2 млн ЕИК аprotинина («Байер», Германия) в виде пролонгированной инфузии [1].

Контроль за адекватностью гепаринизации осуществляли по времени активированного свертывания (ВАС, с) крови [4], поддерживая этот показатель не ниже 600 с [1]. Активность АТ III определяли по методике U. Abildgaard до начала операции, во время ИК, в конце, через 6 ч и на первые сутки после операции [2]. Сорбирование гепарина в пробах крови, взятых во время ИК, осуществляли с применением Гепасорба-2 («Технология Стандарт», Россия).

Данные исследований представлены как (медиана; σ). Обработка результатов выполнена методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходная активность АТ III в группе 1 была недостоверно выше, чем в группах 2 и 3 ($77,0 \pm 4,2$; $68,2 \pm 4,0$; $69,3 \pm 3,8\%$ соответственно). В течение первых 30 минут ИК в группах 2 и 3 регистрировалось укорочение ВАС. При этом активность АТ III в группе 2 составляла $53,8 \pm 3,9\%$, в группе 3 – $54,5 \pm 3,1\%$, в то время как в группе 1 она была на уровне $64,1 \pm 4,0\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с исходом для всех групп). Дополнительное введение гепарина в средней дозе $0,48 \pm 0,12$ мг/кг массы тела пациентам групп 2 и 3 не привело к достижению необходимого значения ВАС. В связи с этим больным группы 2 потребовалось неоднократное добавление гепарина (суммарная средняя доза $0,92 \pm 0,12$ мг/кг массы тела). В группе 3 после инфузии СЗП отмечалось удлинение ВАС до расчетных значений. Вместе с тем в группе 3 регистрировалось и увеличение активности АТ III до $64,5 \pm 3,7\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с предыдущим этапом), тогда как в группе 2 она оставалась сниженной.

По нашим данным, у 53% больных группы 2 после операции активность АТ III была значительно снижена ($39,9 \pm 1,9\%$) по сравнению с пациентами групп 1 и 3 ($68,4 \pm 3,2$ и $65,8 \pm 2,3\%$ для групп 1 и 3 соответственно; $p < 0,05$). Учитывая, что степень гемодилюции во время ИК у всех больных была одинаковой, такое снижение активности АТ III могло быть обусловлено увеличением потребления АТ III и активации липопротеидлипазы [3].

По мнению W. Dietrich и его коллег, сниженная дооперационная активность АТ III – основная причина гепарин-резистентности у взрослых кардиохирургических пациентов, тогда как у детей в возрасте до 1 года низкая активность АТ III не влияет на чувствительность к гепарину [9]. У больных с гепарин-резистентностью активация гемостаза во время ИК является результатом стимуляции тканевого фактора даже при использовании высоких концентраций НФГ. По мнению ряда авторов, тактика антикоагуляции во время ИК при использовании нефракционированного гепарина должна сочетаться или с введением экзогенного АТ III [11], или применением ингибиторов тромбина или ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa короткого действия [14].

Проведенные нами исследования позволили констатировать, что приобретенный дефицит АТ III становится причиной гепарин-резистентности во время операций в условиях ИК. Мы

считаем, что в протокол предоперационного обследования больных с распространенным атеросклерозом, находящихся на гепаринотерапии, необходимо включать определение активности АТ III. У пациентов с гепарин-резистентностью добавление в аппарат ИК свежезамороженной плазмы способствует восстановлению гепаринкофакторной активности АТ III и поддержанию адекватной антикоагуляции без дополнительного введения гепарина. Своевременная диагностика приобретенного дефицита АТ III позволяет избежать передозировок гепарина во время ИК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. Применение трасилола в кардиохирургии: Методические рекомендации. М.: Медиа Сфера, 2003. 32 с.
2. Клиническая лабораторная аналитика. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории / Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Лабпресс, 2000. Т. III. С. 316–345.
3. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура, 1999. С. 60–70.
4. Савина М.Э. Активированное время свертывания в оценке адекватности гепаринизации и нейтрализации гепарина при операциях с искусственным кровообращением: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1986.
5. Brack M.J., More R.S., Hubner P.J., Gershck A.H. // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 1993. V. 4. P. 183–186.
6. Despotis G.J., Joist J.H., Hogue C.W. Jr. et al. // *Thromb. Haemost.* 1996. V. 76 (6). P. 902–908.
7. Despotis G.J., Joist J.H. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anest.* 1999. V. 13. (4 Suppl 1). P. 18–29.
8. Despotis G.J., Summerfield A.L., Joist J.H. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994. V. 1080. P. 1076–1084.
9. Dietrich W., Braun S., Spannagl M., Richter J.A. // *Anesth. Analg.* 2001. V. 92 (1). P. 66–71.
10. Habbab M.A., Haft J.I. // *Arch. Intern. Med.* 1987. V. 147. P. 857–860.
11. Harkay F., Martin P., Rajah S.M. et al. // *Ann. Thorac. Surg.* 1992. V. 53. P. 822–826.
12. Heller E.L., Paul L. // *J. Extra Corpor. Technol.* 2001. V. 33 (4). P. 245–248.
13. Koza M.J., Messmore H.L., Wallaock M.E. et al. // *Thromb. Res.* 1993. V. 70. P. 67–72/
14. Lemmer J.H., Whitaker C.L. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002. V. 123. P. 213–217.
15. Nicholson S.C., Keeling D.M., Sinclair M.E. et al. // *Br. J. Anaesth.* 2001. V. 87. P. 844–847.
16. Paparella D., Brister S.J. et al. // *Intensive Care Med.* 2004. V. 30 (10). P. 1873–1881.
17. Schiele F., Vuilleminot A., Kramarz P. et al. // *Am. J. Hematol.* 1995. V. 50. P. 20–25.