

КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА; КОРРЕКЦИЯ ГЕМОСТАЗА АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Аркадьева Г.В.¹, Радзевич А.Э.²

Московский государственный медико-стоматологический университет², 52 КДЦ Минобороны России¹, Москва

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении пороков сердца, данная проблема сохраняет актуальность и в наши дни. Ревматические пороки остаются одной из главных причин инвалидности и летальных исходов больных трудоспособного возраста в большинстве стран. По данным ВОЗ, ревматизмом во всем мире страдает 1,41% населения, его распространенность составляет 5-10 человек на 1000 населения [10]. Выживаемость больных в течение 10 лет при неоперированных многоклапанных пороках составляет 8-15%, в то же время эти показатели после протезирования одного клапана составляют 80%, после двух клапанов — до 50-60% [3,11]. Приобретенные пороки сердца часто сочетаются со сложными нарушениями ритма, что не только ухудшает качество жизни больных, но и значительно осложняет естественное течение порока, приводит к быстрой декомпенсации кровообращения и является в интра- и послеоперационном периоде фактором риска (ФР), увеличивающим летальность.

Хирургическая коррекция, включая протезирование клапанов, является эффективным способом лечения пороков сердца, позволяющим значительно увеличить продолжительность жизни больных. Количество пациентов с имплантированными искусственными клапанами сердца (ИКС) постоянно увеличивается. Достижения медицинской науки расширяют возможности оперативного лечения за счет хирургической техники, анестезиологического и реанимационного пособия, разработки новых моделей клапанных протезов, позволяют спасти и вернуть к активной жизни больных людей, влияя на течение и исход заболевания.

Раннее направление больных с ревматическими пороками сердца на хирургическое лечение, в том числе — на протезирование клапанов в стадии компенсаторной гипертрофии миокарда еще до развития застойной сердечной недостаточности и появления мерцательной аритмии, своевременное выполнение операции способствует не только значительному снижению летальности в непосредственном и отдаленном периоде после хирургического вмешательства, но и более высокому уровню качества жизни пациентов.

Качество жизни пациентов зависит от возраста, пола, вида протезированного клапана, функциональных классов (ФК по NYHA) и стадии недостаточности кровообращения, уровня АД, сердечного ритма и

размеров левого предсердия (ЛП).

Операция по поводу протезирования клапанов сердца, как единственное средство оказания эффективной помощи, улучшает функциональное состояние больного. Однако социально-трудовая активность больных в послеоперационном периоде значительно снижается, количество неработающих пациентов возрастает. Хирургическое вмешательство всегда, являясь психическим и физическим стрессом, может приводить к срыву компенсаторных механизмов, возникновению иммунодефицитных состояний, торможению адаптационных реакций, развитию стрессорных повреждений внутренних органов. При развитии стресса, наряду с количественными изменениями субпопуляций лимфоцитов, происходят изменения функциональной и метаболической активности клеток крови, в том числе — изменение активности ферментов, отвечающих за энергетические и пластические функции клеток иммунной системы, что в итоге приводит к развитию послеоперационных осложнений. Так, при хемолюминесцентном анализе выявлено, что снижение скорости продукции активных форм кислорода и удлинение лаг-периода коррелирует с тяжестью состояния и развитием послеоперационных осложнений, что отражает истощение адаптационных резервов организма и может служить одним из критериев прогноза послеоперационных осложнений. Системное ревматическое заболевание, протекающее не только с поражением микрососудистого русла, но и с обширными гемодинамическими нарушениями (в том числе, и в сосудистой системе головного мозга) приводит в итоге к развитию энцефалопатии смешанного функционально-органического генеза, наиболее явным проявлением которого считают изменение познавательных процессов: после операции 64% больных отмечают «слышимость» протеза, из них 19,2% испытывают чувство страха, 17,1% — нарушение сна и 15,4% — дискомфорт [5].

Гемодинамика и клиническое состояние больных с ИКС.

Протезирование клапанов сердца оказывает положительное влияние на выраженность клинических проявлений сердечной недостаточности, способствует обратному развитию электрокардиографических признаков гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), уменьшению конечного систолического и диастолического размеров ЛЖ, левого и правого предсердий, снижению систолического давления в

легочной артерии и нормализации фракции выброса (ФВ). Большинство пациентов после протезирования клапанов сердца относятся к I и II ФК. Основные изменения архитектоники ЛЖ происходят в послеоперационном периоде, достигая максимальной выраженности в группах с преобладающей недостаточностью на уровне клапанов.

Предикторами неблагоприятного течения заболевания и низкого уровня качества жизни больных являются: женский пол, выполнение операций в возрасте 40 лет, митральное и двуклапанное митрально-аортальное протезирование, IIБ-III стадии и III – IV ФК сердечной недостаточности до операции, наличие артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, увеличение полости левого предсердия (ЛП).

Митральные пороки наиболее часто встречаются среди приобретенных заболеваний сердца и составляют 50-70% всех клапанных его поражений [22]. У больных с митральным пороком сердца до операции имеется значительное увеличение ЛП ($6,11 \pm 0,29$ см); 42,7% пациентов имеют синусовый ритм, 5,8% – пароксизмальную форму фибрилляции предсердий (ФП), 43,9% – постоянную форму ФП, брадисистолическую форму ФП – 7,6% [10].

Клиническая картина сердечной недостаточности после протезирования митрального клапана (ПМК) зависит именно от размера ЛП. У большинства больных после операции уменьшается одышка, отсутствуют боли в области сердца, головокружение, отмечается повышение толерантности к физической нагрузке; у части больных – остаются различной выраженности одышка и застойные явления. У 67% больных наблюдается синусовый ритм (против 49,7% до операции). Синусовый ритм восстанавливается у 17,3% больных, если не наблюдается после протезирования положительной динамики размеров ЛП, эти показатели становятся еще ниже (3,9%, $p < 0,05$). У больных, которым наряду с ПМК имплантирован постоянный электрокардиостимулятор, сохраняется постоянная форма ФП на фоне ЭКС. После ПМК наблюдается достоверно положительная динамика размера ЛП, тем не менее, переднезадний размер ЛП намного превышает нормальные величины. В ранние сроки после операции отмечается уменьшение полостей сердца. Фракция выброса ЛЖ существенно не меняется ($57,9 \pm 0,34\%$). Регургитация отсутствует у 67% больных, в остальных случаях 0-I ст, близкая к физиологической. Амплитуда запирающего элемента – $11,2 \pm 1,5$ мм.

У пациентов, оперированных по поводу митральной недостаточности, размер ЛП составляет $5,79 \pm 0,27$ см. Конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ уменьшается с $6,01 \pm 0,4$ до $5,5 \pm 0,3$ см, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ – с $183,1 \pm 28,3$ до $144,6 \pm 33,7$ см, ударный объем (УО) – с

$115,1 \pm 21,3$ до $81,2 \pm 18,5$ мл.

При митральном стенозе после ПМК отмечается уменьшение размеров ЛП, правых отделов сердца, уменьшается давление в легочной артерии. КСР ЛЖ увеличивается с $3,1 \pm 0,2$ до $3,4 \pm 0,6$ см, размер ЛП уменьшается с $6,1 \pm 0,7$ до $5,5 \pm 0,7$ см ($p < 0,05$). Традиционно, сниженная фракция изгнания (ниже 50%, средняя ФИ – $39,9 \pm 0,81$) при КДР ЛЖ – $5,4 \pm 1,05$ см, относится к неблагоприятным факторам [4].

У больных с сочетанной патологией МК (митральный стеноз + недостаточность) размер правого предсердия (ПП) после операции уменьшается с $5,3 \pm 0,4$ до $4,3 \pm 0,9$ см.

У больных митральными пороками и легочной гипертензией (ЛГ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в ранние сроки после протезирования оценивается состояние правых отделов сердца. В зависимости от степени ЛГ, у больных митральным стенозом (МС) имеется – I ст ЛГ (давление в л.а. – 30-50 мм рт.ст.), II ст ЛГ (давление в л.а. – 50-70 мм рт.ст.), III ст ЛГ (давление в л.а. > 70 мм рт.ст.). Давление в легочной артерии у больных с митральной недостаточностью (МН) не превышает 50 мм рт.ст. При МС с ЛГ в ранние сроки после операции наблюдается уменьшение полостей правого предсердия и желудочка, тенденция к изменению давления в легочной артерии и улучшение сократимости правого желудочка; при ЛГ (давление в л.а. > 70 мм рт.ст.) – уменьшение у 75% больных. Снижение ФВ у больных с изолированным МС и недилатированной полостью ЛЖ отражает пониженную преднагрузку, не является предиктором повышенного операционного риска и плохих отдаленных результатов [22]. При ЭхоКГ исследовании наряду со снижением трансмитрального градиента и сокращением полости ЛП, отмечается повышение ФВ ЛЖ до $50,8 \pm 1,7\%$.

После протезирования аортального клапана (ПАК) полость левого желудочка практически нормализуется, размеры ЛП и ФВ левого желудочка становятся значительно ближе к нормальной величине. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) часто остается увеличенным в течение длительного времени, его снижение происходит умеренно. Масса миокарда снижается преимущественно за счет уменьшения полости ЛЖ с незначительным снижением толщины стенок. У больных с аортальным пороком и при его сочетании с другими пороками до операции значительно увеличен КДР и толщина стенок ЛЖ.

У пациентов сохраняется синусовый ритм. Прогностическим критерием риска развития ФП ($p < 0,05$) после ПАК являются: пожилой возраст, пароксизм ФП в анамнезе, наличие поздних потенциалов предсердий. Снижение скорости кровотока в ушке ЛП является показателем выраженности дисфункции ЛЖ.

Изменения предсердного комплекса при пороках аортального клапана, как правило, связывают с хроническим воздействием гипертрофии и дилатации ЛЖ на ЛП, чему способствует появление митральной недостаточности, ведущей к понижению диастолической податливости.

При анализе данных ЭхоКГ необходимо отметить общую положительную тенденцию во всех гемодинамических подгруппах: аортальный стеноз (АС), аортальная недостаточность (АН), сочетанная патология (АС+АН). Регургитация отсутствует у 72% пациентов. После ПАК по поводу АС ИММЛЖ снижается умеренно, через 5 лет ТМЖП — $1,01 \pm 0,04$ см и ТЗСЛЖ — $1,31 \pm 0,06$ см, $p < 0,05$; отмечается увеличение КДР ЛЖ — с $5,2 \pm 0,9$ до $5,4 \pm 0,1$ см, КДО ЛЖ — с $129 \pm 26,9$ до $138 \pm 17,8$ мл, ФВ — с $62,7 \pm 6,4\%$ до $65,1 \pm 5,7\%$.

У больных с АН и увеличенным ЛЖ масса миокарда снижается преимущественно за счет полости ЛЖ (КДР ЛЖ уменьшается с $6,7 \pm 0,2$ до $5,9 \pm 0,23$ см, КСР ЛЖ — с $4,2 \pm 0,3$ до $3,8 \pm 0,9$ см, ИММЛЖ — с $262,9 \pm 75,6$ до $253,8 \pm 131,9$ г/м²). ФВ возрастает до $64,8 \pm 6,9$ ($p = 0,10$) с незначительным снижением толщины стенок ЛЖ и остается увеличенной в отдаленном послеоперационном периоде (ТМЖП — $1,24 \pm 0,01$ см, ТЗСЛЖ — $1,32 \pm 0,3$ см, $p < 0,05$).

У больных с митрально-аортальным пороком сердца преобладают симптомы аортального порока, предоперационные размеры ЛП составляют $5,24 \pm 0,17$ см. В послеоперационном периоде наблюдается положительная динамика ЭхоКГ показателей: отмечается уменьшение размера и полости ЛЖ — КДР ЛЖ с $5,89 \pm 1,2$ до $5,37 \pm 0,69$ см, КСР ЛЖ — $3,6 \pm 1,01$ — $3,2 \pm 0,7$ см, КДО ЛЖ — $199,7 \pm 196,5$ — $121,0 \pm 17,9$ мл, КСО ЛЖ — $67,9 \pm 48,6$ — $36,1 \pm 5,7$ мл; УО — $132,3 \pm 54,1$ — $74,5 \pm 22,7$ мл, уменьшение размеров ЛП — с $6,7 \pm 0,9$ до $5,4 \pm 0,67$ см и ПП — с $5,3 \pm 1,1$ до $4,91 \pm 1,01$ см.

Таким образом, процессы изменения архитектуры ЛЖ наиболее выражены в ближайшем послеоперационном периоде. Средние величины практически всех гемодинамических показателей у больных с ПМК существенно не меняются в отдаленном периоде, у больных с ПАК наблюдается дальнейшая положительная динамика: уменьшение полости ЛЖ, УО, снижение гипертрофии ЛЖ, повышение ФВ. При коррекции митрально-аортальных пороков значимых изменений не наблюдается, за исключением ТМЖП (после операции — $1,3 \pm 0,23$, в отдаленном периоде — $1,16 \pm 0,21$, $p = 0,08$) и эффективной площади митрального отверстия ($3,0 \pm 0,32$ — $2,84 \pm 0,25$, $p = 0,07$).

При протезировании трикуспидального клапана (ПТК) в большинстве случаев (71,3%) операции сочетаются с коррекцией других клапанных патологий. Госпитальная летальность составляет 5,3% (не

связана с типом протеза). Свобода от тромбозов механических протезов составляет 85,7%, от дегенерации биопротезов — 94,6% [21].

ФП, по данным различных авторов, возникает у 10-40% больных в разные сроки после операции на сердце. Наличие у больных ФП резко повышает вероятность развития тромбоэмболии, сердечной недостаточности (СН) и летального исхода. Стеноз МК в сочетании с мерцательной аритмией является клиническим условием риска для системных тромбоэмболий [17,22].

Интенсивное развитие диагностических методов позволяет прогнозировать возникновение пароксизмов ФП: электрокардиография (ЭКГ) — оценить длительность и дисперсию Р волны, ЭКГ ВР (вариабельность ритма) — поздние потенциалы предсердий, трансэзофагеальная эхокардиография — скорость кровотока в ушке ЛП, площадь поверхности ушка ЛП.

Применение двустворчатых протезов «МедИнж» при коррекции одно- и двухклапанной патологии связано с минимальным риском специфических осложнений [8]. При использовании механических протезов основным осложнением является тромбоз протеза. В среднеотдаленные сроки после биопротезации отмечена низкая частота специфических осложнений. Специфические клапаноусловленные осложнения встречаются относительно редко: массивные кровотечения (9,1%), тромбоэмболии в сосуды головного мозга (11,4%), параклапанные фистулы (4,5%), тромбоз протеза (2,3%), реоперации (3,4%) [21,27].

Послеоперационные осложнения [11]

Таблица 1

Осложнения раннего послеоперационного периода	Осложнения отдаленного послеоперационного периода
Сердечная недостаточность 8,6%	Тромбоэмболии 11,0%
Пневмоторакс 5,7%	Кровотечения 10,9%
Экссудативный перикардит 2,9%	Фистулы 4,3%
Гемоторакс 2,5%	Нарушения ритма 3,3%
Эрозивные кровотечения ЖКТ 3,0%	Полная АВ-блокада 2,2%
ОНМК 2,7%	

Биопротезы являются протезом выбора, они оправдывают себя в трикуспидальной позиции и гемодинамическими и клиническими характеристиками.

Влияние сопутствующей патологии на течение и исходы послеоперационного периода у больных старше 60 лет.

В связи с ростом продолжительности и общим прогрессом медицинской науки, растет число пациентов старше 60 лет, нуждающихся в проведении кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения. Изучение особенностей пожилого организма и его реакций на стрессовые воздействия является необходимым.

Причины поражения клапанов: ревматический процесс — 72,3%, инфекционный эндокардит (ИЭ) — 27,7%. У больных старше 60 лет с приобретенными пороками сердца часто имеются хронические заболевания других органов. Все это приводит к утяжелению послеоперационного периода, развитию полиорганной недостаточности и более высокой летальности больных в данной возрастной группе. Сопутствующая патология — фактор риска при коррекции приобретенных пороков сердца: ИБС — 35%, АГ — 30%, патология почек — 27,5%, ЖКТ — 7,5%, патология бронхолегочной системы — 10%, эндокринная патология — 5% [6]. Такие пациенты имеют определенные патофизиологические особенности, приводящие к снижению резервов сердечно-сосудистой системы, что, в сочетании с имеющейся сопутствующей патологией, значительно повышает риск осложнений в послеоперационном периоде.

Особенностями диагностической тактики до операции являются: проведение коронарографии всем больным; тщательная оценка неврологического статуса с использованием транскраниальной сосудистой доплерографии головного мозга; оценка функции внешнего дыхания; оценка иммунного статуса с индивидуальным подбором терапии. В послеоперационном периоде наблюдается: полиорганная недостаточность — 33%, почечная недостаточность — 30%, печеночная недостаточность — 10%, кровотечения — 17,5%, СН — 7,5% [6]. Причинами летальных исходов являются — полиорганная недостаточность, кровотечения различной локализации, осложнения со стороны центральной нервной системы [18,27].

Одним из основных и наиболее важных факторов в улучшении непосредственных результатов кардиохирургических операций у пациентов старше 70 лет является ранняя активизация. До операции у больных имеется хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA (пациенты II ФК — 4,3%, III ФК — 63,8%, IV ФК — 31,9%). После протезирования митрального клапана госпитальная летальность составляет 5,3% в течение 2-х лет [19]. Причинами являются разрыв ЛЖ и острая сердечная недостаточность. В отдаленном периоде — прогрессирующая СН в связи с фистулой митрального протеза, реопераций по поводу фистулы и тромбоза протеза.

Общая госпитальная летальность — 14,9%, отдаленная летальность — 3,3% [3]. Причины: блокирование запирающего элемента протеза тромботической вегетацией, тромбоэмболия в коронарную артерию. Свобода от клапанзависимой смертности до 5 лет составляет 88,3%, от ТЭО — 87% [21]. Причиной тромбоэмболических осложнений (ТЭО) является нерегулярный прием варфарина и отсутствие контроля МНО. На периодические носовые или кровотечения из десен указывает 1,09% пациентов [18]. Крово-

течения являются вторым по частоте осложнением отдаленного периода.

Оценка степени риска и прогнозирование отдаленных результатов оказывает существенное влияние на определение показаний к операции и на выбор ее обеспечения. Отдаленные осложнения: прогрессирующая СН, реоперации (ушивание фистулы, резекция аневризмы ЛЖ, тромбоз протеза).

Ведущие факторы, определяющие непосредственные и отдаленные исходы протезирования клапанов сердца:

- возраст пациента;
- СН III-IV ФК со значительно измененной гемодинамикой;
- вид клапанного протезирования;
- продолжительность корригированного интервала QT;
- конечный систолический размер ЛЖ;

Пол пациента, вид протезирования, наличие до протезирования клапанов кардиохирургической операции, мерцательная аритмия (МА), ЭКГ признаки гипертрофии ЛЖ, диаметр аорты, КДР, ФВ существенно не влияют на летальность больных в отдаленном периоде [8]. Общая госпитальная летальность после протезирования клапанов сердца составляет 5,9% [11]. Причины госпитальной летальности: прогрессирующая СН, неконтролируемые кровотечения, острая сердечно-легочная недостаточность. Осложнения госпитального периода: (ТЭО) — 0,7%, ИЭ, нарушения ритма по типу фибрилляции — трепетания предсердий, полная АВ-блокада, сердечнoлегочная недостаточность, почечная недостаточность. В отдаленные сроки: тромбозы протезов — 0,4%, ПЭ — 2,9%, дисфункция протезов — 0,35%. Отдаленная летальность у больных с ПМК составляет 3,2%, с ПАК — 1,1%, с ПМАК — 1,5% [7,20].

С целью снижения летальности и улучшения непосредственных и отдаленных исходов протезирования клапанов сердца, больных с ревматическими пороками сердца необходимо направлять на хирургическое лечение при наличии II ФК СН до развития выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ. Для определения состояния компенсаторных возможностей миокарда необходимо ориентироваться не только на клинические показатели, но и на данные инструментальных методов исследования, для прогнозирования отдаленных исходов операции — учитывать стадии и функциональные классы СН. Относительный риск летального исхода наблюдается у больных, протезированных в стадии IV ФК, при протезировании IIБ-III стадии.

На летальность в отдаленном периоде протезирования клапанов оказывает влияние продолжительность интервала QT, КСР. Летальность больных в возрасте моложе 40 лет составляет 4,6%, старше 40 лет —

19% ($p < 0,001$). Летальные исходы у пациентов с III ФК составляют 3,4%, с IV ФК — 11,2% [3].

В отдаленном периоде после операции происходит уменьшение стадии НК у 28,4% пациентов, улучшение ФК — у 70,5%. Наблюдается положительная динамика основных ЭхоКГ показателей — КСР, КДР, размеры ЛП и ПП, снижение систолического давления в легочной артерии, увеличение ФВ. Статистически значимых изменений средних показателей функции сократимости размеров ПЖ после операции не наблюдается.

Уменьшается число больных с ЭКГ-признаками гипертрофии миокарда ЛЖ, в то же время не меняется число пациентов с МА, достоверно увеличивается количество больных с АГ (с 22,7% до 48,9%), существенно больше становится больных с удлинением интервала QT.

Общее количество неработающих пациентов в трудоспособном возрасте составляет 61,8% [5]. В отдаленном периоде после операции существенно увеличивается число инвалидов — с 30,7% до 94,3% и неработающих — с 43,2 до 77,3%. Выше качество жизни у больных с ПАК, чем у больных, которым операция проводилась по поводу изолированного митрального порока или его коррекции при многоклапанном протезировании. Снижение трудовой активности у прооперированных пациентов с различными типами ревматических пороков сердца происходит в результате воздействия сложного комплекса биологических, психологических и социальных факторов, вызывающих мозговую гипоксию, вторичные нарушения познавательных процессов, изменение общей психической активности, негативную перестройку системы самоотношения и самооценки личности больного.

Особенности системы гемостаза при протезировании клапанов сердца. Проведение оперативного вмешательства на сердце в условиях искусственного кровообращения оказывает повреждающее действие на тромбоциты, которые могут играть существенную роль в развитии послеоперационных геморрагий. Кровотечения после операций с искусственным кровообращением по-прежнему остаются одним из наиболее частых (10-15%) осложнений. Причинами повышенной кровоточивости являются различные нарушения системы гемостаза. В предоперационном периоде выявляется общая активация свертывания (73%), повышение уровня маркеров тромбинемии (РФМК) — 67%, отмечается тенденция к снижению активности АТ-III — 49% [2,7]. Наблюдается умеренная активация тромбоцитарного звена гемостаза. В раннем послеоперационном периоде отмечаются нарушения тромбоцитарного гемостаза (42%): количество тромбоцитов менее 140 тыс./мкл., снижение функции тромбоцитов

(АДФ индуцированная агрегация менее 40%), сочетание тромбоцитопении и сниженной агрегации (тромбоциты — $119,3 \pm 2,8$ тыс./мкл, агрегация — $18,3 \pm 2,9\%$).

Различные нарушения плазменного звена гемостаза составляют 49,2% [1]. Отмечается снижение концентрации фибриногена менее 1,0 г/л, снижение гематокрита менее 28%. У некоторых пациентов причиной повышенной кровоточивости является недостаточность факторов свертывания вследствие гемодилузии. Отмечается активация внутреннего пути свертывания (ТВ $22,9 \pm 2,4$ сек.), активация внешнего пути свертывания (МНО $= 0,85 \pm 0,08$) на фоне нормальных остальных показателей коагулограммы. Удлинение времени активированного свертывания (ВАС) ($140,0 \pm 5,0$ сек.), АЧТВ ($83,7 \pm 2,4$ сек.), по всей видимости, обусловлено эффектом «heparin — rebound». На фоне нормального ВАС ($89,2 \pm 4,0$ сек.) может отмечаться удлинение АЧТВ ($87,7 \pm 5,7$ сек.), которое отражает выброс эндогенного гепарина в ответ на активацию вторичного фибринолиза, вызванного повышенной кровопотерей.

При исследовании системы гемостаза в послеоперационном периоде сохраняется общая активация свертывания, несмотря на антикоагулянтную терапию. Повышение уровня маркеров тромбинемии связано с недостаточной терапией антикоагулянтами. После имплантации ИКС отмечается повышение общей степени агрегации на 27,9%, увеличение скорости агрегационного процесса в 2,5 раза и укорочение времени агрегации.

Тромботические и геморрагические осложнения.

После протезирования клапанов сердца у части больных возникают осложнения, среди которых наиболее частым является тромбоз механического протеза и протезный эндокардит (ПЭ), а также дисфункция биологического протеза. Развитие осложнений сопряжено либо со значительными гемодинамическими нарушениями, либо с развитием септического состояния. Как правило, единственным радикальным методом лечения указанных осложнений является повторная операция. Выраженный спаечный процесс в полости перикарда таит в себе угрозу развития массивного кровотечения при кардиолизе и повреждении различных структур сердца, в том числе — коронарных артерий или аортокоронарных шунтов, повышает риск развития полиорганной недостаточности и инфекционных осложнений. Несмотря на значительный риск, повторные операции остаются основными и эффективными методами коррекции протезных осложнений и присоединившихся пороков.

Протезы клапанов сердца создают постоянную угрозу тромбоза, несмотря на антикоагулянтную профилактику. Угроза усугубляется мерцательной аритмией и наличием нескольких протезов.

Тромбоэмболические осложнения **Таблица 2**

Больные с протезом аортального клапана и некоррегированным митральным пороком	Тромбоэмболия в сосуды головного мозга (1,8 %)
ПМК	ТЭО (19%)
ПАК и митральная комиссуротомия	ТЭО (11,7%)
ПМАК	ТЭО (21,3%)

Проблема тромбоэмболических осложнений у больных после операции замены клапанов сердца, несмотря на улучшение качества материалов, из которых изготавливаются ИКС, остается достаточно актуальной. В патогенезе тромбоэмболических осложнений у больных с ИКС участвуют два звена системы свертывания крови: активация тромбоцитов и каскада коагуляции, конечным этапом последнего является образование фибрина.

Основное количество ТЭО наблюдается в первые три года после операции. Самый высокий уровень ТЭО наблюдается у больных с двумя протезами, затем у больных с ПМК, далее — с ПАК и митральной комиссуротомией. Самый низкий — у больных с ПАК. Наличие митрального порока обуславливает наибольшую угрозу тромбоза.

Тромбоз механических ИКС (ТрИКС) — редкое, но фатальное осложнение. Тактика при ТрИКС индивидуальна: мониторинг тромболитической терапии, деклотирование или реинплантация ИКС. ТрИКС может быть вызван неадекватной антикоагулянтной терапией или самостоятельной отменой больным препарата, вследствие чего может развиваться динамическое нарушение мозгового кровообращения. Риск ТрИКС на фоне активации свертывания, несмотря на прием оральных антикоагулянтов (ОАК), диктует необходимость дополнительного назначения антиагрегантных препаратов [23]. Больные, находящиеся в состоянии отека легких, имеющие признаки тотальной декомпенсации кровообращения, признаки полиорганной недостаточности, нуждаются в экстренном оперативном лечении в связи с угрозой летального исхода. Для ТрИКС характерна быстро нарастающая левожелудочковая недостаточность и отек легких. Диагноз верифицируется ЭхоКГ.

При ТрИКС, вызванным неадекватной антикоагулянтной терапией, тромботические массы рыхлые, исходящие из под шарнирных механизмов створок со стороны ЛЖ. Иногда отверстие ИКС на 3/4 перекрывается тромботическими массами, плотно фиксированными к манжете ИКС и створкам, нарушая их подвижность. Таким больным необходимо выполнение реимплантации ИКС.

Дисфункция протеза является грозным осложнением, которое может возникнуть в различные сроки после операции и встречается с частотой 0,1-0,5% па-

циентов/лет [9]. Ультразвуковые методы занимают центральное место в диагностике дисфункций ИКС в митральной позиции. В последние годы появился более информативный метод, позволяющий со 100% достоверностью подтвердить диагноз — чреспищеводная ЭхоКГ, которая обладает высокой разрешающей способностью при выявлении дополнительных образований, не являющихся составной частью протеза, и дает возможность оценить особенности гемодинамических показателей ИКС [22].

Алгоритм диагностики дисфункций искусственных клапанов сердца в митральной позиции основан на регрессе ФК вследствие развития СН, трансформации аускультативной картины, развития полиорганной недостаточности, изменения ЭхоКГ-данных позволяет диагностировать формирование дисфункции митрального протеза сердца. Основные варианты дисфункций ИКС в митральной позиции — обструкция (тромбоз, паннус) протеза и парапротезная фистула, наиболее частыми причинами которых являются ПЭ, неадекватная антикоагулянтная терапия, кальциноз фиброзного кольца клапана, дисплазия соединительной ткани. Клиническая картина обструкций одностворчатых и двустворчатых клапанов отмечается сроками нарастания ХСН, частотой развития системных эмболий и ЭхоКГ показателями.

Основные клинические признаки дисфункции ИКС в митральной позиции:

- регресс ФК,
- тромбоэмболический синдром,
- трансформация аускультативной картины,
- появление отрицательной динамики ЭКГ (увеличение активности предсердий и желудочков, суправентрикулярные нарушения ритма, неполная А-V блокада, блокады ножек пучка Гиса),
- рентгенологические данные (усиление легочного рисунка, венозный застой в системе малого круга кровообращения, признаки отека легких, увеличения размера сердца, ЛП),
- эхокардиографические данные (увеличение скорости диастолического потока, среднего диастолического градиента, уменьшение эффективной площади амплитуды движения запирающего элемента, появление феномена «заклинивания», патологической обратной струи, расширение полости ЛП, нормальные размеры и ФВ ЛЖ — при обструкции ИКС, появление патологической обратной струи (эксцентрический характер обратной струи), расширение полости ЛП и ЛЖ, нормальная или сниженная ФВ ЛЖ — при парапротезной фистуле. При дисфункции ИКС при ЭхоКГ-исследовании часто на задней стенке ЛП — старые тромбы, просвет ИКС на 80% перекрыт фибрином.

Первыми клиническими признаками дисфункции протеза в митральной позиции является прог-

рессирующее или внезапное ухудшение состояния, характеризующееся нарастанием признаков СН или появлением ТЭО, особенно если они связаны с нарушениями в приеме антикоагулянтов или присоединением ПЭ.

Абсолютные показания для хирургического лечения дисфункций ИКС в митральной позиции: прогрессирующая СН, аускультативные признаки — мелодия работы запирающего элемента ИКС ослаблена или выслушивается диастолический шум на верхушке, возможен систолический шум на верхушке (появляется при блоке запирающего элемента), наличие в анамнезе системных эмболий, неконтролируемая инфекция, толерантная к проводимой терапии.

Хирургическая тактика при дисфункции ИКС — репротезирование, ушивание или пластика фистулы. При наличии обструкции протеза отмечается увеличение среднего градиента на уровне митрального протеза до $24,7 \pm 3,6$ мм рт.ст., уменьшение эффективной площади до $1,23 \pm 0,21$ см². ТЭО (эмболии в сосуды головного мозга, в коронарные артерии, периферические эмболии) с дисфункцией митрального ИКС развиваются у 77% больных. Нарушения ритма по типу «фибрилляция — трепетание предсердий» выявляются у 56%, рубцовые изменения миокарда — у 10,7% больных [10].

В отдаленном периоде после реопераций по поводу обструкции протеза отмечается достоверное уменьшение диастолического размера и объема ЛЖ, УО, улучшение сократительной способности миокарда, а также снижение диастолического градиента на МК до $9,3 - 9,8$ мм рт.ст.; увеличение S МК до $2,77 - 2,84$ см² и снижение скорости диастолического потока до $1,87$ м/сек [11].

После реопераций по поводу парапротезной фистулы отмечает достоверное уменьшение диастолического размера и объема ЛЖ, ЛП, УО, улучшение сократительной способности миокарда, а также снижение диастолического градиента на МК с $18,6$ до $10,2$ мм рт.ст.

Неотложная операция (деклотирование или репротезирование ИКС) позволяет ликвидировать развившееся осложнение. Деклотирование ИКС может быть операцией выбора при наличии легко удаляемых небольших рыхлых тромбов, хорошей фиксации ИКС и полной эндотелизации манжеты. Профилактика тромбоза ИКС должна осуществляться проведением адекватной антикоагулянтной терапии под контролем международного нормализованного отношения (МНО= $2,5-3,5$).

Госпитальная летальность при тромбозе митрального протеза составляет 42,9%, у пациентов с паннусом ИКС — 17,7%, при операциях по поводу фистулы МК — 20,8% [21].

Факторы предрасполагающие к дисфункции протеза

зов в митральной позиции: неадекватная антикоагулянтная терапия; обострение ПЭ; исходный тромбоз ЛП и тромбоэмболии в анамнезе; пароксизмальная форма МА или трепетание предсердий после операций первичного ПМК, атриомегалия ЛП; высокие уровни маркеров тромбинемии.

Тромбинемия у больных с ИКС является ФР возникновения дисфункции протеза в митральной позиции даже на фоне проводимой антикоагулянтной терапии с показателями МНО в рекомендуемых интервалах.

Из-за интенсивной оральной антикоагуляции и колебаний индивидуального МНО около средних значений у больных с ИКС выявляются тяжелые тромботические и геморрагические осложнения [18].

Нарушения в системе гемостаза: увеличение агрегационной активности тромбоцитов и гиперкоагуляционного потенциала крови, появление в кровотоке маркеров тромбинемии являются признаками неадекватной дезагрегантной и антикоагулянтной терапии у больных с ИКС и требуют ее немедленной коррекции. Особая настороженность необходима в отношении больных с исходным тромбозом ЛП и тромбоэмболий (ТЭ) в анамнезе, атриомегалий ЛП, суправентрикулярных нарушений ритма, а также у пациентов после реопераций по поводу тромбозов протезов в митральной позиции.

У больных с механическими ИКС из-за интенсивной оральной антикоагуляции часто выявляют тяжелые тромботические и геморрагические осложнения. Если начинать терапевтический контроль МНО непосредственно после замены сердечных клапанов можно уменьшить антикоагуляционные осложнения. Качество оральной антикоагуляции улучшается через самоуправление МНО. Через 2-х летний период наблюдений примерно 80% значений МНО находятся в терапевтических пределах $2,5-3,5$. ОАК существенно уменьшают случаи ТЭ у больных с МС в сочетании с МА. Умеренный уровень антикоагуляции (МНО= $2,0-3,0$) эффективен в отношении профилактики системных ТЭ (0,41%) и более безопасен в отношении геморрагических осложнений (1,25%), чем интенсивный уровень антикоагуляции (2%) (15).

При рецидивах системных эмболий на фоне проводимой терапии необходимо увеличить дозу варфарина до (МНО = $2,5-3,5$) или добавить аспирин (80-100 мг/сут) или клопидогрель (75 мг/сут).

Небольшие кровотечения наиболее часто встречаются при интенсивном лечении (МНО $>3,5$). Низкоинтенсивная антикоагуляция является эффективной и спасает от высокого риска осложнений пациентов с МС и МА. Добавление дезагрегантов к терапии ОАК снижает риск ТЭО [16, 24]. Эффективность добавления аспирина (100 мг/сут) к варфарину у больных с механическими и тканевыми ИКС при наличии вы-

Таблица 3

Рекомендации Ассоциации врачей США по антитромботической терапии больных, перенесших операцию протезирования клапанов сердца (Stein et al., 1995).

Вид протеза клапана	Рекомендуемая антитромботическая терапия
Тканевой	
Биопротез (Мистраль)	ОАК (МНО 2,0-3,0) в течение 3 месяцев
Биопротез + МА	ОАК (МНО 2,0-3,0) длительно
Биопротез + тромбоз предсердия	ОАК (МНО 2,0-3,0), длительность лечения не ясна.
Биопротез + СТЭ	ОАК (МНО 2,0-3,0) в течение 12 месяцев
Биопротез, низкий риск СТЭ	Аспирин 325 мг в сутки
Механический	
Механический протез	ОАК (МНО 2,5-3,5)
Механический протез + эпизоды СТЭ на терапии ОАК 400 мг/сутки	ОАК (МНО 2,5-3,5) + аспирин 160 мг/сутки или дипиридамо

сокого риска системных ТЭ доказана Turpie [24]. Работы по применению в качестве дезагреганта тиклопидина немногочисленны [24]. У больных с постоянной формой МА риск системных тромбоэмболий (СТЭ) очень высок, что и определяет необходимость длительной терапии ОАК, особенно при обнаруженных с помощью ЭхоКГ тромбах в предсердии и эпизодах СТЭ в прошлом.

Угрожающие жизни кровотечения (0,83%) на фоне терапии варфарином актуальны. Большое значение при этом имеет сопоставление вероятности повторных кровотечений и риска развития ТЭ. Назначение варфарина больным с угрожающими жизни кровотечениями (УЖК) чаще связано с наличием ИКС. У 66% больных источник локализован в ЖКТ [18]. При возникновении кровотечения терапию варфарином прерывают. Назначают витамин К, при необходимости вводят свежемороженную плазму. Гепарин назначается в первые 24-48 час. Лечение возобновляется в среднем через 6 дней. Кровотечения, связанные с патологическим состоянием ЖКТ, возникают при гастрите в результате приема НПВС или употребления алкоголя, при язвенной болезни, эзофагите, ангиодисплазии. С другой стороны, высокий риск развития повторных кровотечений у значительной части больных связан с нестабильностью реакции их организма на варфарин. Меры по предотвращению обострения заболеваний ЖКТ и достижение устойчивой переносимости антикоагулянтов способствуют снижению частоты возвратных геморрагических осложнений при терапии варфарином. У 70% больных с УЖК отмечается сочетание 2-х и более ФР, в том числе — наличие ишемического инсульта в анамнезе, применение аспирина и НПВС, чрезмерное употребление алкоголя, язва желудка, предшествующие желудочно-кишечные кровотечения. У большинства больных с кровотечением подтверждена чрезмерная антикоагулянтная терапия. Существенным ФР УЖК является повышение коагулологических показателей.

Протезный эндокардит остается серьезным осложнением после протезирования клапанов сердца, соп-

ровождается высокой летальностью и рецидивами инфекции. Для больных ПЭ характерны выраженные изменения системы гемостаза, которые находят отражение в клинических проявлениях тромбо-геморрагического синдрома и требуют дифференцированной коррекции [13].

При установлении диагноза ПЭ необходимо немедленно отменить непрямые антикоагулянты. Пациенты с изолированным тромбоэмболическим синдромом (6,2%) получают гепарин (преимущественно низкомолекулярный). Состояние системы гемостаза у них интерпретируется как ДВС-синдром в фазе компенсации с переходом в декомпенсацию на фоне угнетенного фибринолиза.

Больные с сочетанием тромбоэмболического и геморрагического синдромов получают криоплазменно-антиферментную терапию: свежемороженая плазма, гордокс. Как только ликвидируется коагулопатия потребления — протромбин (РТ) > 30% или МНО < 1,5, в среднем через три дня назначается низкомолекулярный гепарин. Состояние системы гемостаза у них характеризуется как острый ДВС в фазе декомпенсации на фоне активного фибринолиза.

Пациенты с изолированным геморрагическим синдромом получают криоплазменно-антиферментную терапию с последующим назначением низкомолекулярного гепарина, обычно через 5-6 дней в связи с более медленным восстановлением РТ (МНО). Показатели системы гемостаза свидетельствуют о преимущественно остром фибринолизе, развившемся на фоне предшествующего выраженного дефицита факторов протромбинового комплекса (результат чрезмерного действия не прямых антикоагулянтов).

Далее все пациенты, если не планируется репротезирование, могут быть переведены на не прямые антикоагулянты: при ТЭ синдроме — через 1-1,5 недели; при тромбо-геморрагическом или изолированном геморрагическом синдромах — через 2-3 недели (РТ > 30%, МНО < 1,47). При подготовке к репротезированию перевод на не прямые антикоагулянты не производится: вплоть до операции назначается низкомоле-

кулярный гепарин [25]. По влиянию на прогноз нормализация системы гемостаза играет не меньшую роль, чем адекватная антибактериальная терапия.

Больные с ИКС должны находиться на постоянном диспансерном наблюдении. Особенности динамики восстановления функционального состояния сердечно-сосудистой системы, а также риск возникновения специфических осложнений требует ежегодного стационарного обследования.

Нами наблюдались больные с протезированными клапанами в разные сроки. Большинство пациентов оперированы в Научно-исследовательском институте трансплантологии и искусственных органов и в 3-м Центральном военном клиническом госпитале им. А.А. Вишневого. Операции выполнены в условиях искусственного кровообращения, фармако-холодовой кардиopleгии и общей гипотермии. Коррекция дисбаланса гемостаза у больных с механическими ИКС, применение непрямого антикоагулянта — варфарина (Nuscomed), пожизненный прием которого необходим для профилактики ТЭО, проводилась у 58 пациентов. Средний возраст — $46,18 \pm 1,14$ (от 27 до 68 лет). Сроки наблюдения ($3,57 \pm 2,8$) лет после изолированного протезирования митрального ($n=28$), аортального клапана ($n=21$) и двуклапанного ($n=11$) ИКС (Мед Инж-2, МИКС, CarboMedics) с неадекватной антикоагулянтной терапией ($MHO < 2,0$) на фоне приема синкумара или варфарина. 13 больным до протезирования клапанов была произведена хирургическая коррекция порока — митральная комиссуротомия. Послеоперационный период у большинства больных протекал достаточно гладко. Им проводилась антибактериальная терапия (циклокс, дюрган и др.), противовоспалительная, дезинтоксикационная коррекция послеоперационной анемии и гипопроteinемии, нарушений водноэлектролитного баланса. Подбиралась оптимальная терапевтическая доза варфарина под контролем МНО. Такие больные нуждаются в постоянной коррекции симптомов сердечной недостаточности (диуретики, сердечные гликозиды, ингибиторы АПФ, β -блокаторы), тестировании дозы антикоагулянта. Больные проходили этап стационарно-реабилитационного периода лечения. При значении $MHO = 2,0$ доза варфарина составляла 2,5-5 мг. Варфарин давали в фиксированное время — 17:00. В дальнейшем коррекция недельной дозы ($22,5-42,5$ мг) проводилась с учетом значений МНО. Больные, получавшие ранее фенилин, были переведены на варфарин, что обусловлено прогнозируемостью и управляемостью вызываемой гипокоагуляции последнего. Срок наблюдения составил 6 месяцев. Оценивали факторы, влияющие на колебание антикоагулянтного эффекта, при анализе переносимости особое внимание уделялось кровотечениям, биохимическим показателям крови. Средний уровень планируемой анти-

коагуляции ($MHO=2,0-3,0$) зависит от позиции имплантации клапана и типа протеза. Недостаточная гипокоагуляция увеличивала риск ТЭО. У всех больных отмечались признаки тромбинемии: растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) > 4 мг/мл. Сумма активных форм тромбоцитов (Tr), циркулирующих в кровотоке, увеличивалась до 36,8%, число Tr, вовлеченных в агрегаты, — до 16,7%. Коррекция дисбаланса гемостаза включала назначение курса низкомолекулярного гепарина в течение 7-10 дней до уровня анти-Ха активности ($0,23 \pm 0,02$) МЕ, параллельное увеличение дозы варфарина с выходом на терапевтический уровень МНО в течение 3-5 дней. Критерием эффективности гепаринотерапии считали купирование тромбинемии по уровню РФМК. РФМК на пятые сутки уменьшались на 13,5%, на десятые — на 29,7%, через месяц — на 54%. При наличии изменений со стороны тромбоцитарной активности дополнительно назначали кардиомагнил (Nuscomed, Дания), 75 мг/сут ($n=28$) в связи с высоким риском развития системных эмболий. Такая терапия позволила нормализовать показатели коагуляционного звена гемостаза к 7-10 суткам и снизить тромбоцитарную активность через 2-3 недели. Сумма активных форм тромбоцитов на десятые сутки снижалась на 48,1%, через месяц — в два раза. Число Tr, вовлеченных в агрегаты, на десятые сутки уменьшалось на 24,6%, через месяц — на 50,7%. У большинства больных отмечалось улучшение клинического состояния, выражающееся в уменьшении одышки, отеков, повышении переносимости физической нагрузки и, как следствие, улучшение ФК по NYHA (у 91% пациентов).

Отмечалась тенденция в отношении небольших кровотечений. У 3 больных наблюдалась кровоточивость десен, у 2 — микрогематурия. У 1 больного на 4-й день приема варфарина развился некроз кожи, что потребовало отмены препарата. Осложнение связано со снижением уровня протеина С в ответ на антикоагулянтную терапию, механизм действия которой связан с уменьшением выработки *in vivo* thrombin, вследствие чего тромбируются микрососуды кожи, также это может быть связано с нераспознанным наследственным дефицитом антикоагулянта — протеина С. Подобное снижение уровней эндотелиального протеина С-рецептора (EPCR) отмечается у некоторых пациентов, начинающих лечение варфарином при тромбических расстройствах.

Таким образом, комплексная антитромботическая терапия позволяет коррегировать дисбаланс гемостаза, предотвращает риск развития ТЭО у больных с механическими ИКС. Комбинация варфарина и кардиомагнила снижает риск развития системных эмболий, но способствует некоторому увеличению геморрагических осложнений. Необходимо сокращать дозу варфарина у бессимптомных пациентов, имеющих

Таблица 4

Коррекция дисбаланса гемостаза после митральной комиссуротомии

Показатели	До лечения	5 сутки	10 сутки	месяц	Контроль
МНО	1,29±0,07	1,58±0,09	2,27±0,12	2,47±0,14	0,9±0,05
РФМК	11,1±2,2	9,6±0,8	7,8±1,4	5,1±0,9	<4
Сумма активных форм Тг	36,8±1,02	29,3±2,0	19,1±1,9	18,4±1,7	17,5±1,2
Число Тг, вовлеченных в агрегаты	13,8±2,3	12,3±1,5	10,4±1,8	6,8±1,3	7,68±1,2

МНО > 3,3 или увеличенный риск кровоизлияния; при умеренно поднятом МНО – избегать сокращения дозы варфарина больше чем на 20%. Среднее значение МНО у больных с ИКС составляет 2,7 (p=0,03); при уменьшении дозы варфарина от 21-43% МНО = 1,7 (p<0,001). Для снижения риска ТЭО в от-

даленном послеоперационном периоде следует проводить комплексную оценку системы гемостаза, включающее МНО, количество тромбоцитов, концентрацию фибриногена, с целью последующей коррекции антикоагулянтной терапии и определения показаний к назначению дезагрегантов.

Литература

- Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и конторлируемая терапия нарушений гемостаза. М., « Ньюдиамед-АО», 2001, с.185.
- Бокарев И.Н., Козлова Т.В. Принципы рациональной терапии оральными антикоагулянтами. Тромбоз, гемостаз и реология. №4(4), 2000, с.16-22.
- Герасимова О.Б., Ярыгин А.С., Андриевских И.А. и др. Выживаемость и летальность больных ревматическими пороками сердца в отдаленном периоде после протезирования клапанов в зависимости от выраженности недостаточности кровообращения до операции. Актуальные вопросы клинической медицины. Челябинск, 2002, с.55-56.
- Герасимова О.Б., Калев О.Ф. Динамика основных эхокардиографических показателей в отдаленные сроки после протезирования клапанов у больных ревматическими пороками сердца. Актуальные проблемы практической медицины. Челябинск, 2001, с.24-25.
- Ермакова Л.А. Особенности познавательных процессов у кардио-хирургических больных с приобретенными пороками сердца. Материалы VII Всероссийского съезда психологов, 25-28 июня 2003. Издательство СПб. Государственный университет, т.3, с.269-273.
- Железнев С.И., Варнек Ю.В. и др. Сопутствующая патология как фактор риска при коррекции приобретенных пороков сердца у больных в возрасте старше 60 лет. Новосибирский ГУ НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина МЗ РФ. Сердечно-сосудистые заболевания, 2003, с.33.
- Ильина В.Е. Тромбозомболические осложнения у больных после сочетанных митрально-аортальных пороков сердца//Сердечно-сосудистые заболевания, 2003, т.4, №11, с.49.
- Казаков А.Н. Клинико-гемодинамическая оценка клапанов «МедИнж-2» при коррекции приобретенных пороков в отдаленные сроки после операции//Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, Москва, 2004, с.389.
- Малиновская Я.В., Глотова Н.И. и др. Показатели системы гемостаза при формировании дисфункции ИКС. Материалы восьмого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, 2002, с.252.
- Материалы X Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, ноябрь 2004, т.5, №11, с.10-13
- Муратов Р.М., Бабенко С.И. и др. Результаты протезирования механическими и биологическими протезами// Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2004, с.428.
- Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва, 1999, с. 296-299.
- Резник И.И., Суханов В.А. и др. Особенности системы гемостаза и ее коррекции при парапротезном эндокардите // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2003, т.4, №11, с.277.
- Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Бокарева Е.В. и др. Амбулаторное лечение больных с искусственными клапанами сердца//Сердце, том 3, №2(14), 2004, с.82-85.
- Agno W, Turpie AG, Steidl L et al. Comparison of a daily fixed 2.5-mg warfarin dose with a 5-mg, international normalized ratio adjusted, warfarin dose initially following heart valve replacement// Am. J. Cardiol. 2001 Jul 1;88(1):40-44.
- Altman R., Rouvier J., Gurfinkel E. et al. Comparison of high-dose with low-dose aspirin in patients with mechanical heart valve replacement treated with oral anticoagulant//Circulation 1996, 94, p.2113-2116.
- Chiang C.W., Lo S.K., Ko Y.S. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis: a prospective study// Ann. Intern. Med. 1998, v.128, p.885-889.
- Gullov A.L., Koefoed B.G., Petersen P. Bleeding complications to longterm oral anticoagulant therapy// J. Thrombosis and Thrombolysis, 1994, 1, p.17-25.
- Hassouna A, Allam H. Oral anticoagulation therapy during pregnancy in patients with mechanical mitral valves: a prospective study// Cardiovasc. Surg. 2001 Oct; 9(5): 478-481.
- Harts R.S. et al. Comparative study of warfarin versus antiplatelet therapy in patients with a stude Medical valve in the aortic position//J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1986, 92 (4), p.684-690.
- Kuntz C.E., Blackstone E.H., Ebels T. Thromboembolism and mechanical heart valves: a randomized study revised//Am. Thorac. Surg. 1998, v.66, p.101-107.
- Srimannarayana J, Varma RS, Satheesh S et al. Prevalence of left atrial thrombus in rheumatic mitral stenosis with atrial fibrillation and its response to anticoagulation: a transesophageal echocardiographic study//Indian Heart J. 2003 Jul-Aug;55(4):358-361.
- Stein P. D., Alpert J. S., Copeland J. G. et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and bioprosthetic heart valves//Chest. 1995, 108, 371S-9S.
- Turpie A. G. G. Antithrombotic therapy following heart valve replacement//Thromb. Haemost. 1997, 78(1). p.382-385.
- Tinmouth AH, Morrow BH, Cruickshank MK et al. Dalteparin as periprocedure anticoagulation for patients on warfarin and at high risk of thrombosis//Ann. Pharmacother. 2001 Jun;35(6):669-674.
- Wilkinson TJ, Sainsbury R. Evaluation of a warfarin initiation protocol for older people// Intern. Med. J. 2003 Sep-Oct;33(9-10):465-467.
- Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H et al. Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin// Thromb. Haemost. 2003 Feb;89(2):278-283.

Поступила 22/03-2005