

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ И АНТИАГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ В УСЛОВИЯХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРОВЕСБЕРЕГАЮЩИХ МЕТОДИК У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ю.С. Свирко

НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск

julia@cardio.tsu.ru

Ключевые слова: кардиохирургические пациенты с ИБС, адаптационная гипокситерапия, тромбоцитарный гемостаз.

В настоящее время широкое применение в кардиохирургии находят кровесберегающие методики, позволяющие снизить дозы, а в идеале и отказаться от применения препаратов донорской крови. Главным аргументом в пользу использования этих методик служит уже не только угроза переноса с донорской кровью многочисленных инфекций, но и реакции реципиентов на ее введение. Непрерывное открытие новых, ранее неизвестных инфекций, иммунологические проблемы совместимости и религиозные ограничения, запрещающие переливание человеку чужой крови, препятствуют использованию препаратов донорской крови [5, 15]. Одним из основных принципов формирования гемотрансфузионных альтернатив является предоперационная оптимизация эритромассы пациента [4]. Для этой цели возможно использовать адаптационную гипокситерапию в комплексе с нутритивной терапией. Эффекты адаптационной гипокситерапии, проявляющиеся в усилении эритропоэза, увеличении концентрации гемоглобина крови, улучшении переносимости гипоксии, позволили нам использовать эту методику в качестве кровесберегающей. Помимо этого, нам представлялось важным использование нутритивного компонента как дополнительного источника субстратов для синтетических и энергетических реакций в процессе адаптогенеза [10].

Система гемостаза, как и любая из систем организма, активно участвует в реализации адаптивных функций. Несмотря на разную выраженность атеросклеротического поражения, состояние системы гемостаза у пациентов с ИБС в значительной степени сходно из-за общих нарушений гомеостаза, обусловленных сочетанием хронической гипоксии, воспалительного процесса и метаболических изменений, на

которые система гемостаза реагирует унифицировано – развитием прокоагулянтной тенденции [12]. Кроме того известен факт усиления прокоагулянтной активности системы свертывания крови при любых стрессорных воздействиях, в том числе и при гипоксических. Поэтому в ситуации превалирования известных патогенетических факторов ИБС, в частности нарушения микроциркуляции и ухудшения кровоснабжения миокарда вследствие образования тромбоцитарных агрегатов и тромбов в местах стенозов коронарных артерий, нам было важно проанализировать изменения показателей гемостаза в условиях применения кровесберегающих методов, в частности адаптационной гипокситерапии в комплексе с нутритивной терапией.

Целью исследования стало изучение особенностей функциональной активности тромбоцитов и антиагрегационной активности стенки эндотелия при использовании адаптационной гипокситерапии в комплексе с нутритивной терапией у кардиохирургических пациентов с ИБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Комплексная терапия, включающая адаптационную гипокситерапию и нутритивную терапию, была проведена 16 кардиохирургическим пациентам с ИБС II–IV ФК ($57,2 \pm 5,1$ лет) с белково-энергетической недостаточностью и низким уровнем гемоглобина в предоперационном периоде. Поскольку методика адаптационной гипокситерапии широко изучалась в нашем отделе сердечно-сосудистой хирургии как часть комплексной подготовки пациентов к кардиохирургической операции [11], исследования были проведены также с целью использования ее в качестве кровесберегающей составляющей. Известен факт улучшения функциональ-

ного состояния органов и систем организма человека путем адаптации его к гипоксии [3, 9], который позволяет предполагать возможность повышения резистентности организма к операционному стрессу, в том числе и к кровопотере. Проведение адаптационной гипокситерапии осуществляли на основании рекомендаций МЗ СССР № 10–11/119 [14], результатов современных исследований [3, 6], а также собственных наработок, успешно применяемых нами с 1997 года [11]. Методика адаптационной гипокситерапии представляла собой сеансы вдыхания пациентами гипоксической газовой смеси циклами, в которых 5-минутное вдыхание смеси чередовалось с 5-минутным дыханием атмосферным воздухом. Сеанс состоял из 5–10 циклов ежедневно в течение от одной до трех недель. Одновременно у этих пациентов проводилась нутритивная терапия, включающая назначение гиперкалорической питательной смеси «Нутридринк» фирмы Nutricia три раза в день по 200 мл, обеспечивающая эффективную коррекцию белково-энергетической недостаточности [10].

Для анализа влияния комплексной терапии на функциональную активность тромбоцитарного гемостаза и сосудистой стенки нами были выбраны следующие параметры: спонтанная агрегация тромбоцитов, рассматриваемая на современном этапе как один из факторов риска прогрессирования ИБС, индуцированная АДФ-агрегация тромбоцитов, а также антиагрегационная активность стенки сосудов. Функциональную активность тромбоцитов определяли по изменению светорассеивания с помощью лазерного анализатора тромбоцитов Биола 230 LA (Россия) [2]. Определение антиагрегационной активности стенки сосуда проводили при помощи манжеточной пробы [13]. Известно, что подоб-

ная локальная ишемия ведет к высвобождению из эндотелия сосудов в кровь простациклина и других естественных антикоагулянтов [13]. Антиагрегационную активность сосудистой стенки выражали в виде индекса – отношения максимальной степени агрегации тромбоцитов до и после окклюзии сосудов плеча.

Статистическую обработку результатов выполняли с применением интегрированной системы статистического анализа и обработки результатов STATISTICA 5.0. Нормальность распределения оценивали с использованием Shapiro-Wilk W-статистики при $n \leq 50$. В качестве границы статистической значимости принимали значение $p=0,05$. Оценку статистической достоверности проводили с помощью непараметрических критериев – T test Wilcoxon, U test Mann-Whitney [1,7].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования функциональной активности тромбоцитов и антиагрегационной активности эндотелия, проведенного в группе здоровых доноров и в группе пациентов с ИБС до и после проведения комплекса адаптационной гипокситерапии и нутритивной терапии, представлены в таблице.

У пациентов с ИБС показатель спонтанной агрегации тромбоцитов составил $2,2 \pm 0,35$ отн. ед., что в 1,8 раза превышает аналогичный показатель у здоровых доноров ($1,2 \pm 0,08$ отн. ед., $p < 0,05$). Степень агрегации тромбоцитов, индуцированная АДФ, соответствовала $42,4 \pm 5,08\%$, что также оказалось в 1,5 раза выше такового у здоровых доноров ($28,5 \pm 4,20\%$, $p < 0,05$). Показатель АДФ-агрегации у пациентов с ИБС был $7,7 \pm 1,18$ отн. ед., незначительно превышая аналогичный показатель у здоровых доноров

Функциональная активность тромбоцитов и антиагрегационная активность эндотелия при проведении комплексной терапии у кардиохирургических пациентов ИБС

Группа	Показатель спонтанной агрегации, отн. ед.	Степень АДФ-агрегации, %	Показатель АДФ-агрегации, отн. ед.	Антиагрегационная активность стенки сосудов, усл. ед.
Здоровые доноры (n=14)	$1,2 \pm 0,08$	$28,5 \pm 4,20$	$4,5 \pm 1,24$	$1,4 \pm 0,29$
Пациенты с ИБС (до терапии) (n=16)	$2,2 \pm 0,35^*$	$42,4 \pm 5,08^*$	$7,7 \pm 1,18$	$0,8 \pm 0,17^*$
После проведения терапии (n=13)	$1,5 \pm 0,27^\#$	$34,1 \pm 3,37^\#$	$5,6 \pm 1,22$	$1,2 \pm 0,25^\#$

* $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами, # $p < 0,05$ по сравнению с данными у пациентов с ИБС до терапии

($4,5 \pm 1,24$ отн. ед.). Антиагрегационная активность стенки сосудов в 1,8 раза была ниже, чем в группе здоровых доноров и составила $0,8 \pm 0,17$ усл. ед. (против $1,4 \pm 0,29$, $p < 0,05$). Таким образом, у пациентов с ИБС все исследуемые показатели отличались от аналогичных показателей здоровых доноров. Результаты настоящего исследования, как и данные литературы, свидетельствуют о повышенной активности тромбоцитов и снижению антиагрегационной активности сосудистой стенки у пациентов с ИБС.

Ведущим механизмом усиления агрегационного ответа тромбоцитов у пациентов с ИБС является поражение и дисфункция сосудистой стенки и активация тромбоцитов. Изменение структуры сосудистой стенки лишает эндотелий тромборезистентных свойств, нарушает кровоток и сдвиговые напряжения в результате стенозирования и вазоконстрикции. Последняя провоцируется выделяющимся при активации тромбоцитов тромбоксаном А₂ и эндотелином-1. Нарушение целостности сосудистой стенки провоцирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, ведет к активации коагуляционного звена гемостаза, образованию тромбина, который в свою очередь вызывает еще большую агрегацию тромбоцитов [8, 16].

Полученные результаты манжеточной пробы подтверждают высказывание о нарушении функционального состояния эндотелия, поскольку высвободившиеся из эндотелия простагландин и другие естественные антикоагулянты не реализуют свою функцию активации аденилатциклазы, вследствие чего должно увеличиться содержание циклического АМФ, вызывающего релаксацию сосудов и препятствующего активации тромбоцитов. Наши данные позволяют предполагать нарушение баланса регуляторов тонуса сосудов с преобладанием вазоспастических и ослаблением дилататорных реакций в поврежденном эндотелии.

После проведения комплексной терапии, включающей адаптационную гипокситерапию и нутритивную терапию, были отмечены следующие особенности функциональной активности тромбоцитов и эндотелия. Показатель спонтанной агрегации тромбоцитов значительно снизился и составил $1,5 \pm 0,27$ отн. ед., что в 1,5 раза ниже значений, полученных до терапии ($p < 0,05$), и стал сравним со значениями агрегации у здоровых доноров. Степень индуцированной АДФ-агрегации также снизилась после проведенной комплексной терапии и составила $34,1 \pm 3,37\%$, что в 1,2 раза ниже исходной степени агрегации у пациентов с ИБС.

При сравнении с аналогичным показателем у здоровых доноров статистически достоверных различий результатов не обнаружено. Выявлена тенденция к снижению показателя индуцированной агрегации после проведения комплексной терапии, значение которого соответствовало $5,6 \pm 1,22$ усл. ед. и не отличалось от показателей агрегации у здоровых доноров. Значение антиагрегационной активности сосудистой стенки под влиянием комплексной терапии соответствовало $1,2 \pm 0,25$ усл. ед., в 1,5 раза ($p < 0,05$) превышая этот показатель до проведения терапии. Достоверных отличий исследуемого показателя со здоровыми донорами не выявлено.

Резюмируя вышесказанное, можно утверждать о снижении спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, повышении антиагрегационной активности сосудистой стенки у пациентов с ИБС под воздействием адаптационной гипокситерапии и нутритивной терапии.

Механизм нормализующего действия этого комплекса на функциональную активность тромбоцитов и эндотелия, возможно, связан с ингибированием доминирующей роли тромбоксана А₂ в системе метаболитов арахидоновой кислоты. Известен также механизм усиления продукции оксида азота сосудистой стенкой в результате воздействия гипоксии, являющегося основным стимулятором образования цГМФ. ЦГМФ, активизируя цГМФ-зависимую протеиназу, создает условия для открытия многочисленных калиевых и кальциевых каналов, которые приводят к расслаблению гладких мышц благодаря выходу калия и кальция из мышц при реполяризации. Аналогичный эффект оказывает и другой мощный антиагрегант и антикоагулянт – простагландин: удаление ионов кальция из гладких мышц, что препятствует спазму сосудов, агрегации тромбоцитов и свертыванию крови. Видимо, гипокситерапия приводит к усилению продукции оксида азота, а также к сбалансированному синтезу простагландина и тромбоксана А₂. Совокупность вышеописанных факторов, а также воздействие таких биологически активных веществ, как ацетилхолин, кинины, серотонин, катехоламины предполагает наличие гомеостатического баланса между эндотелием сосудов и тромбоцитами, препятствующего адгезии тромбоцитов к стенке сосудов и тромбообразованию.

ВЫВОДЫ

Комплексная терапия, включающая адаптационную гипокситерапию и нутритивную тера-

пию, используется нами в качестве кровесберегающей методики, позволяющей снизить использование препаратов донорской крови во время и после кардиохирургической операции у пациентов с ИБС. Механизм воздействия предложенного комплекса на систему тромбоцитарного гемостаза и функциональной активности эндотелия реализуется посредством снижения спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, а также повышения антиагрегационной активности сосудистой стенки. Нормализация вышеуказанных показателей является одной из причин снижения осложнений со стороны системы гемостаза и, следовательно, снижения использования препаратов донорской крови в периоперационном периоде у кардиохирургических пациентов с ИБС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боровиков В.П., Боровиков И.П. *Statistica: Статистический анализ и обработка данных в среде Windows*. М.: Информационно-издательский дом «Филинь», 1997. 608 с.
2. Габбасов З.А., Попов В.Е., Гаврилов И.Ю. и др. // *Лаб. дело*. 1989. № 10. С. 15–18.
3. Дудко В.А., Соколов А.А. *Моделированная гипоксия в клинической практике*. Томск: STT, 2000. 352 с.
4. Зильбер А.П. *Методы и режимы гемотрансфузии при кровопотере: клинико-физиологические аспекты* // *Бескровная хирургия. Новые направления в хирургии, анестезиологии, трансфузиологии*: Сб. докл. / Под ред. Ю.В. Таричко. М.: Центр образовательной лит-ры, 2003. С. 15–19.
5. Иваницкий Г.Р. *Дар жизни или поцелуй смерти* // *Вестник РАН*. 1999. Т. 69. № 3. С. 273–276.
6. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. *Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте: рук-во для врачей*. М.: Медицина, 2003. 412 с.
7. Лакин Г.Ф. *Биометрия*. М., 1990. 352 с.
8. Лишневская В.Ю., Коркушко В.О., Саркисов К.Г., Дужак Г.В. // *Успехи геронтологии*. 2002. Вып. 9. С. 262.
9. Меерсон Ф.З., Пшенникова В.Г. *Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам*. М.: Медицина, 1988. 253 с.
10. *Основы клинического питания. Материалы лекций для курсов Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания* / Под ред. Л. Соботка: Пер. с англ., Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. 461 с.
11. Подоксенов Ю.К. *Адаптация к периодической гипоксии в комплексе предоперационной подготовки кардиохирургических больных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук*. Томск, 2001. 200 с.
12. Ройтман Е.В. // *Гемостаз и реология*. № 4. 2007. С. 67–71.
13. Соколов Е.И., Балуда В.П., Балуда М.П. и др. // *Кардиология*. 1986. № 12. С. 44–48.
14. Стрелков Р.Б., Белых А.Г., Соболев А.А. *Нормобарическая гипоксия: Метод. рекомендации МЗ СССР № 10-11/119*. М.: Медицина, 1988. 12 с.
15. Таричко Ю.В. *Проблема развития и внедрения методов бескровной хирургии в мировой практике* // *Бескровная хирургия. Новые направления в хирургии, анестезиологии, трансфузиологии*: Сб. научн. докл. / Под ред. Ю.В. Таричко. М.: Центр Образовательной лит-ры, 2003. С. 3–6.
16. Marcucci R., Gori A.M., Paniccia R. et al. // *Atherosclerosis*. 2007. V. 195. № 1. P. 217–223.

SOME FEATURES OF PLATELET FUNCTIONAL ACTIVITY AND ENDOTHELIAL ANTIAGGREGATORY ACTIVITY IN CIRCUMSTANCES WHEN BLOOD-SAVING TECHNIQUES ARE USED IN CARDIAC PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Yu.S. Svirko

The article focuses on a change of platelet hemostasis and antiaggregatory activity of vascular walls during preoperative use of adaptive hypoxia therapy in combination with nutritive treatment in 16 coronary heart disease (CHD) patients with protein-calorie deficiency and a low level of hemoglobin. The study results demonstrate an increase in platelet activity and a decrease in antiaggregatory activity of vascular walls in CHD patients. On completing complex therapy it was found out that the indicator of spontaneous platelet aggregation and the degree of ADP-induced aggregation as compared to those observed before therapy were lower by 1.5 and 1.2 times respectively. When comparing these indicators with similar profiles in healthy donors, no statistically significant differences were found. The measure of antiaggregatory activity of vascular walls subjected to complex therapy exceeded that observed before therapy by 1.5 times. Resetting the above parameters is one of the causes leading to reduction of complications in the hemostatic system and, consequently, to a lesser number of donor blood preparations used perioperatively in CHD patients.