

УДК 616.132.2-089.86-085.273.5-036.8-073.7

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-145–155

Для цитирования: Фанаскова Е.В., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Тютрин И.И., Пенская Т.Ю., Учасова Е.Г., Дылева Ю.А., Барбараш О.Л. Возможность применения метода низкочастотной пьезотромбоэластографии для оценки гемостатического потенциала крови при операциях коронарного шунтирования на фоне длительной аспириротерапии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 145–155

## Возможность применения метода низкочастотной пьезотромбоэластографии для оценки гемостатического потенциала крови при операциях коронарного шунтирования на фоне длительной аспириротерапии

Фанаскова Е.В.<sup>1</sup>, Груздева О.В.<sup>1,2</sup>, Акбашева О.Е.<sup>3</sup>, Тютрин И.И.<sup>3</sup>,  
Пенская Т.Ю.<sup>1</sup>, Учасова Е.Г.<sup>1</sup>, Дылева Ю.А.<sup>1</sup>, Барбараш О.Л.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

<sup>2</sup> Кемеровский государственный медицинский университет (КемГМУ) Россия, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить систему гемостаза на фоне длительной аспириротерапии с помощью теста VerifyNow Aspirin, агрегатограммы и низкочастотной пьезотромбоэластографии у больных с ишемической болезнью сердца при проведении коронарного шунтирования.

**Материал и методы.** Обследовано 100 человек с с ишемической болезнью сердца, которые принимали аспирин (75–100 мг/сут) более 1 года. Исследования проводили в периоперационный период коронарного шунтирования без отмены аспирина. Оценку гемостаза осуществляли с помощью теста VerifyNow Aspirin (Accumetrics, США), агрегатограммы (Helena Laboratories AggRAM™, Великобритания) и низкочастотной пьезотромбоэластографии (АРП-01М «Меднорд», Россия).

**Результаты.** Пациенты, включенные в исследование, были чувствительны к аспирину в условиях длительного приема препарата: показатель теста VerifyNow ARU составил  $(496,9 \pm 21,3)\%$ , агрегация тромбоцитов на аденозиндифосфат (АДФ) и адреналин снижалась на 46 и 52% соответственно. В ранний послеоперационный период агрегация тромбоцитов снизилась на АДФ – 73,2%, коллаген – 75,9%, адреналин – 82,64% по сравнению с контрольной группой. Периоперационные геморрагические осложнения в исследуемой группе не отмечались. Снижение агрегации тромбоцитов при аспириротерапии сопровождалось увеличением тромбиновой активности крови, что позволяет оценить метод низкочастотной пьезотромбоэластографии. В раннем послеоперационном периоде по результатам низкочастотной пьезотромбоэластографии тромбиновый потенциал, антикоагулянтная и фибринолитическая активность крови частично нормализуются, не достигая при этом уровня контрольной группы.

**Заключение.** Для оценки гемостаза в условиях аспириротерапии целесообразно применять метод низкочастотной пьезотромбоэластографии, позволяющий в отличие от теста VerifyNow Aspirin и

✉ Груздева Ольга Викторовна, e-mail: o\_gruzdeva@mail.ru.

традиционной агрегатограммы выявить степень нарушения тромбиновой активности крови и провести интегративную оценку всех звеньев гемостаза.

**Ключевые слова:** аспирин, VerifyNow Aspirin тест, агрегатограмма, низкочастотная пьезотромбоэластография, коронарное шунтирование.

## ВВЕДЕНИЕ

Основная дискуссия по применению аспирина для профилактики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС) базируется на балансе пользы и риска препарата [1]. С одной стороны, аспирин имеет достаточно высокий уровень безопасности, позволяет предотвратить развитие тромбоэмболических событий, улучшает состояние шунтов после коронарного шунтирования (КШ) [2], с другой, его применение может ассоциироваться с более высоким риском кровотечений при хирургических вмешательствах [3, 4]. В связи с этим вопрос о целесообразности прекращения аспиринотерапии в предоперационном периоде у пациентов с плановыми хирургическими вмешательствами на коронарных артериях до сих пор обсуждается. В большинстве кардиохирургических клиник достаточно широко распространена практика отмены антиагрегантов на этапе подготовки пациента к плановому КШ. Так, приблизительно у 30–40% пациентов хирургические вмешательства являются причиной отмены аспирина [5].

В связи с геморрагическими осложнениями около 50–60% кардиохирургических пациентов в периоперационном периоде получают компоненты донорской крови [6], а в 2–9% случаев требуются повторные операции по поводу развития послеоперационных кровотечений [7, 8]. При этом повышенная кровопотеря обусловлена не только угнетением функциональной активности тромбоцитов на фоне аспиринотерапии, но и развитием стресс-индуцированных нарушений в системе гемостаза, свойственных любому оперативному вмешательству, особенно в условиях искусственного кровообращения. В связи с этим актуален своевременный и адекватный мониторинг нарушений гемокоагуляции. Стандартные лабораторные тесты дают только частичную диагностическую информацию, и важные дефекты коагуляции, например снижение стабильности тромба или гиперфибринолиз, остаются незамеченными [9].

Все большую популярность приобретают тесты point-of-care (POC), позволяющие получить быструю оценку функциональной активности

тромбоцитов и провести мониторинг антитромбоцитарной терапии. В клинических исследованиях успешно апробирована система VerifyNow Aspirin (Accumetrics, США), которая является простым и удобным методом для определения остаточной реактивности тромбоцитов на фоне приема аспирина, подбора индивидуальной дозы препарата и мониторинга его эффективности. Перспективным методом интегративной оценки всех звеньев гемостаза может быть низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ), позволяющая в режиме point-of-care оценить гемостатический потенциал в цельной крови [10].

Цель исследования – оценить систему гемостаза на фоне длительной аспиринотерапии с помощью теста VerifyNow Aspirin, агрегатограммы и низкочастотной пьезотромбоэластографии у больных ИБС при проведении коронарного шунтирования.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из регистра коронарного шунтирования, включающего более 1 317 человек, методом «случай – контроль» было последовательно отобрано 100 человек с ИБС, которым была выполнена плановая операция коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

Критерии включения: прием аспирина (75–100 мг/сут) на дооперационном этапе более 1 года; возраст пациента – до 75 лет; информированное согласие пациента; наличие терапевтического эффекта на аспирин: значение ARU < 550% (тест VerifyNow Aspirin). Основные клинико-анамнестические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Критерии исключения: сочетанные и симультанные операции; реоперации и предшествующие оперативные вмешательства; острый коронарный синдром с необходимостью применения двойной антитромбоцитарной терапии; осложнения во время оперативного вмешательства, потребовавшие повторного подключения аппарата искусственного кровообращения (ИК) или внутриартериальной баллонной контрапульсации; рестернотомия в раннем послеоперационном периоде, связанная с хирургическим источником кровотечения; отсутствие терапевтического эф-

фекта на аспирин: значение ARU  $\geq 550\%$  (тест VerifyNow Aspirin); геморрагические заболевания в анамнезе; гематокрит менее 30%, гемоглобин менее 100 г/л; число тромбоцитов менее 100 и более  $450 \times 10^9/\text{л}$ . А также терапия препаратами, содержащими плазменные факторы свертывания крови; периоперационные гемотрансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови, свежезамороженной плазмы; наличие сопутствующих воспалительных и (или) онкологических заболеваний; беременность; заместительная гормональная терапия; отказ пациента от участия в исследовании.

Т а б л и ц а 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов	
Показатель	Количество
Мужчины/женщины	78/22
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии	81
Артериальная гипертензия в анамнезе	43
Курение	83
Ожирение	24
Гиперхолестеролемия	38
Сахарный диабет 2-го типа в анамнезе	28
Клиника стенокардии	100
Инфаркт миокарда (1 и более) в анамнезе	39
Постинфарктный кардиосклероз	38
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	11
<i>Стратегия лечения</i>	
$\beta$ -адреноблокаторы и АПФ	98
Блокаторы $\text{Ca}^{2+}$ -каналов	84
Блокаторы $\text{Ca}^{2+}$ -каналов	98
Интродопные препараты	19
Диуретики	84
Нитраты	100
Аспирин (прием более 1 года)	100
Статины	99

Среди пациентов преобладали мужчины (78%), средний возраст которых составил 55 (51; 63) года. В 100% случаев у пациентов при обследовании выявлено атеросклеротическое поражение коронарного русла. Поражение двух коронарных артерий (КА) отмечено в 32% случаев, трех КА – в 65%. Гемодинамически значимые стенозы основного ствола левой КА выявлены у 31 пациента.

В период пребывания в стационаре исследуемые получали комбинированную коронароактивную, антиагрегантную терапию, включающую аспирин (75–100 мг/сут), бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антиангинальные препараты, статины в соответствии со стандартной практикой.

Всем пациентам проведено плановое первичное КШ с ИК без отмены антиагрегантной терапии согласно стандартным протоколам, принятым в учреждении. Средняя длительность искусственного кровообращения составила 86,5 (74;101) мин, средняя длительность пережатия аорты – 53 (47; 60) мин, средняя температура во время ИК – 35,3 (35,3; 36,0) °С, среднее количество шунтов – 3.

Контрольную группу составили 20 (4 женщины и 16 мужчин) практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами, вошедшими в исследование. Средний возраст лиц контрольной группы составил 56 (49; 62) лет. Исследование проводили в дооперационный (за 1 ч до вводного наркоза), интраоперационный (через 20 мин после проведения протаминизации) и ранний послеоперационный (в среднем через 1 ч после поступления пациента в отделение реанимации) периоды.

Оценку эффективности антиагрегантной терапии аспирином на дооперационном этапе проводили с помощью системы VerifyNow ARU® (Accumetrics, США) с набором картриджей на действие аспирина (арахионовая кислота), в основе которой лежит метод оптической трансмиссионной агрегометрии. Метод основан на измерении агонист-индуцированной агрегации цельной крови: осуществляется турбодиметрическое распознавание агрегации тромбоцитов в крови, пропускаемой через картриджи, содержащих арахидоновую кислоту, которая активирует тромбоциты, повышая экспрессию GPIIb/IIIa рецепторов, посредством которых тромбоциты связываются с покрытыми фибриногеном микрочастицами. Изменение интенсивности проходящего света при агрегации система преобразует в единицы реактивности тромбоцитов (aspirin reaction units, ARU), отражающих остаточную реактивность тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов. С увеличением числа активированных тромбоцитов возрастает интенсивность прохождения света через исследуемый образец крови. В случае, если полученный результат превышает 549% ARU, считается, что эффект от приема аспирина отсутствует.

Материалом для исследования являлась цельная венозная кровь. Наличие терапевтического эффекта на аспирин считали при значении показателя ARU < 550 (тест VerifyNow Aspirin), где ARU – это остаточная реактивность тромбоцитов на фоне приема аспирина.

Функциональная активность тромбоцитов исследовалась при помощи метода световой агрегометрии на агрегометре Helena Laboratories AggRAM™ (Великобритания) с использованием

индукторов этого же производителя: АДФ в концентрации 1,25 мкмоль/мл, адреналин – 5 мкг/мл, коллаген – 100 мкг/мл. Степень агрегации тромбоцитов оценивалась по проценту максимального светопропускания, который в норме составил с АДФ 20–40%, адреналином – 40–60%, коллагеном – 50–75%. Материалом исследования являлась плазма обогащенная (ОТП).

Для оценки гемостатического потенциала цельной крови использовали метод НПТЭГ в режиме point-of-care с применением аппаратно-программного комплекса АРП-01М «Меднорд» (Россия), регистрационное удостоверение ФСР 2010/09767 от 30.12.2010. Анализировали следующие показатели пьезотромбоэластограммы (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Параметры низкочастотной пьезотромбоэластограммы	
Показатель	Значение
T1 – время реакции, мин	Время от начала свертывания до достижения максимального снижения амплитуды НПТЭГ
ИКК – интенсивность контактной фазы коагуляции, отн. ед.	Отражает агрегатное состояние тромбоцитов и других форменных элементов крови, первой и второй фазы коагуляции
ИКД – интенсивность коагуляционного драйва, отн. ед.	Характеризует протеолитический этап третьей фазы свертывания крови
КТА – константа тромбиновой активности, отн. ед.	Интенсивность начальной фазы протеолитического этапа фибринообразования
ИПС – интенсивность полимеризации сгустка, отн. ед.	Этап полимеризации третьей фазы гемокоагуляции
МА – максимальная плотность сгустка, отн. ед.	Наибольшая амплитуда низкочастотной пьезотромбоэластографии
$t_s$ – время достижения максимальной плотности сгустка, мин	Время формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка, окончание процесса образования поперечно-сшитого фибринового сгустка
ИТС – интенсивность тотального свертывания, отн. ед.	Отражает плотность фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка
ИЛРС – интенсивность лизиса и ретракции сгустка, %	Оценивает интегративную составляющую плазмينا, лейкоцитарных протеаз (фибринолиз)
КСПА – коэффициент суммарной противосвертывающей активности, отн. ед.	Отражает активность антикоагулянтной системы

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью непараметрических критериев. Для независимых данных использовали критерий Манна – Уитни, для зависимых – критерий Уилкоксона. Результаты представлены в виде медианы ( $Me$ ) и значений 25%- и 75%-го квартилей ( $Q1$ – $Q3$ ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p$  принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

С помощью теста VerifyNow установлено, что у пациентов с ИБС на дооперационном этапе показатель ARU составляет ( $496,9 \pm 21,3$ )%, что свидетельствует о наличии чувствительности к аспирину в условиях длительной аспириротерапии. Агрегация тромбоцитов на дооперационном периоде снижалась (табл. 3), особенно на АДФ и адреналин, соответственно на 46 и 52% по сравнению с контролем.

Во время операции после этапа протаминизации агрегационная способность тромбоцитов больных ИБС еще больше снижалась: при ис-

пользовании в качестве индуктора АДФ в 2,6 раза, адреналина – 4,6 раз, коллагена – 3,4 раза по сравнению с контролем. Минимальная агрегация тромбоцитов пациентов была выявлена в ранний послеоперационный период. Агрегация на АДФ и адреналин составила 73,2–82,64%, на коллаген – 75,9% от уровня контрольных значений (см. табл. 3).

Несмотря на значительное снижение агрегационной способности тромбоцитов, у пациентов существенной кровопотери не наблюдалось. Периоперационная кровопотеря, оцениваемая гравиметрическим методом, составила 759,0 (559; 990,5) мл: интраоперационно 527,6 (429,4; 679,7) мл, в течение первых 6 ч – 127,9 (87,5; 169,9) мл, в течение 1-х сут – 234,1 (129,6; 362,6) мл.

Таким образом, агрегатограмма отражает снижение агрегационной способности тромбоцитов у больных с ИБС на фоне длительной аспириротерапии и дополнительное снижение агрегации в интра- и ранний послеоперационный период. При этом у пациентов не выявлено существенной потери крови.

Т а б л и ц а 3

Периоперационная агрегация тромбоцитов у пациентов с ИБС на фоне аспиринотерапии, <i>Me (Q1–Q3)</i>				
Индуктор агрегации	Доля максимального светопропускания, %			
	Контроль	Пациенты с КШ на фоне аспиринотерапии		
		до операции	после этапа протаминизации	ранний послеоперационный период
АДФ	36,2 (19,1; 44,9)	19,7 (16,1; 22,3) $P_{1,2} = 0,036$	13,8 (10,7; 19,2) $P_{1,3} = 0,002$ $P_{2,3} = 0,015$	9,7 (7,5; 15,5) $P_{1,4} = 0,041$ $P_{2,5} = 0,025$ $P_{3,5} = 0,001$
Адреналин	57,6 (36,3; 66,0)	28,2 (28,3; 45,5) $P_{1,2} = 0,012$	12,4 (9,2; 18,5) $P_{1,3} = 0,001$ $P_{2,3} = 0,004$	10,0 (9,2; 18,7) $P_{1,4} = 0,017$ $P_{2,4} = 0,022$
Коллаген	65,1 (47,9; 77,3)	48,9 (25,4; 48,4) $P_{1,2} = 0,004$	18,1 (12,5; 28,3) $P_{1,3} = 0,016$ $P_{2,3} = 0,008$	15,7 (11,0; 27,8) $P_{1,4} = 0,025$ $P_{2,4} = 0,008$

Для поиска наиболее информативного метода оценки эффектов аспирина и мониторинга гемостаза в периоперационный период у пациентов параллельно проводили исследование процесса свертывания цельной крови методом низкочастотной пьезотромбоэластографии. По данным НПТЭГ,

дооперационный период сопровождался увеличением времени начальной реакции Т1, снижением контактной фазы коагуляции и формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка соответственно в 1,2; 2; 2,8 раза, что является подтверждением антиагрегантного эффекта аспирина (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Параметры низкочастотной пьезотромбоэластографии у пациентов с коронарным шунтированием на фоне аспиринотерапии, <i>Me (Q1–Q3)</i>				
Параметр	Контроль	Пациенты с коронарным шунтированием		
		до операции	после протамина	ранний послеоперационный период
Т1, мин	1,01 (0,47; 1,52)	2,14 (1,07; 4,30) $P_{1,2} = 0,019$	2,60 (1,25; 3,90) $P_{1,3} = 0,021$ $P_{2,3} = 0,003$	2,30 (1,40; 4,32) $P_{1,4} = 0,001$ $P_{2,4} = 0,004$ $P_{3,4} = 0,023$
ИКК, отн. ед.	24,70 (10,12; 40,51)	9,10 (6,50; 15,20) $P_{1,2} = 0,003$	8,10 (1,32; 10,80) $P_{1,3} = 0,015$ $P_{2,3} = 0,026$	8,80 (5,50; 19,90) $P_{1,4} = 0,024$ $P_{2,4} = 0,013$ $P_{3,4} = 0,009$
КТА, отн. ед.	30,18 (23,10; 42,00)	57,20 (45,30; 63,00) $P_{1,2} = 0,023$	19,10 (16,10; 31,50) $P_{1,3} = 0,021$ $P_{2,3} = 0,01$	21,00 (16,50; 38,46) $P_{1,4} = 0,011$ $P_{2,4} = 0,019$ $P_{3,4} = 0,002$
ИКА, отн. ед.	37,50 (30,02; 45,30)	47,80 (31,70; 52,10) $P_{1,2} = 0,008$	25,00 (14,93; 32,30) $P_{1,3} = 0,023$ $P_{2,3} = 0,015$	29,05 (23,00; 45,80) $P_{1,4} = 0,016$ $P_{2,4} = 0,001$ $P_{3,4} = 0,009$
ИПС, отн. ед.	19,78 (15,10; 24,70)	19,40 (13,20; 21,50) $P_{1,2} = 0,021$	14,90 (8,80; 20,10) $P_{1,3} = 0,008$ $P_{2,3} = 0,016$	15,75 (10,80; 18,20) $P_{1,4} = 0,029$ $P_{2,4} = 0,012$ $P_{3,4} = 0,009$

О к о н ч а н и е т а б л . 4

Параметр	Контроль	Пациенты с коронарным шунтированием		
		до операции	после протамина	ранний послеоперационный период
$t_5$ , мин	30,70 (23,30; 39,10)	36,90 (25,20; 68,40) $P_{1,2} = 0,045$	42,80 (35,10; 48,90) $P_{1,3} = 0,004$ $P_{2,3} = 0,021$	40,15 (33,50; 55,70) $P_{1,4} = 0,009$ $P_{3,4} = 0,003$ $P_{2,4} = 0,001$
МА, отн. ед.	551,00 (450,00; 649,00)	682,00 (592,00; 826,00) $P_{1,2} = 0,014$	473,00 (389,00; 615,00) $P_{1,3} = 0,0013$ $P_{2,3} = 0,001$	401,00 (352,00; 665,00) $P_{1,4} = 0,008$ $P_{3,4} = 0,004$ $P_{2,4} = 0,002$
ИТС, отн. ед.	20,00 (14,97; 25,01)	15,10 (11,54; 22,60) $P_{1,2} = 0,019$	14,70 (9,35; 21,70) $P_{1,3} = 0,006$ $P_{2,3} = 0,012$	14,90 (11,90; 17,30) $P_{1,4} = 0,003$ $P_{3,4} = 0,007$ $P_{2,4} = 0,021$
ИРАС, %	0,19 (0,27; 3,30)	0,74 (0,24; 1,05) $P_{1,2} = 0,003$	2,64 (0,85; 6,20) $P_{1,3} = 0,001$ $P_{2,3} = 0,019$	2,32 (0,45; 4,50) $P_{3,4} = 0,001$ $P_{2,4} = 0,031$
КСПА, отн. ед.	2,00 (1,76; 2,20)	2,46 (2,14; 2,66) $P_{1,2} = 0,001$	2,20 (1,54; 2,34) $P_{1,3} = 0,017$ $P_{2,3} = 0,009$	2,06 (1,95; 2,15) $P_{3,4} = 0,004$ $P_{2,4} = 0,001$

Однако, несмотря на хронометрическую гипокоагуляцию, отмечается существенное повышение тромбиновой активности: увеличение константы тромбиновой активности в 1,8 раза и интенсивности коагуляционного драйва в 1,3 раза относительно группы контроля. Максимальная амплитуда сгустка увеличена в 1,2 раза по отношению к контролю, что говорит о структурной гиперкоагуляции.

На фоне увеличения тромбиновой активности наблюдается тенденция к усилению антикоагулянтной и суммарной литической активности крови: увеличение показателей КСПА и ИРАС в 1,2 раза и более чем в три раза соответственно по отношению к контрольной группе.

Как видно из табл. 4, после проведения протаминизации динамика изменения анализируемых показателей НПТЭГ может быть оценена как сдвиг «вправо и вниз». При этом необходимо отметить, что изменения, выявленные на начальных этапах гемокоагуляции, стали более выраженными: время реакции Т1 статистически значимо увеличивается, а ИКК снижается по сравнению со значениями дооперационного периода.

Интраоперационно наблюдается снижение в 1,9 раза интенсивности протеолитического этапа фибринообразования (ИКД), существенное угнетение в 2,8 раза тромбиновой активности (КТА) на фоне структурной и хронометрической

гипокоагуляции (снижение МА и увеличение  $t_5$ ) по сравнению с дооперационным этапом. Регистрируется уменьшение ИПС, то есть угнетение процесса «латеральной сборки» фибрина. Значительно возрастает в 3,6 раза суммарная литическая активность крови (ИЛРС) на фоне снижения антикоагулянтной активности (КСПА) по сравнению с дооперационным этапом (см. табл. 4).

В раннем послеоперационном периоде по результатам НПТЭГ отмечается частичная нормализация гемостатического потенциала крови, которая не достигает при этом уровня контрольной группы (см. табл. 4). По сравнению с интраоперационными значениями выявлены снижение Т1 и увеличение ИКК, рост тромбиновой активности на фоне структурной и хронометрической гипокоагуляции, частичная нормализация интенсивности протеолитического этапа фибринообразования (ИКД). Показатель ИПС, характеризующий процесс «латеральной сборки» фибрина, увеличивался и достигал предела контрольных значений. Таким образом, длительный прием аспирина у пациентов с ИБС сопровождается не только специфическим антиагрегантным эффектом на начальных этапах гемокоагуляции, но и усиливает тромбиновую активность на фоне увеличения антикоагулянтной и литической активности крови.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение и профилактика ИБС с использованием ацетилсалициловой кислоты в оптимальных рекомендуемых дозах является адекватным способом антиагрегантного воздействия и приводит к значительному сокращению заболеваемости и смертности такой категории больных. Однако для своевременного выявления резистентности к препарату, угрозы геморрагических или тромботических осложнений применение аспирина требует правильной организации лабораторного мониторинга терапии в лечебных учреждениях, где это осуществляется.

К наиболее распространенным лабораторным подходам, позволяющим оценить дисфункцию тромбоцитов при назначении антиагрегантной терапии, можно отнести световую агрегатометрию и РОС-тесты, позволяющие получить быструю оценку функции тромбоцитов и измерить эффекты антитромбоцитарной терапии у постели больного. Классическая световая трансмиссионная агрегатометрия с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы является золотым стандартом исследования функциональной активности тромбоцитов, в том числе и при оценке эффектов аспирина у больных ИБС [11]. Показано, что длительный прием аспирина (см. табл. 3) вызывал существенное угнетение агрегационной активности тромбоцитов, опосредованной различными индукторами в большей степени на адреналин и меньшей степени на коллаген. Различия в действии индукторов на агрегацию тромбоцитов на фоне лечения аспирином обусловлено, по-видимому, тем, что препарат почти не оказывает влияния на фосфатидилинозитидный, тирозинкиназный пути передачи сигнала и не блокирует эффекты сильных агонистов (тромбина и коллагена).

Однако данный лабораторный метод имеет ряд ограничений: он достаточно трудоемок и длителен в выполнении, имеет неудовлетворительную воспроизводимость, требует применения только цитратной плазмы, богатой тромбоцитами, что дает лишь фрагментарную информацию о состоянии гемостаза [12]. Кроме того, в данном методе исключен анализ процесса гемокоагуляции от момента инициации и (или) амплификации фиброгенеза до образования поперечно сшитого фибрина и его последующего лизиса, в которых тромбоциты играют ключевую роль [10].

Все большую распространенность приобретают РОС-тесты, позволяющие получить быструю оценку функции тромбоцитов и измерить эффек-

ты антитромбоцитарной терапии у постели больного. В нашем исследовании функция тромбоцитов оценивалась с помощью системы VerifyNow ARU® (Accumetrics, США). При дооперационной оценке эффективности аспирилотерапии у всех пациентов показатель ARU был менее 550%, что свидетельствует о наличии чувствительности пациентов к аспирину. Полученные результаты подтверждаются данными дооперационной агрегатометрии: у всех исследуемых лиц снижена агрегация с двумя и более индукторами.

Однако с помощью данных лабораторных тестов получена лишь оценка агрегационной активности тромбоцитов, в то время как аспирин затрагивает все звенья системы гемостаза. Известно, что аспирин снижает доступность рецепторов к фибриногену, потенцирует выделение оксида азота из нейтрофилов и эндотелиальных клеток, снижает образование тромбина (в низких дозах на поверхности тромбоцитов, в более высоких (300 мг) – в плазме), активирует плазминоген и повышает фибринолиз. С целью возможности оценки фармакодинамического эффекта аспирина на весь процесс гемокоагуляции был использован метод низкочастотной пьезотромбоэластографии, позволяющий получить интегративную оценку всех звеньев гемостаза в режиме реального времени.

Результаты исследования, проведенного в дооперационный период, свидетельствуют о неоднозначном влиянии аспирина на все этапы фибриногенеза. С одной стороны, обнаружено снижение агрегационной активности тромбоцитов на начальном этапе гемостаза, характеризующееся увеличением времени реакции и снижением интенсивности контактной коагуляции по данным НПТЭГ, что совпадает с результатами других авторов [10]. С другой, снижение агрегационной активности тромбоцитов сопряжено с повышением прокоагуляционной активности крови. Согласно результатам экспериментальных работ С.Ю. Кочеткова (2015), применение аспирина у животных сопровождается увеличением концентрации фибриногена и протромбинового индекса, сокращением тромбинового времени, что указывает на наличие у аспирина прокоагулянтных эффектов [13]. По-видимому, неоднозначный эффект аспирина на систему гемостаза связан со снижением синтеза как тромбосана А<sub>2</sub>, так и простаглицлина, которые обеспечивают тромборезистентность эндотелиоцитов. Ингибирование синтеза простаглицлина способствует активации протромбогенного потенциала эндотелия и плазмы крови. Кроме того,

аспирин практически не подавляет экспрессию ЦОГ-2 в тромбоцитах, что приводит к продукции простагландинов (усиление агрегации и т.д.) и нарушению простагландин/тромбоксанового баланса и возникновением ретромбоза. Аспирин так же способен активировать фибринолиз через высвобождение активаторов пламиногена и «разрыхления» волокон фибрина, что совпадает с результатами данного наблюдения: более чем трехкратное увеличение показателя литической активности крови ИРАС по отношению к аналогичному показателю контрольной группы на дооперационном этапе.

Известно, что ИК ассоциировано с наличием множества факторов, воздействующих на функциональную активность тромбоцитов, среди которых: длительный контакт крови с поверхностью экстракорпоральных контуров аппарата ИК, гипотермия, высокие дозы гепарина с последующей нейтрализацией протамина-сульфатом, массивная инфузионно-трансфузионная терапия, операционная травма. Последствия этого воздействия не всегда предсказуемы и могут сопровождаться развитием постстрессорной дисфункцией тромбоцитов и, как следствие, развитием геморрагических осложнений, в том числе с развитием летального исхода. В представленном исследовании при оценке функционального состояния тромбоцитарного звена гемостаза после ИК наблюдалось еще большее, чем на дооперационном этапе угнетение начального этапа гемокоагуляции. Об этом свидетельствовали дальнейшее увеличение времени реакции Т1 и уменьшение интенсивности контактной коагуляции (см. табл. 4), что согласуется с результатами В.Н. Лазанюка (2016) [14], в которых также сообщалось о снижении показателей КТА и ИКД по отношению к аналогичным показателям контрольной группы. В раннем послеоперационном периоде функциональная активность тромбоцитов увеличивалась, но оставалась ниже дооперационного и контрольного уровней. Таким образом, длительная аспирилотерапия сопровождается снижением агрегационной активности тромбоцитов без развития кровотечений. На фоне умеренной структурной и хронометрической гипокоагуляции отмечается увеличение тромбиновой активности при полноценном формировании поперечношнитога фибрина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование у данной категории пациентов метода НПТЭГ позволяет в отличие от рутинных тестов оперативно в режиме реального времени

осуществить мониторинг функционального состояния системы гемостаза с интегративной оценкой всех ее звеньев. Применение метода НПТЭГ, по нашему мнению, является оптимальным для оценки в режиме реального времени состояния гемостатического потенциала крови у больных ИБС на фоне длительной аспирилотерапии при проведении коронарного шунтирования.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Фанаскова Е.В., Груздева О.В., Барбараш О.А., Акбашева О.Е., Тютрин И.И., Пенская Т.Ю., Учасова Е.Г., Дылева Ю.А. – разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных. Груздева О.В., Фанаскова Е.В., Акбашева О.Е., О.А. Барбараш – проверка критически важного интеллектуального содержания. Барбараш О.А., Фанаскова Е.В., Груздева О.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все участники исследования подписывали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово (протокол № 22 от 10.12.2015 г.).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бубнова М.Г. Аспирин в профилактике атеротромбоза и коронарной болезни сердца // *Российский кардиологический журнал*. 2010; 4 (84): 115–121.
2. Goldman S., Copeland J., Moritz T., Henderson W., Zaidina K., Ovitt T et al. Improvement in saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study // *Circulation*. 1988; 77: 1324–1332. DOI: 10.1161/01.cir.77.6.1324.
3. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 // *Российский кардиологический журнал*. 2014; 7 (111): 7–79.
4. Kallis P., Tooze J.A., Talbot S., Cowans D., Bevan D.H., Treasure T. Pre-operative aspirin decreases platelet aggregation and increases post-operative blood loss-prospective, randomised, placebo-controlled, double-blind



- clinical trial in 100 patients with chronic stable angina // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1994; 8: 404–409. DOI: 10.1016/1010-7940(94)90081-7.
5. Алтарев С.С., Барбараш О.А. Ацетилсалициловая кислота у пациентов перед плановыми хирургическими вмешательствами // *КардиоСоматика.* 2015; 3: 48–57.
  6. Чарная М.А., Дементьева И.И. Использование апрогитина при хирургических вмешательствах, сопряженных с высоким риском геморрагических осложнений // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2005; 11: 71–76.
  7. Kristensen K.L., Rauer L.J., Mortensen P.E. Kjeldsen B.J. Reoperation for bleeding in cardiac surgery // *Inter. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012; 14: 709–713. DOI: 10.1093/icvts/ivs050.
  8. Yüksel V., Huseyin S., Canbaz S., Ege T., Sunar H. Emergency geoperation after open heart surgery: ten years of experience // *Kardiocirurgia i Torakocirurgia Polska.* 2013; 10 (3): 195–198. DOI: 10.5114/kitp.2013.38090.
  9. Meybohm P., Zacharowski K., Weber C.F. Point-of-care coagulation management in intensive care medicine // *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine.* 2013: 397–412. DOI: 10.1007/978-3-642-35109-9\_33.
  10. Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств: методическое руководство / под ред. Тютрина и др. Томск: Меднорд–Техника, 2013: 67.
  11. Enriquez L.J. and Shore-Lesserson L. Point-of-care coagulation testing and transfusion algorithms // *British Journal of Anaesthesia* 103. (BJA/PGA Supplement). 2009: 114–122. DOI: 10.1093/bja/aer318.
  12. Голухова Е.З., Рябинина М.Н. Современные аспекты антиагрегантной терапии // *Креативная кардиология.* 2013; 1: 46–58.
  13. Кочетков С.Ю. Исследование влияния комбинированного применения ацетилсалициловой кислоты и производных 3-гидроксипирина и таурина на некоторые показатели гемостаза в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 2015: 145.
  14. Лазанюк В.Н., Тарабрин О.А., Босенко В.И. Диагностика и комплексная коррекция геморрагических расстройств у детей, оперированных по поводу цианотических врожденных пороков сердца // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016; 1: 60–70. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-1-60-70.

Поступила в редакцию 10.02.2017  
Утверждена к печати 30.06.2017

**Фанаскова Елена Викторовна**, зав. кабинетом трансфузионной терапии; мл. науч. сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза, отдел диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово.

**Груздева Ольга Викторовна**, д-р мед. наук, зав. лабораторией исследований гомеостаза, отдел диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ; доцент, кафедра патофизиологии, медицинской клинической биохимии, КемГМУ, г. Кемерово.

**Акбашева Ольга Евгеньевна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра биохимии и молекулярной биологии, СибГМУ, г. Томск.

**Тютрин Иван Илларионович**, д-р мед. наук, профессор, кафедра анестезиологии и реаниматологии, СибГМУ, г. Томск.

**Пенская Татьяна Юрьевна**, врач, клиничко-диагностическая лаборатория; мл. науч. сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза, отдел диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово.

**Учасова Евгения Геннадьевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза, отдел диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово.

**Дылева Юлия Александровна**, канд. мед. наук, науч. сотрудник лаборатории исследований гомеостаза, отдел диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово.

**Барбараш Ольга Леонидовна**, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ КПССЗ; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, КемГМУ, г. Кемерово.

(✉) Груздева Ольга Викторовна, e-mail: o\_gruzdeva@mail.ru

УДК 616.132.2-089.86-085.273.5-036.8-073.7

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-145-155

For citation: Fanaskova E.V., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Tyutrin I.I., Penskaya T.Yu., Uchasova E.G., Dyleva Yu.A., Barbarash O.L. Possibility of application of low-frequency piezothromboelastography method for the evaluation of haemostatic potential of blood in coronary bypass surgery on the background of long aspirinotherapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (3): 145–155

## Possibility of application of low-frequency piezothromboelastography method for the evaluation of haemostatic potential of blood in coronary bypass surgery on the background of long aspirinotherapy

Fanaskova E.V.<sup>1</sup>, Gruzdeva O.V.<sup>1,2</sup>, Akbasheva O.E.<sup>3</sup>, Tyutrin I.I.<sup>3</sup>, Penskaya T.Yu.<sup>1</sup>, Uchasova E.G.<sup>1</sup>, Dyleva Yu.A.<sup>1</sup>, Barbarash O.L.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Scientific-Research Institute of complex problems of cardiovascular disease  
6, Pine Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Kemerovo State Medical University  
22a, Str. Voroshilova, Kemerovo, 650002, Russian Federation*

<sup>3</sup> *Siberian State Medical University  
2, Moskow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Aim.** To assess the hemostatic system on the aspirin therapy background using the VerifyNow Aspirin test, as well as examining platelet aggregation and low-frequency piezothromboelastography in patients with coronary artery disease during coronary artery bypass grafting.

**Materials and methods.** 100 people with coronary artery disease who were taking aspirin (75–100 mg daily) for more than 1 year were examined. The study was performed in the perioperative period of coronary bypass surgery without aspirin withdrawal. Evaluation of hemostasis was performed by the VerifyNow Aspirin test (USA), platelet aggregation (Helena Laboratories AggRAM™, Britain) and the low-frequency piezothromboelastography (ARP-01M “Mednord”, Russia).

**Results.** Patients included in the study were sensitive to aspirin when under long-term administration of a drug: indicator test was VerifyNow ARU  $496,9 \pm 21,3\%$ , the platelet aggregation to ADP and adrenaline was reduced by 46% and 52%, respectively. In the early postoperative period platelet aggregation of ADP decreased by 73,2%, collagen – 75,9%, and adrenaline – 82,64% in comparison with the control group. Perioperative hemorrhagic complications in the study group were not observed. Reduction of platelet aggregation after aspirin therapy was accompanied by an increase in thrombin activity of the blood, which allows for evaluation of the method of low-frequency piezothromboelastography (LPTEG). In the early postoperative period, the results of LPTEG, thrombin potential, and anticoagulant and fibrinolytic activity of blood were partially normalized without reaching the level of the control group.

**Conclusion.** For the evaluation of hemostasis under aspirin therapy it is advisable to apply the low-frequency piezothromboelastography, which in contrast to the VerifyNow test and traditional platelet aggregation, allows one to reveal a degree of impairment in thrombin blood activity and to conduct an integrative assessment on all aspects of hemostasis.

**Key words:** aspirin, VerifyNow Aspirin test, platelet aggregation, low-frequency piezothromboelastography, coronary artery bypass grafting.

### REFERENCES

1. Bubnova M.G. Aspirin v profilaktike aterotromboza i koronarnoy bolezni serdtsa [Aspirin in the prevention of atherothrombosis and coronary heart disease] // *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal Russian Journal of Cardiology*. 2010; 4 (84): 115–1211 (in Russian).
2. Goldman S., Copeland J., Moritz T., Henderson W., Zadina K., Ovitt T et al. Improvement in saphenous vein

- graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study // *Circulation*. 1988; 77: 1324–1332. DOI: 10.1161/01.cir.77.6.1324.
3. Rekomendatsii po lecheniyu stabil'noy ishemicheskoy bolezni serdtsa. ESC 2013 [Recommendations for the treatment of stable coronary heart disease. ESC 2013] // *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal – Russian Journal of Cardiology*. 2014; 7(111): 7–79 (in Russian).
  4. Kallis I., Tooze J.A., Talbot S. et al. Pre-operative aspirin decreases platelet aggregation and increases post-operative blood loss-prospective, randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial in 100 patients with chronic stable angina // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1994; 8: 404–409. DOI: 10.1016/1010-7940(94)90081-7/
  5. Altarev S.S., Barbarash O.L. Atsetilsalitsilovaya kislota u patsiyentov pered planovymi khirurgicheskimi vmeshatel'stvami [Aspirin in patients prior to elective surgery] // *CardioComatika*. 2015; 3: 48–57 (in Russian).
  6. Charnaya M.A., Dementieva I.I. Ispol'zovaniye aprotinina pri khirurgicheskikh vmeshatel'stvakh, sopryazhennykh s vysokim riskom gemorragicheskikh oslozhneniy [Use of aprotinin in surgical interventions, associated with high risk of bleeding complications] // *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. – Pirogova Surgery. Journal of them N.I. Pirogov*. 2005; 11: 71–76 (in Russian).
  7. Kristensen K.L., Rauer L.J., Mortensen P.E. Kjeldsen B.J. Reoperation for bleeding in cardiac surgery // *Inter. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012; 14: 709–713. DOI: 10.1093/icvts/ivs050.
  8. Yksel V., Huseyin S., Canbaz S., Ege T., Sunar H. Emergency reoperation after open heart surgery: ten years of experience // *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*. 2013; 10 (3): 195–198. DOI: 10.5114/kitp.2013.38090.
  9. Meybohm P., Zacharowski K., Weber. CF. Point-of-care coagulation management in intensive care medicine // *Critical Care*. 2013; 17: 218. DOI: 10.1007/978-3-642-35109-9\_33.
  10. Tyutrin I.I., Udut V.V., Shpisman M.N. Nizkochastotnaya p'yezotromboelastografiya v diagnostike gemostazologicheskikh rasstroystv: metodicheskoye rukovodstvo [Low-frequency pezoelastografiya in the diagnosis of hemostatic disorders: methodical manual]. Tomsk: Mednord–Technology Publ., 2013: 67 (in Russian).
  11. Enriquez L.J. and Shore-Lesserson L. Point-of-care coagulation testing and transfusion algorithms // *British Journal of Anaesthesia* 103 (BJA/PGA Supplement). 2009: 114–122. DOI: 10.1093/bja/aep318
  12. Goluhova E.Z., Ryabinin M.N. Sovremennyye aspekty antiagregantnoy terapii [Modern aspects of antiplatelet therapy] // *Kreativnaya kardiologiya – Creative cardiology*. 2013; 1: 46–58 (in Russian).
  13. Kochetkov S.Y. Issledovaniye vliyaniya kombinirovannogo primeneniya atsetilsalitsilovoy kisloty i proizvodnykh 3-gidroksipirina i taurina na nekotoryye pokazateli gemostaza v eksperimente: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Investigation of the effect of combined use of acetylsalicylic acid and derivatives of 3-gidroksipirina taurine and some indicators of hemostasis in the experiment: can. dis...]. Saransk, 2015: 145 (in Russian).
  14. Lazanyuk V.N., Tarabrin O.A., Bosenko V.I. Diagnostika i kompleksnaya korrektsiya gemorragicheskikh rasstroystv u detey, operirovannykh po povodu tsianoticheskikh vrozhdennykh porokov serdtsa [Diagnosis and comprehensive correction of hemorrhagic disorders in children undergoing surgery for cyanotic congenital heart disease] // *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolovaniy – Complex problems cardiovascular diseases*. 2016; 1: 60–70 (in Russian). DOI: 10.17802/2306-1278-2016-1-60-70.

Received February 10.2017

Accepted June 30.2017

**Fanaskova Elena V.**, Head of Cabinet of Ttransfusion Ttherapy; Researcher, Laboratory Hemostasis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russian Federation.

**Gruzdeva Olga V.**, DM, Head of the Laboratory Hemostasis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease; Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Medical Clinical Biochemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

**Akbasheva Olga E.**, DM, Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Tyutrin Ivan I.**, DM, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Penskaya Tatyana Yu.**, Researcher, Laboratory Hemostasis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russian Federation.

**Uchasova Evgeniya G.**, PhD, Researcher, Laboratory Hemostasis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russian Federation.

**Dyleva Julia A.**, PhD, Researcher, Laboratory Hemostasis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russian Federation.

**Barbarash Olga L.**, DM, Professor, Director of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

(✉) Gruzdeva Olga V., e-mail: o\_gruzdeva@mail.ru