

## ОЦЕНКА РИСКА ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ VERIFYNOW ARU® У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ АОРТО-КОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ НА ФОНЕ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ АСПИРИНОТЕРАПИИ

Кривошапова К. Е.<sup>1,2</sup>, Алтарев С. С.<sup>1</sup>, Груздева О. В.<sup>1</sup>, Плотников Г. П.<sup>1</sup>, Барбараш О. Л.<sup>1,2</sup>

**Цель.** В предоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ) определить диагностическую значимость оценки функциональной активности тромбоцитов с помощью системы VerifyNow ARU® в выявлении пациентов высокого геморрагического и ишемического риска на фоне пролонгированной аспиринотерапии.

**Материал и методы.** В исследование было включено 32 пациента, которые готовились к проведению плановых первичных операций коронарного шунтирования. В периоперационном периоде все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-100 мг в сутки. Функция тромбоцитов оценивалась за 3 суток до хирургического вмешательства с помощью системы VerifyNow ARU® (Accumetrics, США).

**Результаты.** В зависимости от уровня ARU все пациенты были разделены на две группы. В первую группу (1), которая составила 11 человек, вошли пациенты с самым высоким уровнем антиагрегантного эффекта от аспирина, во вторую группу (2) вошли все остальные пациенты. Среднее значение теста VerifyNow по всей выборке, в группах 1 и 2 составило, соответственно, 505,9±87,3, 425,2±21,7 и 548,2±78,2 ARU. Группы сравнения были сопоставимы по клинико-анамнестической характеристике. По показателям интраоперационной кровопотери (509,1±30,2 мл в первой группе против 515,8±50,1 мл во второй группе,  $p=0,30$ ) и послеоперационной кровопотери (отделяемое по дренажам в течение 6 часов составило 115,9±42,2 мл в первой группе, против 111,8±38,5 мл во второй группе,  $p=0,87$ ; отделяемое по дренажам в течение 12 часов 188,6±83,9 мл в первой группе, против 187,4±93,0 мл, соответственно,  $p=0,89$ ; отделяемое по дренажам в течение 24 часов — 218,2±110,2 мл против 253,6±142,6 мл, соответственно,  $p=0,70$ ) группы сравнения не отличались. При проведении корреляционного анализа была получена тенденция связи уровня реактивности тромбоцитов с кровопотерей в течение первых шести часов после операции ( $p=0,09$ ). Эти данные были подтверждены результатами линейного регрессионного анализа, показавшего наличие отрицательной связи между объемом кровопотери и результатами VerifyNow-теста. У пяти пациентов (15,6%) послеоперационный период осложнился нестабильностью коронарного кровотока и развитием инфаркта миокарда, подтвержденного динамикой маркеров повреждения миокарда. Все пять пациентов относились к группе второго и третьего терциля VerifyNow, в группе нижнего терциля VerifyNow периоперационных коронарных событий зафиксировано не было ( $p=0,14$ ).

**Заключение.** Результаты проведенного анализа демонстрируют, что оценка функциональной активности тромбоцитов с помощью системы VerifyNow

может использоваться в качестве лабораторного критерия для прогнозирования объема послеоперационной кровопотери и периоперационных ишемических событий при проведении операций КШ на фоне пролонгированной аспиринотерапии.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 60–67  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-60-67>

**Ключевые слова:** пролонгированная аспиринотерапия, периоперационные осложнения, аорто-коронарное шунтирование, система VerifyNow ARU®.

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия.

Кривошапова К. Е. — лаборант-исследователь лаборатории патологии кровообращения, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Алтарев С. С. — к.м.н., с.н.с. лаборатории реабилитации отдела мультифокального атеросклероза, Груздева О. В.\* — к.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Плотников Г. П. — д.м.н., в.н.с., Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 gruzov@cardio.kem.ru

КШ — коронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, АСК — ацетилсалициловая кислота, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИК — искусственное кровообращение, ЭКГ — электрокардиограмма, ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия, АДФ — аденозиндифосфат, EACTS — the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, ESC — the European Society of Cardiology, ISMICS — the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery, ACC — the American College of Cardiology, AHA — American Heart Association, ISMICS — the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery.

Рукопись получена 14.12.2015  
 Рецензия получена 16.12.2015  
 Принята к публикации 23.12.2015

## ASSESSMENT OF THE PERIOPERATION RISK WITH VERIFYNOW ARU® TOOL IN PATIENTS AFTER CORONARY BYPASS ON PROLONGED ASPIRIN TREATMENT

Krivoshapova K. E.<sup>1,2</sup>, Altarev S. S.<sup>1</sup>, Gruzdeva O. V.<sup>1</sup>, Plotnikov G. P.<sup>1</sup>, Barbarash O. L.<sup>1,2</sup>

**Aim.** During perioperation time of coronary bypass grafting (CBG) to evaluate diagnostical significance of platelet functional activity by the system VerifyNow ARU® in assessment of high hemorrhagic and ischemia risk patients on prolonged aspirin treatment.

**Material and methods.** Totally, 32 patients included, that were preparing for planned primary operation of CBG. In perioperation time all patients were taking acetylsalicylic acid 75-100 mg/day. Platelet function was assessed in 3 days before surgical intervention with VerifyNow ARU® (Accumetrics, USA).

**Results.** Depending on the ARU level, all patients were selected into two groups. First group (1), consisted of 11 patients, included those with the highest antiplatelet effect of aspirin, the second (2) included all the rest. Mean value of VerifyNow among all selection, in groups 1 and 2 was, respectively, 505,9±87,3, 425,2±21,7 and 548,2±78,2 ARU. Comparison groups were comparable in clinical and anamnestic

properties. By the values of intraoperation blood loss (509,1±30,2 mL in the 1st group versus 515,8±50,1 mL in the second,  $p=0,30$ ) and postoperation blood loss (drainage flow during 6 hours was 115,9±42,2 mL in the 1st group vs. 111,8±38,5 mL in the 2nd,  $p=0,87$ ; during 12 hours 188,6±83,9 mL in 1st vs. 187,4±93,0 mL, resp.,  $p=0,89$ ; during 24 hours — 218,2±110,2 mL vs. 253,6±142,6 mL, resp.,  $p=0,70$ ) comparison groups did not differ. In correlation assessment there was tendency found of the platelets reactivity level with 6-hour blood loss ( $p=0,09$ ). This data was confirmed by the results of linear regression analysis, that showed negative correlation of blood loss volume and VerifyNow results. In five patients (15,6%) postoperation period complicated with coronary flow instability and development of myocardial infarction, confirmed by dynamics of myocardial damage markers. All five patients were in the second and third terciles of VerifyNow, in lower tercile of VerifyNow there were no any perioperational coronary events ( $p=0,14$ ).

**Conclusion.** Results of the analysis demonstrate that the assessment of functional activity of platelets by VerifyNow assay can be applied as laboratory criteria for prediction of postoperation blood loss and perioperation ischemia events in CBG operations at the background of prolonged aspirin therapy.

**Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 60–67**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-60-67>

Заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) неуклонно растёт, что способствует увеличению потребности в инвазивных лечебных мероприятиях, в том числе операциях коронарного шунтирования (КШ). В России за 2013г данный вид операции был выполнен более чем 35 тысяч пациентам [1].

Известно, что КШ предназначено для снижения кратко- и долгосрочного риска инфаркта миокарда (ИМ) и смерти, а также направлено на улучшение качества жизни пациентов. Однако, несмотря на значительное улучшение результатов КШ за последние годы, по-прежнему существует риск развития периоперационных осложнений, в том числе летального исхода. Наибольшее внимание, как практикующих врачей, так и научных исследований привлекает свойственный пациенту КШ высокий риск развития геморрагических и ишемических событий [2].

В настоящее время основным способом первичной и вторичной профилактики cerebro- и кардиоваскулярных заболеваний является проведение пролонгированной антитромбоцитарной терапии [3–5], которая у пациентов подвергающихся КШ может сопровождаться увеличением объема кровопотери и потребности в проведении гемотрансфузий. Следуя желанию снизить риск развития геморрагических осложнений большинство хирургов ратуют за необходимость отмены антиагрегантов за 5–7 сут. по операции, однако это закономерно повышает риск развития ишемических событий как в предоперационном, так и в интра- и раннем послеоперационном периоде. В связи с этим появилась необходимость стратификации пациентов в группы риска (ишемического и геморрагического) в зависимости от выраженности ингибирования функции тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов, что позволит индивидуализировать тактику реваскуляризирующих процедур, ускорить процесс принятия решения о необходимости хирургического вмешательства и спрогнозировать возможные исходы и осложнения.

Существует множество методов оценки функции тромбоцитов. “Золотым стандартом” оценки тромбоцитарной реакции на ацетилсалициловую кислоту (АСК) является определение уровня тромбоксана  $V_2$  в сыворотке, полученной из образца цельной крови, в которой сформировался тромб [6]. Широко распространено изучение функции тромбоцитов с помощью классической световой трансмиссионной (оптиче-

**Key words:** prolonged aspirin therapy, perioperation complications, aortic-coronary bypass grafting, system VerifyNow ARU®.

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health, Kemerovo, Russia.

ской) агрегометрии с различными индукторами агрегации тромбоцитов, которая проводится в богатой тромбоцитами плазме, однако данные относительно взаимосвязи результатов проведения этого метода исследования с послеоперационной кровопотерей противоречивы, а сама диагностическая процедура не доступна в круглосуточном режиме и длительна по времени. Как альтернатива, были разработаны способы “прикроватной” (point-of-care) агрегометрии в цельной крови, способные нивелировать недостатки оптической агрегометрии (например, системы VerifyNow®, Multiplate®).

Объем проспективных данных для применения методов оценки функции тромбоцитов в периоперационных условиях КШ — крайне ограничен. В связи с чем, до сих пор не было выработано консенсусного мнения относительно того, когда, как и с какой целью применять методы оценки функции тромбоцитов перед инвазивными вмешательствами у пациентов с ИБС. В рекомендациях STS [7] говорится о возможности проведения оценки функции тромбоцитов в предоперационном периоде с целью прогнозирования геморрагического риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В) и снижения объемов гемотрансфузий (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В). Кроме того, в этом же документе и в совместных рекомендациях ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда указывается, что оценка функции тромбоцитов может применяться для корректировки промежутка времени от отмены антитромбоцитарных препаратов до проведения оперативного вмешательства (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В для рекомендаций STS; класс рекомендаций IIa, уровень доказательности С для рекомендаций ESC/EACTS) [8]. В консенсусном заявлении Международного общества по проведению минимально инвазивных кардиоторакальных вмешательств (International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery) утверждается о том, что еще слишком рано рекомендовать рутинное применение прикроватных методов оценки функции тромбоцитов, так как не было продемонстрировано влияния данного подхода на клинические исходы (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности А) [9].

Целью настоящей работы явилось изучение возможности прогнозирования объема послеоперационной кровопотери с помощью системы VerifyNow

ARU® у пациентов подвергающихся КШ на фоне пролонгированной аспириротерапии.

### Материал и методы

Исследование выполнено на базе кардиохирургической клиники ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Объектом регистрового наблюдательного исследования явились 32 пациента с ИБС (средний возраст  $63,3 \pm 8,2$  лет), поступивших в клинику с целью проведения плановых первичных операций КШ, подписавших информированное согласие на участие в данном исследовании. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом учреждения. В периоперационном периоде все пациенты получали АСК в дозе 75-100 мг в сутки.

В исследование не включались пациенты с острым коронарным синдромом, с необходимостью применения двойной антитромбоцитарной терапии, при отмене ацетилсалициловой кислоты в предоперационном периоде, при наличии известной тромбоцитопении и коагулопатии, тромбоцитопении, хронической почечной недостаточности, отказе пациента от оценки функции тромбоцитов.

Функция тромбоцитов оценивалась с помощью системы VerifyNow ARU® (Accumetrics, США). Этот метод основан на измерении агрегации тромбоцитов в цельной крови: осуществляется турбодиметрическое распознавание агрегации тромбоцитов в крови, пропускаемой через картриджи, содержащие арахидоновую кислоту, которая активирует тромбоциты, повышая экспрессию Пб/Ша-гликопротеиновых рецепторов, посредством которых тромбоциты связываются с покрытыми фибриногеном микрочастицами. Когда происходит агрегация тромбоцитов, система преобразует интенсивность проходящего цвета в единицы реактивности тромбоцитов (aspirin reaction units, ARU), отражающие остаточную реактивность тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов. Степень прохождения света через изучаемый образец крови возрастает с увеличением числа активированных тромбоцитов. Считается, что эффект от приема аспирина отсутствует, если полученный результат превышает 549 ARU [10]. Метод выполняется “на месте” в течение 2-5 мин, полностью автоматизирован. Забор крови для оценки функции тромбоцитов проводился за 3 суток (медиана — двое суток) до хирургического вмешательства. Образец крови находился при комнатной температуре не менее 30 минут после забора крови, как требовалось по инструкции к системе VerifyNow ARU®.

Исследуемая популяция была разделена на две группы в зависимости от уровня единиц реактивности тромбоцитов. По этому показателю все пациенты были разделены на терцили: первую группу (группа 1) составили 11 пациентов, попавшие в нижний терциль

(самый высокий уровень антиагрегантного эффекта аспирина), группу 2 — 21 пациент, попавшие во второй и третий терцили. Среднее значение теста VerifyNow по всей выборке, в группах 1 и 2 составило, соответственно,  $505,9 \pm 87,3$ ,  $425,2 \pm 21,7$  и  $548,2 \pm 78,2$  ARU. В проведенной нами работе не использовалось “пороговое” значение, равное 550 ARU, клиническая значимость которого ставится некоторыми авторами под сомнение [11], но была выделена группа пациентов с наименьшей агрегационной способностью тромбоцитов (нижний терциль показателей VerifyNow), в то же время, группу сравнения составили пациенты из второго и третьего терцилей. Подобный подход позволил создать группу пациентов, наиболее “чувствительных” к аспирину и, соответственно, имеющих самый высокий геморрагический риск.

Аналізу подверглись клиничко-анамнестические и инструментальные показатели, результаты хирургического вмешательства, развитие в периоперационном периоде осложнений, в качестве критериев оценки использовались следующие определения:

— кровотечением считались все случаи кровопотери (повышенное геморрагическое отделяемое по дренажам 700 мл и более в сутки, кровотечение из области раны, макрогематурия, желудочно-кишечные кровотечения) и развитие ОНМК по геморрагическому типу в интра- и раннем послеоперационном периоде КШ, независимо от вызвавшей их причины;

— ишемическим событием считались все случаи развития ИМ и ОНМК по ишемическому типу в предоперационном, интра- и раннем послеоперационном периодах;

— ИМ считался обусловленным хирургическим вмешательством в том случае если, происходило увеличение содержания биохимических маркеров некроза миокарда в крови превышающее в 5 раз исходный уровень данных показателей, плюс появление новых патологических зубцов Q, либо блокады левой ножки пучка Гиса по ЭКГ, или подтвержденного ангиографически тромбоза шунта, либо какой-то коронарной артерии большого [12].

База данных формировалась в среде пакета программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Office, США). Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ SPSS 13.0 (SPSS, США). Номинальные и категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных значений (n (%)), относительные переменные — в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Анализ таблиц сопряженности проводился с использованием критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера (при ожидаемом числе наблюдений хотя бы в одной из ячеек менее пяти). Межгрупповая дисперсия оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Наличие взаимосвязи

Таблица 1

Клиническая характеристика изучаемой популяции

|   | Общая популяция, n=32 | Группа 1, n=11 | Группа 2, n=21 | p     |
|---|-----------------------|----------------|----------------|-------|
| Мужской пол, n (%)  | 22 (68,8)             | 5 (45,5)       | 17 (81,0)      | 0,06* |
| Возраст, лет  | 63,3±8,2              | 64,4±10,1      | 62,8±7,3       | 0,49  |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                        | 27,9±3,7              | 26,7±3,4       | 28,5±3,7       | 0,09  |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)                          | 21 (65,6)             | 7 (63,6)       | 14 (66,7)      | 1,0*  |
| Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, n (%)       | 6 (18,8)              | 3 (27,3)       | 3 (14,3)       | 0,39* |
| Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%) | 4 (12,5)              | 1 (9,1)        | 3 (14,3)       | 1,0*  |
| Церебральный атеросклероз, n (%)                            | 29 (90,6)             | 10 (90,9)      | 19 (90,5)      | 1,0*  |
| Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)              | 9 (28,1)              | 3 (27,3)       | 6 (28,6)       | 1,0*  |
| Сахарный диабет, n (%)                                      | 9 (28,2)              | 5 (45,5)       | 4 (19,1)       | 0,42  |
| Хроническая болезнь почек, n (%)                            | 8 (25,0)              | 1 (9,1)        | 7 (33,3)       | 0,21* |
| Артериальная гипертензия, n (%)                             | 31 (96,9)             | 11 (100)       | 20 (95,2)      | 1,0*  |
| Фибрилляция предсердий, n (%)                               | 3 (9,4)               | 0 (0)          | 3 (14,3)       | 0,42  |
| Курение, n (%)  | 11 (34,4)             | 3 (27,3)       | 8 (72,7)       | 0,11  |
| Язвенная болезнь, n (%)                                     | 7 (21,9)              | 2 (18,2)       | 5 (23,8)       | 1,0*  |
| Стеноз ствола ЛКА, n (%)                                    | 8 (25,0)              | 2 (18,2)       | 6 (28,6)       | 0,68* |
| Фракция выброса левого желудочка, %                         | 57,2±10,1             | 58,6±8,2       | 56,4±11,0      | 0,65  |
| Толщина комплекса интима-медиа, мм                          | 1,14±0,12             | 1,11±0,13      | 1,16±0,11      | 0,30  |
| EuroSCORE, баллы  | 3,2±2,3               | 3,1±1,8        | 3,2±2,6        | 0,78  |
| EuroSCORE, %  | 3,0±3,2               | 2,5±1,3        | 3,3±3,9        | 0,72  |

Примечание: \* — точный критерий Фишера.

Сокращение: ЛКА — левая коронарная артерия.

Таблица 2

Параклиническая характеристика изучаемой популяции

|                                  | Общая популяция, n=32 | Группа 1, n=11 | Группа 2, n=21 | p    |
|----------------------------------|-----------------------|----------------|----------------|------|
| Гемоглобин, г/л                  | 142,4±14,9            | 139,8±11,9     | 143,7±16,3     | 0,68 |
| Эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л | 4,6±0,4               | 4,6±0,3        | 4,6±0,5        | 0,87 |
| Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л  | 223,9±58,4            | 211,4±48,1     | 230,4±63,2     | 0,80 |
| Креатинин, ммоль/л               | 0,073±0,014           | 0,067±0,012    | 0,077±0,014    | 0,06 |
| Протромбин по Квику, %           | 106,3±14,3            | 105,1±13,4     | 107,0±15,0     | 0,59 |
| АЧТВ, сек                        | 30,9±4,3              | 29,5±2,6       | 31,5±4,8       | 0,48 |
| ТВ, сек                          | 14,8±0,8              | 14,4±0,8       | 14,9±0,9       | 0,15 |
| Фибриноген, г/л                  | 4,5±0,8               | 4,3±0,6        | 4,6±0,9        | 0,50 |
| Протеин С                        | 109,4±21,8            | 107,9±19,0     | 110,5±24,5     | 1,0  |
| МНО                              | 0,97±0,07             | 0,97±0,06      | 0,96±0,07      | 0,58 |
| РФМК, мг/100 мл                  | 6,0±2,9               | 5,4±2,4        | 6,3±3,1        | 0,90 |
| XIIa-зависимый фибринолиз, мин   | 7,6±1,9               | 7,6±1,7        | 7,5±2,0        | 0,87 |
| Антитромбин III, %               | 96,7±18,9             | 105,1±23,4     | 92,6±15,1      | 0,17 |

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ — тромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение.

двух количественных признаков оценивалось с помощью рангового коэффициента корреляции Пирсона. Взаимосвязь двух и более относительных переменных оценивалась с помощью линейного регрессионного анализа. Критическим принималось значение двустороннего уровня критической значимости <0,05 (5%).

**Результаты**

Исследуемая популяция характеризовалась высоким уровнем коморбидности. У всех пациентов поводом для проведения операций КШ стала хроническая ишемиче-

ская болезнь сердца с давностью острого коронарного синдрома более трех месяцев. Большинство пациентов имели трехсосудистое поражение коронарных артерий. Группы сравнения были сопоставимы по клинико-анамнестическим данным, параклиническим характеристикам, медикаментозной терапии (табл. 1-2).

В двух случаях были проведены операции коронарного шунтирования в сочетании с аннулопластикой митрального клапана, в одном случае — с каротидной эндартерэктомией, в одном случае — с реконструкцией левого желудочка по поводу его аневризмы

Таблица 3

Интра- и послеоперационные показатели

|  | Общая популяция, n=32 | Группа 1, n=11 | Группа 2, n=21 | p     |
|--|-----------------------|----------------|----------------|-------|
| Реконструкция левого желудочка, n (%)              | 1 (3,1)               | 0 (0)          | 1 (4,8)        | 1,0*  |
| Длительность операции, мин                         | 311,9±86,3            | 272,0±30,1     | 309,5±78,1     | 0,24  |
| Использование искусственного кровообращения, n (%) | 31 (96,9)             | 11 (100,0)     | 20 (95,2)      | 1,0*  |
| Длительность искусственного кровообращения, мин    | 87,6±47,1             | 67,1±27,3      | 84,8±39,7      | 0,19  |
| Длительность пережатия аорты, мин                  | 56,3±33,8             | 42,8±20,1      | 53,1±28,4      | 0,20  |
| Минимальная температура тела, °С                   | 35,33±0,49            | 35,47±0,26     | 35,24±0,59     | 0,24  |
| Длительность искусственной вентиляции легких, мин  | 849,4±273,4           | 770,0±146,7    | 823,2±286,2    | 1,0   |
| Длительность пребывания в отделении реанимации, ч  | 26,7±26,3             | 18,1±3,0       | 27,0±29,3      | 0,43  |
| Потребность в инотропной поддержке, n (%)          | 22 (68,8)             | 6 (54,5)       | 16 (76,2)      | 0,25* |

Примечание: \* — точный критерий Фишера.

Таблица 4

Послеоперационная кровопотеря и потребность в гемотрансфузиях

|  | Общая популяция, n=32 | Группа 1, n=11 | Группа 2, n=21 | p    |
|--|-----------------------|----------------|----------------|------|
| Интраоперационная кровопотеря, мл                      | 540,6±116,0           | 509,1±30,2     | 515,8±50,1     | 0,30 |
| Кровопотеря в течение первых шести часов, мл           | 113,3±39,2            | 115,9±42,2     | 111,8±38,5     | 0,87 |
| Кровопотеря в течение первых 12 часов, мл              | 187,8±88,3            | 188,6±83,9     | 187,4±93,0     | 0,89 |
| Кровопотеря в течение первых 24 часов, мл              | 241,4±131,6           | 218,2±110,2    | 253,6±142,6    | 0,70 |
| Проведение рестернотомии по поводу кровотечения, n (%) | 1 (3,1)               | 0 (0)          | 1 (4,8)        | 1,0* |
| Проведение гемотрансфузий, n (%)                       | 26 (81,3)             | 11 (100,0)     | 15 (71,4)      | 0,07 |

Примечание: \* — точный критерий Фишера.

(табл. 3). В 14 случаях (43,8%) было наложено три и более дистальных анастомоза: у четырех (36,4%) пациентов группы нижнего терциля VerifyNow и 10 (47,6%) пациентов группы сравнения (p=0,39). Во всех случаях одним из кондуитов, используемых для шунтирования нативных коронарных артерий была левая внутренняя грудная артерия (ЛВГА), в то же время, ни в одном случае не было проведено бимаммарного шунтирования. При шунтировании двух и более коронарных артерий у всех пациентов, помимо ЛВГА, использовались аутовенозные шунты. Длительность операции и искусственного кровообращения, продолжительность искусственной вентиляции легких и пребывания в отделении реанимации в группах сравнения значимо не отличались (табл. 3).

По показателям интра- и послеоперационной кровопотери группы сравнения так же значимо не различались (табл. 4). Тем не менее, при проведении корреляционного анализа была получена тенденция связи уровня реактивности тромбоцитов с кровопотерей в течение первых шести часов после операции (r=-0,31, p=0,09). Эти данные были подтверждены результатами линейного регрессионного анализа, показавшего наличие отрицательной связи между объемом кровопотери и результатами VerifyNow-теста: кровопотеря в течение первых шести часов, мл = 184,96 — 0,14\*VerifyNow, ARU (скорректированный R<sup>2</sup>=0,07, F=3,1, p=0,09).

При этом группы сравнения значимо не отличались по объему и качеству проведенных гемотрансфу-

зий (табл. 4). В изучаемой выборке зафиксирован один периоперационный летальный исход, причиной которого стало кардиоваскулярное ишемическое событие (3,1%). У пяти пациентов (15,6%) послеоперационный период осложнился нестабильностью коронарного кровотока и развитием инфаркта миокарда, подтвержденного динамикой маркеров повреждения миокарда. Все пять пациентов относились к группе второго и третьего терциля VerifyNow, в группе нижнего терциля VerifyNow периоперационных коронарных событий зафиксировано не было (p=0,14).

Таким образом, результаты оценки функции тромбоцитов с помощью системы VerifyNow в предоперационном периоде КШ у пациентов с пролонгированной антиагрегантной терапией позволяют выделить группы риска ишемических и геморрагических осложнений, соответственно, такой метод может быть использован с прогностической целью.

**Обсуждение**

Как известно, действие прикроватных агрегометров основано на методе импедансной агрегометрии. Их результаты хорошо коррелируют с данными, полученными при световой агрегометрии [13]. Импедансная агрегометрия, оценивающая функцию тромбоцитов в цельной крови *in vitro*, была открыта Кардином и Фловеном еще в 1980-х годах. В основе данного метода лежит принцип, согласно которому тромбоциты без влияния определенных факторов находятся

в неактивном состоянии. При воздействии стимулирующих агентов на специфические рецепторы тромбоцитов происходят их активация и адгезия в месте повреждения сосуда. Когда активированные тромбоциты прикрепляются к электродам, электрическое сопротивление между ними возрастает. Главное отличие этого метода состоит в том, что агрегация происходит не в жидкой среде, а на поверхности электродов, представляя собой модель сосудистого повреждения атероматозной бляшки. Данный метод максимально приближен к условиям *in vivo*. Исследование агрегации тромбоцитов с различными индукторами проводят не только для выявления нарушений агрегационных функций тромбоцитов. Ключевое отличие метода агрегометрии применяемого в VerifyNow состоит в наличии в полостях микросфер, покрытых человеческим фибриногеном. Покрытые фибриногеном микрочастицы соединяются в цельной крови в количестве, пропорциональном количеству активированных GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Наличие микросфер позволяет увеличить достоверность получаемых данных и значительно сократить время, необходимое для выполнения анализа. Из всех существующих на сегодняшний день методов агрегометрии оптимальным представляется метод point-of-care, отвечающий основным задачам, стоящим перед клиницистами и всем требованиям современной агрегометрии. Результаты тестирования с помощью системы VerifyNow коррелируют с клиническими исходами.

В проведенной нами работе с помощью системы VerifyNow была выделена группа пациентов с наименьшей агрегационной способностью тромбоцитов (нижний терциль показателей VerifyNow), в то же время, группу сравнения составили пациенты из второго и третьего терцилей, что позволило создать группу пациентов, наиболее “чувствительных” к аспирину и, соответственно, имеющих самый высокий геморрагический риск, а так же группу пациентов с самым высоким риском развития ишемических осложнений в периоперационном периоде. Только во второй группе, из второго и третьего терцилей, были выявлены периоперационные ишемические события. Несомненно, необходимо проведение дальнейших работ в этой области для определения “безопасного” уровня антитромбоцитарного эффекта пролонгированной аспириротерапии.

Первыми, кто продемонстрировали, что показатели агрегации тромбоцитов могут иметь прогностическое значение в отношении развития геморрагических осложнений после проведенного КШ, были Chen L, et al. В их работе было показано, что снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов <40% предсказывало 92% тяжелых КШ-связанных кровотечений у пациентов, получавших клопидогрель [14]. В работе Dalén M, et al. оценивалась вза-

имосвязь результатов point-of-care тестирования с помощью системы Plateletworks®, проведенного в предоперационном периоде КШ, с объемом послеоперационной кровопотери. В результате было выявлено, что АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов значимо коррелировала с объемом отделяемого по дренажам через пять ( $r=-0,83$ ,  $p<0,01$ ) и 12 часов ( $r=-0,55$ ,  $p<0,01$ ) после операции, и в нижнем терциле распределения пациентов по уровню агрегации тромбоцитов отмечались наивысшая потребность в гемотрансфузиях ( $p<0,01$ ) и примерно в три раза больший объем кровопотери в течение пяти часов после операции, чем в двух других терцилях ( $p<0,01$ ) [15].

В одной из работ 482 пациента, подвергшихся изолированному КШ без использования искусственного кровообращения (ИК), были разделены на четыре группы: группа 1 ( $n=205$ ) — пациенты, не принимавшие клопидогрель в предоперационном периоде; группа 2 ( $n=117$ ) — пациенты, принимавшие клопидогрель, которым не проведена оценка функции тромбоцитов; группа 3 ( $n=122$ ) — пациенты “на клопидогреле” с нормальной функцией тромбоцитов ( $\leq 20\%$  блокады функции тромбоцитов); группа 4 ( $n=38$ ) — пациенты с выраженной блокадой функции тромбоцитов ( $\geq 21\%$ ). Было показано, что рестернотомии по поводу кровотечений требовались более часто пациентам группы 4 (7,9%,  $p=0,003$ ), а потребность в гемотрансфузиях была самой низкой в группе 1 (24,4%); в группах 2, 3 и 4 этот показатель составил 34,2%, 40,2% и 55,3%, соответственно ( $p<0,001$ ) [16]. В другом исследовании было показано, что алгоритмы предоперационной подготовки, основанные на показателях тромбоэластограммы, сопровождаются снижением потребности в гемотрансфузиях [17].

В исследовании TARGET-CABG, в которое было включено 180 пациентов (из них 94 человека не принимали клопидогрель), изучалась стратегия проведения операций КШ в зависимости от показателей функции тромбоцитов. Пациенты, получавшие тиенопиридин, были разделены на три группы в зависимости от функции тромбоцитов, измеренной с помощью тромбоэластографии. Пациенты первой группы (максимальная амплитуда кривой для АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ( $MA_{ADP}$ ) <35 мм) “ожидали” проведения вмешательства пять дней, пациенты второй группы ( $MA_{ADP}$  35-50 мм) — 3-5 дней, пациенты третьей группы ( $MA_{ADP}$  >50 мм) “отправлялись” на операцию в течение суток. Значимые различия по показателям послеоперационной кровопотери между группами пациентов, получавших и не получавших клопидогрель ( $p=0,50$ ), отсутствовали, так же не было различий по этому показателю и между тремя подгруппами “на клопидогреле” ( $p=0,27$ ). Объем отделяемого по дренажам у пациентов, получавших клопидогрель, составил 93,3% (95%

ДИ 81,0-107,4%) от группы сравнения. Среднее количество доз перелитых эритроцитов в группе клопидогреля составило 86,6% (95% ДИ 56,3-116,9%) от такового в группе сравнения [18]. В проспективном исследовании Verify Pre-Op TIMI 45, куда было включено 39 пациентов, получавших клопидогрель, изучалась возможность прогнозирования развития кровотечения после проведения КШ с помощью системы VerifyNowP2Y<sub>12</sub>. Было показано, что повышение функции тромбоцитов на одну единицу активности P2Y<sub>12</sub>-рецепторов сопровождалось снижением риска чрезмерной послеоперационной кровопотери в течение первых 24 ч послеоперационного периода на 1,3% (отношение шансов 0,987, 95% ДИ 0,976-0,998, p=0,026) [19]. В регистровом исследовании ADAPT-DES была выявлена корреляция между высокой остаточной реактивностью тромбоцитов, выявленной с помощью системы VerifyNow P2Y<sub>12</sub> PRU и увеличением в 4 раза риска развития тромбоза стента в течение

30 дней после проведения чрескожного коронарного вмешательства [20].

К сожалению, проведенное исследование имеет ряд ограничений, прежде всего из-за небольшого размера выборки, что в свою очередь могло повлиять на оценку эффекта, оказываемого показателями агрегации тромбоцитов на объем послеоперационной кровопотери, а также исходов и осложнений хирургического вмешательства.

### Заключение

Полученные данные позволяют использовать оценку функции тромбоцитов для прогнозирования периоперационных геморагических и ишемических событий при проведении коронарного шунтирования на фоне пролонгированной антиагрегантной терапии. В то же время, данный проект имеет ряд ограничений и в перспективе требуется проведение более масштабных исследований в этой области.

### Литература

1. Bokeria LA, Gudkova RG. Cardiovascular Surgery — 2013. Diseases and congenital malformations of the circulatory system. M: Bakoulev CCVS RAMS; 20144 p. 210. Russian (Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2013. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.:НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН; 20144 с.210).
2. Choong CK, Gerrard C, Goldsmith KA, et al. Delayed re-exploration for bleeding after coronary artery bypass surgery results in adverse outcomes. *Eur. J Cardiothorac. Surg.* 2007; 31: 834-8.
3. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009; 373: 1849-60.
4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Circulation.* 2007; 116: e148-304.
5. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Circulation.* 2008; 117: 296-329.
6. Grove EL, Hossain R, Storey RF. Platelet function testing and prediction of procedural bleeding risk. *Thromb. Haemost.* 2013; 109: 817-24.
7. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 Update to The Society of Thoracic Surgeons Guideline on Use of Antiplatelet Drugs in Patients Having Cardiac and Noncardiac Operations. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94: 1761-81.
8. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. J Card-Thorac. Surg.* 2014; 46: 517-92.
9. Menkis AH, Martin J, Cheng DCH, et al. Drug, Devices, Technologies, and Techniques for Blood Management in Minimally Invasive and Conventional Cardiothoracic Surgery. A Consensus Statement From the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. *Innovations.* 2012; 7: 229-41.
10. Nielsen HL, Kristensen SD, Thygesen SS, et al. Aspirin response evaluated by the VerifyNow Aspirin System and light transmission aggregometry. *Thromb. Res.* 2008; 123(2): 267-73.
11. Mansour K, Taher AT, Musallam KM, et al. Aspirin Resistance. *Advances in Hematology.* 2009; 1-10.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal.* 2012; 33: 2551-67.
13. Harrison P, Frelinger AL 3rd, Furman MI, et al. Measuring antiplatelet drug effects in the laboratory. *Thromb. Res.* 2007; 120, 3: 323-36.
14. Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, et al. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 128: 425-31.
15. Dalén M, van der Linden J, Lindvall G, et al. Correlation between point-of-care platelet function testing and bleeding after coronary artery surgery. *Scand. Cardiovasc. J.* 2012; 46(1): 32-8.
16. Brizzio ME, Mak AWC, Shaw RE, et al. Use of an Objective Tool to Assess Platelet Inhibition Prior to Off-Pump Coronary Surgery to Reduce Blood Usage. *J Invasive Cardiol.* 2012; 24: 49-52.
17. Wasowicz M, McCluskey SA, Wijeysondera DN, et al. The incremental value of thrombelastography for prediction of excessive blood loss after cardiac surgery: an observational study. *Anesth. Analg.* 2010; 111: 331-8.
18. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet Function Measurement-Based Strategy to Reduce Bleeding and Waiting Time in Clopidogrel-Treated Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. The Timing Based on Platelet Function Strategy to Reduce Clopidogrel-Associated Bleeding Related to CABG (TARGET-CABG) Study. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5: 261-9.
19. Reed GW, Kumar A, Guo J, et al. Point-of-Care Platelet Function Testing Predicts Bleeding in Patients Exposed to Clopidogrel Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: Verify Pre-Op TIMI 45 — A Pilot Study. *Clin. Cardiol.* 2015. doi: 10.1002/clc.22357. [Epub ahead of print].
20. Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 21:57(25): 2474-83.