

ИЗМЕНЕНИЯ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

И.Л. Файль**, В.Т. Долгих*, Н.А. Морова*, Н.В. Киреева**, Д.Е.Смирнов**, С.В.Ковалева**

* Омская государственная медицинская академия

** ГУЗОО «Областная клиническая больница», Омск

Изучена динамика параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза 25 больных, перенесших операцию коронарного шунтирования (КШ) венозными и артериальными кондуитами, и 18 здоровых лиц того же возраста. До и через 14 суток после операции изучалась интенсивность агрегации тромбоцитов, спонтанной и индуцированной АДФ, адреналином, коллагеном и ристомисином, а также уровень фактора Виллебранда. Установлено, что у больных ИБС в 24% случаев выявляется аспиринорезистентность, в 48% случаев – снижение антиагрегационного ответа. В послеоперационном периоде повышается уровень фактора Виллебранда, число аспиринорезистентных лиц уменьшается в 2 раза, лиц со сниженным антиагрегационным ответом – в 1,5 раза, что следует учитывать при назначении антитромбоцитарных средств с целью своевременного предупреждения тромботических осложнений.

Одной из актуальных проблем коронарной хирургии в настоящее время является профилактика коронарного рестеноза. В течение первого года послеоперационного периода основную роль в механизме коронарной окклюзии играет тромбообразование. Активация тромбоцитов – ключевой компонент патогенеза острых коронарных синдромов, во многом определяющий выраженность нарушений коронарного кровотока (пристеночный либо окклюзирующий тромб) и перфузии миокарда (эмболизация мелкими фрагментами тромбоцита дистального коронарного русла) [5]. Рецидивы стенокардии и прогрессивное ухудшение качества жизни оперированных происходят на фоне нарастающего с годами процесса окклюзирования шунтов и коронарных артерий. Количество больных с инфарктом миокарда и возвратной стенокардией в течение первого послеоперационного года достигает 53%, поэтому поиск путей «продления жизни шунта» не утрачивает своей актуальности [7, 8].

Пациенты после КШ традиционно получают ацетилсалициловую кислоту (АСК), имеющую оптимальное соотношение «пользы и стоимости» лечения, а ее эффективность доказана многочисленными исследованиями. Вместе с тем сегодня уже нельзя не замечать целого ряда проблем, связанных с применением аспирина в повседневной практике. Количество лиц, резистентных к аспирину колеблется от 5 до 40% [5], при этом их число наиболее велико среди больных с обострениями ИБС, развившимися на фоне постоянного приема аспирина. Очевидно, что среди перенесших операции на коронарных сосудах могут встречаться лица, устойчивые к АСК, которые, осуществляя профилактику тром-

боза шунта путем приема этого препарата, находятся в неблагоприятных условиях в плане прогноза. Решение проблемы диагностики и профилактики тромбоза шунтов после КШ определяет необходимость мониторингирования гемостазиологических параметров по достигаемому антитромботическому эффекту и контроль за системой гемостаза, а также выявления больных с аспиринорезистентностью. Цель работы – изучить динамику параметров тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов, перенесших операции АКШ, и оценить достаточность антиагрегантной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 25 больных ИБС, госпитализированных в Омский кардиохирургический центр. Все пациенты – мужчины в возрасте от 43 до 68 лет (средний возраст 55 лет). Пациентов с нестабильной стенокардией, а также больных, перенесших инфаркт миокарда на протяжении последних 4 месяцев, в исследование не включали. Всем пациентам проведена операция КШ венозными и артериальными кондуитами. Параметры системы гемостаза исследовали до операции и через 14 дней после операции. К моменту повторного исследования пациентам были отменены антикоагулянты, все больные получали только аспирин по 125 мг/сут. Контрольную группу составили 18 здоровых мужчин (средний возраст 53 года), не принимавших медикаменты.

Определяли следующие показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: интенсивность агрегации тромбоцитов, спонтанной и ин-

дуцированной АДФ, адреналином, коллагеном и ристомиином; уровень фактора Виллебранда. Исследования проводили на лазерном агрегометре («Biola», Россия) наборами фирмы «Технология-стандарт» (Барнаул). В качестве объекта исследования использовалась обогащенная и бедная тромбоцитами плазма.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Функциональную активность тромбоцитов больных ИБС, леченных АСК, оценивали по изменению их спонтанной и индуцированной агрегационной активности (табл.). Оказалось, что у них до операции КШ было статистически значимым повышение на 22% спонтанной агрегации тромбоцитов по сравнению с контролем, что служит важным показателем тромбогенного эндотелиоза. При повышении функциональной активности тромбоцитов образуются множественные тромбоцитарные агрегаты, приводящие к нарушению микроциркуляции и ухудшению кровоснабжения миокарда.

Уровень фактора Виллебранда имел тенденцию к повышению у больных ИБС, а различия индуцированной агрегации тромбоцитов с коллагеном и ристомиином не отличались от контроля, однако среди пациентов выявлялся большой разброс параметров в виде гипо-, нормо- и гиперагрегации. Так, до операции у больных отмечалась гиперагрегация: спонтанная – у 29,2% пациентов, индуцированная коллагеном – у 25% пациентов и ристомиином – у 50% пациентов. В 48% случаях регистрировалась вторая волна агрегации, что свидетельствовало об отсутствии антиагрегантного эффекта АСК (рис. 1, а).

Антиагрегантное влияние аспирина у больных до операции КШ проявлялось статистичес-

ки достоверным снижением индуцированной агрегации тромбоцитов с адреналином (на 35%) и АДФ во всех разведениях (5,0 мкг/мл – на 12,8%, 1,25 мкг/мл – на 12,6%). Стабильное отсутствие второй фазы агрегации выявлялось у 13 (52%) больных, при тех же условиях постановки агрегационного теста (АДФ 1,25 мкг/мл), при которых тромбоциты здоровых лиц реагировали необратимым склеиванием и развитием двухфазной агрегации. У 4 (16,7%) больных имелись признаки дезагрегации без нарушения реакции высвобождения тромбоцитов. Агрегация с АДФ 5 мкг/мл сопровождалась отсутствием второй фазы агрегации у 2 (8,3%) больных, признаки дезагрегации без нарушения реакции высвобождения тромбоцитов – у 4 (16,7%) больных.

Среди больных выявлено 7 лиц (24,2%) с аспиринорезистентностью. За аспиринорезистентность в данном случае принималось значение адреналин-агрегации выше 33%; принцип определения рекомендуется З.С. Баркаганом и А.П. Момотом [1]. Антиагрегантный эффект аспирина считается достигнутым при снижении параметров агрегации с адреналином до пределов 2/3–1/3 от нижних показателей контроля (нормы). В нашем случае для достижения антиагрегантного эффекта адреналин-агрегация должна быть не выше 33% (нормальные значения 50–70%). По мнению других авторов, в качестве маркеров резистентности к аспирину могут рассматриваться исходно повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов, ассоциированная с повышением фактора Виллебранда [4].

Согласно схеме терапии после КШ всем больным с первых суток назначался аспирин в дозе 125 мг/сут. Однако, несмотря на однотипную антиагрегантную терапию, тромбоциты сохраняли вариабельность ответа. Антиагрегант-

Показатели агрегации тромбоцитов больных ИБС на фоне лечения аспирином

Показатели	До КШ	14-е сут. после КШ	Контроль
Агрегация			
спонтанная (R max), отн. ед.	1,23±0,21***	1,38±0,41***	1,01±0,07
АДФ-индуцированная (5 мкг/мл), LTmax	47,7±14,7***	45,7±14,6***	60,5±5,9
АДФ-индуцированная (1,25 мкг/мл), LTmax	19,9±12,8***	20,1±14,1***	32,5±4,8
адреналин-индуцированная (5 мкг/мл), LTmax	27,6±17,4***	22,1±9,8***	61,8±6,0
коллаген-индуцированная (20 мкг/мл), LTmax	74,0±12,3	62,7±20,5*^	72,0±4,7
ристомиин-индуцированная (12 мкг/мл), LTmax	70,8±20,1	68,3±25,7	69,5±6,2
Фактор Виллебранда, %	89,9±21,0	112,0±23,4*** ^^^	86,2±17,0

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ достоверные различия с контролем; ^ $p < 0,05$; ^^ $p < 0,001$ достоверные различия между параметрами до и после КШ

тное влияние аспирина у больных после операции КШ проявлялось снижением агрегации тромбоцитов с адреналином у 100% обследуемых, отсутствием второй фазы агрегации с АДФ 1,25 мкг/мл у 17 (68%) пациентов, что указывает на нарушение реакции высвобождения тромбоцитов больных. Сохранялась вторая волна агрегации у 32% больных, что свидетельствовало об отсутствии антиагрегантного эффекта АСК. У 5 (20%) больных были признаки дезагрегации без нарушения реакции высвобождения тромбоцитов. Агрегация с АДФ 5 мкг/мл сопровождалась отсутствием второй фазы агрегации у 3 (12%) больных, признаки дезагрегации без нарушения реакции высвобождения тромбоцитов были лишь у 4 (16%) больных. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что при равной чувствительности изменений показателей агрегации тромбоцитов, индуцированной как АДФ, так и адреналином, при определении изменений функциональной активности тромбоцитов у больных с ИБС адреналин более специфичен для оценки индивидуальной чув-

ствительности к антиагрегационной активности аспирина.

При анализе полученных данных по всей группе в целом обнаружено, что в послеоперационном периоде происходит активация функциональной активности тромбоцитов, и усиливаются явления эндотелиоза.

Через 14 суток после КШ отмечалась гиперагрегация тромбоцитов: спонтанная – у 44% пациентов, индуцированная коллагеном – у 16% пациентов, АДФ 1,25 мкг/мл – у 8% пациентов и ристомисином – у 40% пациентов. В 32% случаях регистрировалась вторая волна агрегации, что свидетельствовало об отсутствии антиагрегантного эффекта АСК. В то же время гипoaгрегация на адреналин была у 100% больных, но у 3 лиц (12%) она была недостаточно снижена (выше 33%), что нами расценивалось как аспиринорезистентность. Также снижение агрегации после операции выявлено у 52% больных с АДФ 5,0 мкг/мл, у 60% больных – с АДФ 1,25 мкг/мл, у 40% больных – с коллагеном и у 24% больных – с ристомисином (рис. 1, б).

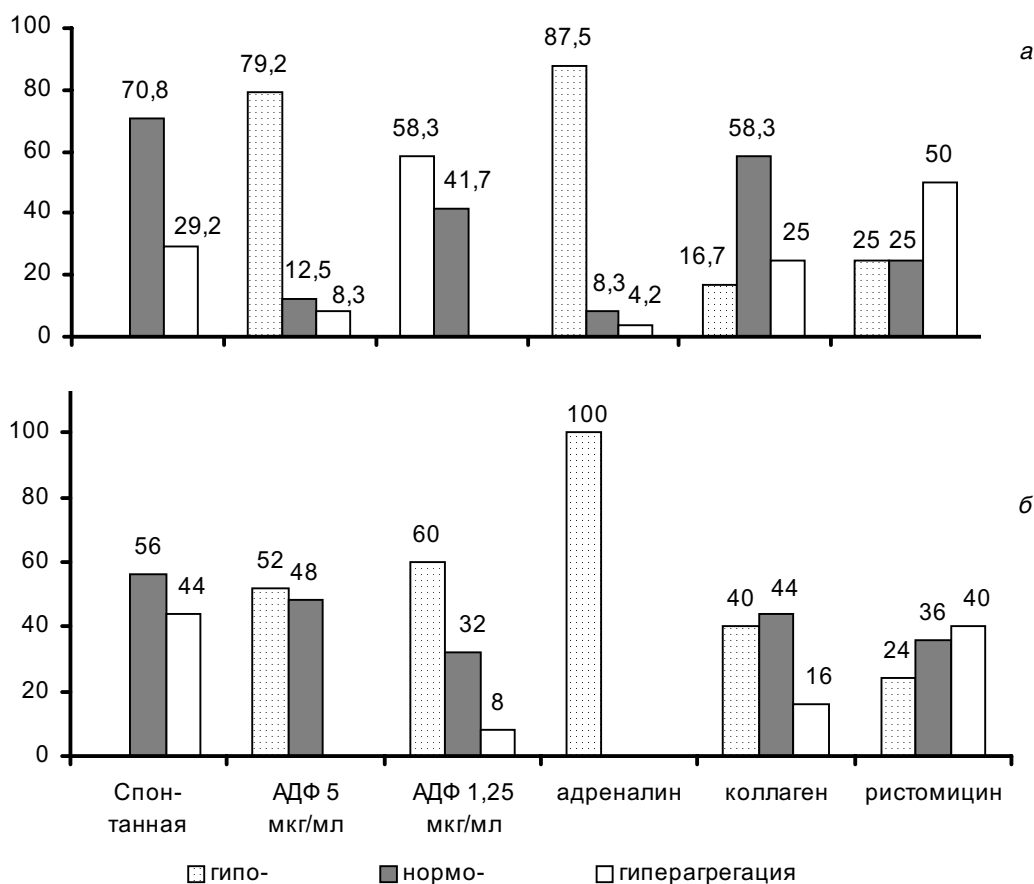


Рис. 1. Вариабельность ответа тромбоцитов у больных ИБС до (а) и после (б) КШ на различные индукторы агрегации.

По сравнению с исходными данными повышение уровня фактора Виллебранда на 22,1% (с 89,9 до 112,0%) было статистически достоверным, что свидетельствовало об активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и явлении эндотелиоза и служило показателем неблагоприятного прогноза в отношении опасности тромбоза шунтов. Фактор Виллебранда считается одним из наиболее значимых маркеров эндотелиальной дисфункции [6], играет важную роль в системе гемостаза и обеспечивает начальную адгезию и плотную фиксацию тромбоцитов к субэндотелию, облегчает связывание VIII фактора свертываемости с тромбоцитарной мембраной и регулирует его плазменный уровень [1, 3].

При исследовании тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов после КШ выявлена следующая динамика: спонтанная агрегация тромбоцитов увеличивалась в среднем на 12%. Не-

смотря на несколько более высокие показатели спонтанной агрегации тромбоцитов у больных после КШ, статистически значимого уровня эти различия не достигали. При исследовании индуцированной агрегации тромбоцитов выявлено, что процент больных, у которых показатель прироста светопропускания превышал значения здоровых лиц с индуктором АДФ 1,25 мкг/мл, вырос на 8%.

Гиперагрегация на малые дозы АДФ подчеркивает высокую способность тромбоцитов к агрегации и реакции высвобождения, повышенную готовность тромбоцитов к выбросу биологически активных веществ, приводящих к формированию тромбоцитарных тромбов в кровеносном русле и усугублению нарушений микроциркуляции. Эта группа больных после КШ предрасположена к тромботическим и тромбоэмболическим осложнениям. Агрегация с АДФ 5 мкг/мл в среднем снизилась на 1,6%

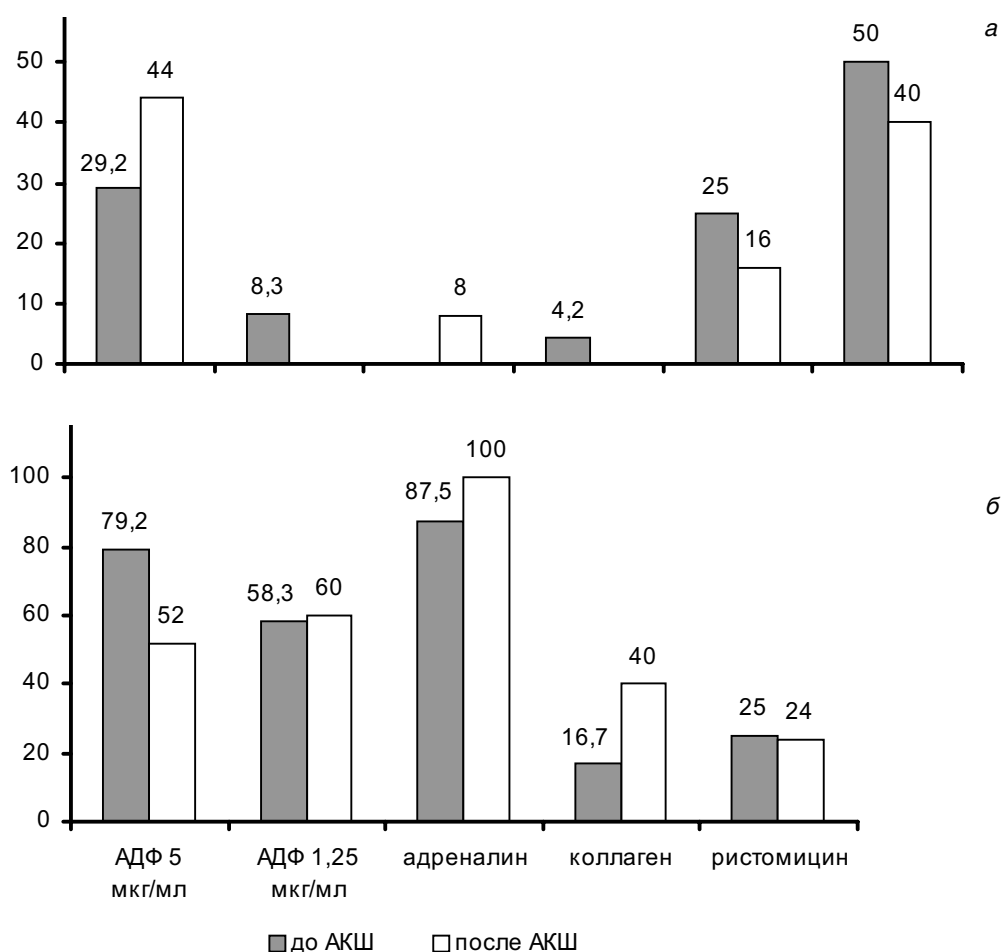


Рис. 2. Динамика показателей гипер- (а) и гипоагрегации (б) тромбоцитов с различными индукторами до и после КШ.

(не существенно), а больных с гипоагрегацией – на 27,2%.

Динамика показателей с другими индукторами имела обратную тенденцию – в сторону гипоагрегации. Так, адреналин-агрегация в среднем снизилась на 5%, а больных с гипоагрегацией стало на 12,5% больше. Коллаген-агрегация в среднем снизилась на 13%, а число больных с гипоагрегацией возросло на 23,3%. Ристомидин-агрегация в среднем практически не изменилась, а больных с гипоагрегацией стало на 10% больше. По сравнению с исходными данными статистически достоверным в отношении индуцированной агрегации тромбоцитов ($p=0,025$) было снижение показателей с коллагеном. С остальными индукторами изменения агрегации были статистически незначимыми (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение коллаген-индуцированной агрегации необходимо для усиления избыточного тромбообразования в местах повреждения эндотелия. Некоторое снижение адреналин-индуцированной агрегации стало, по нашему мнению, следствием умеренных нарушений «реакции высвобождения» тромбоцитов в этом периоде под действием операционных факторов. В целом выявленная динамика различных видов агрегации свидетельствует о том, что операция КШ в условиях искусственного кровообращения сопровождается экспрессией рецепторов тромбоцитов к фибриногену (гликопротеинов IIb/IIIa) и фактору Виллебранда. Повышение спонтанной агрегации тромбоцитов и нарастание фактора Виллебранда в течение послеоперационного периода, скорее всего, указывает на закономерный ответ на развитие и течение системного воспалительного ответа у этой категории больных [1]. Совокупность этих механизмов, очевидно, носит компенсаторный характер в ответ на кровопотерю и развитие системного воспалительного ответа. Вместе с тем выраженность отмеченных изменений не исключает формирования тромботических осложнений [8], если принимать во внимание тот факт, что нами было выявлено на дооперационном периоде 24,2% аспиринорезистентных лиц и 48% со слабым антиагрегационным ответом (была 2-я волна агрегации с АДФ 1,25 мкг/мл), а в послеоперационном периоде 12 и 32% соответственно. Изменение этих показателей может быть связано с послеоперационной тромбоцитопатией, в этом случае аспиринорезистент-

ность может быть временной [6], т. е. не исключено, что в отдаленном послеоперационном периоде, когда явления тромбоцитопатии компенсируются, увеличится процент аспиринорезистентных лиц.

Выявленные нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у группы больных после КШ указывают на недостаточную эффективность традиционной антитромбоцитарной терапии и повышенный риск развития тромбоза. Так как у пациентов после КШ наиболее уязвим в отношении тромбообразования дистальный анастомоз, то именно в этой зоне обычно и возникает окклюзия. Несмотря на известные преимущества применения аспирина, он остается условно оптимальным антитромбоцитарным препаратом. Такой феномен, как аспиринорезистентность, диктует необходимость внедрения методов контроля антитромбоцитарной терапии [3].

На данный момент не существует стандартного определения аспиринорезистентности [2]. Мы предлагаем использовать адреналин в качестве индуктора агрегации тромбоцитов, что позволяет оценить индивидуальную чувствительность к дезагрегационному действию АСК как у пациентов с ИБС, так и у здоровых лиц. Таким образом, принимая во внимание привлекательность аспирина как эталонного антиагреганта, целесообразно, тем не менее, определение его индивидуальной чувствительности и при ее снижении – применение комбинированной терапии с другими антиагрегантами, которая поможет достигнуть желаемого антитромбоцитарного эффекта с максимальной клинической пользой и минимальными побочными явлениями.

ВЫВОДЫ

1. У больных с ИБС на фоне приема АСК в 24% случаев выявляется аспиринорезистентность, а в 48% – снижение антиагрегационного ответа.
2. В послеоперационном периоде число аспиринорезистентных лиц уменьшается с 24 до 12%, а число со сниженным антиагрегационным ответом – до 32%, что может быть проявлением тромбоцитопатии.
3. У больных, перенесших КШ, наблюдаются явления эндотелиоза, на что указывает повышение уровня фактора Виллебранда.
4. Для адекватной и более полной картины гемостазиологического обследования следует проводить комплексное исследование функциональной активности сосудистой стенки и

тромбоцитов, что дает возможность прогнозировать в послеоперационном периоде ситуации, для которых характерны тромботические осложнения.

5. Повышенная функциональная активность тромбоцитов и недостаточная эффективность АСК диктуют необходимость дифференцированного подхода к подбору антитромбоцитарного средства и необходимости усиления терапии путем назначения двух антиагрегантов у ряда больных в этой группе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 296 с.
2. Мартынов А.И., Гороховская Г.Н., Аветян Н.Г. и др. // Российский кардиологический журнал. 2004. № 3. С. 89–95.
3. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинко-лабораторной диагностики. СПб.: ФормаТ, 2006. 208 с.
4. Савченко Е.А., Гринштейн И.Ю., Гринштейн Ю.И. и др. // Клинико-лабораторный консилиум. 2007. № 17. С. 44–47.
5. Шалаев С.В. // Омский научный вестник. 2003. № 3. С. 49–55.
6. Bloom A.L. // Haemostasis. 1990. V. 20. (Suppl. 1). P. 14–29.
7. Paparella D., Galeone A., Venerri M.T. et al. // J. Thoracic. Cardiovasc. Surg. 2006. V. 131. P. 290–297.
8. Zimmermann N., Kienzle P. et al. // J. Thoracic. Cardiovasc. Surg. 2001. V. 121. P. 982–984.