

Факторы увеличения периперационной кровопотери в кардиохирургии

Н. В. Гусева, М. С. Акуленко, А. В. Тихонов, А. А. Дворядкин, Е. А. Племянникова, Л. А. Кричевский

ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы

Factors of increasing perioperative blood loss in cardiac surgery

N. V. Guseva, M. S. Akulenko, A. V. Tikhonov, A. A. Dvoryadkin, E. A. Plemyannikova, L. A. Krichevsky

City Clinical Hospital n.a. S. S. Yudin, Moscow, Russia

Резюме

Были обследованы 73 больных, перенесших операцию коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. У 33 больных (группа 1) была отмечена периперационная кровопотеря 10 и более мл/кг, в остальных случаях (n = 40, группа 2) — менее 10 мл/кг. В группе 1 по сравнению с группой 2 оказались значимо (p < 0,05) выше дезагрегантный эффект аспирина, измеренный методом оптической трансмиссионной агрегометрии (570 ± 77; 620 ± 55 ARU; p = 0,0009), суммарные дозировки гепарина (594 ± 110; 520 ± 54 ЕД/кг; p = 0,002) и протамина сульфата (4,7 ± 1,0; 3,9 ± 0,5 мг/кг; p = 0,0005). Таким образом, антиагрегантный эффект аспирина, назначенного до операции, и суммарная доза использованного во время операции гепарина, несмотря на расчетную нейтрализацию протамина сульфатом, являются достоверными факторами риска увеличения периперационной кровопотери при коронарном шунтировании.

Ключевые слова: аспирин, VerifyNow, искусственное кровообращение, коронарное шунтирование, кровопотеря, гепарин, протамин.

Summary

Seventy three patients who underwent on-pump CABG surgery were examined. In 33 patients (group 1), perioperative blood loss of 10 or more ml/kg was noted, in other cases (n = 40, group 2) it was less than 10 ml/kg. In group 1, compared with group 2, the antiplatelet effect of aspirin measured by optical transmission aggregometry (570 ± 77; 620 ± 55 ARU; p = 0.0009), the total dosages of heparin (594 ± 110; 520 ± 54 U/kg; p = 0.002) and protamine sulfate (4.7 ± 1.0; 3.9 ± 0.5 mg/kg; p = 0.0005). Thus, the antiplatelet effect of aspirin administered before the operation, and the total dose of heparin, despite the calculated neutralization with protamine sulfate, are significant risk factors for an increase in perioperative blood loss during CABG-surgery.

Key words: Aspirin, VerifyNow, cardio-pulmonary bypass, CABG, blood loss, heparin, protamine.

Введение

Кровопотеря и анемия остаются ключевыми факторами, определяющими исход кардиохирургических операций, а также тяжесть и длительность реанимационного периода, экономические затраты на лечение и темп реабилитации оперированных на сердце больных [1–4]. В течение последнего десятилетия существенным образом переработаны важнейшие рекомендации, прямо влияющие на состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови при кардиохирургических вмешательствах [5–6]. Фактически запрещено как профилактическое, так и лечебное применение наиболее мощного антифибринолитического препарата — аprotинина [7–9]. Признана низкая эффективность как низкомолекулярных, так и нефракционированного гепарина (НФГ) по сравнению с антитромбоцитарными препаратами (дезагрегантами) для профилактики тромбозов коронарных артерий, коронарных стентов и шунтов. В этой связи гепариновый бридж практически не рассматривают в качестве эффективной замены

антитромбоцитарным препаратам в периперационный период [5, 6, 10]. В отличие от ранее принятой практики, в настоящее время рекомендуют продолжать антитромбоцитарную терапию ацетилсалициловой кислотой до начала операции коронарного шунтирования (КШ) и возобновлять ее в первые послеоперационные часы или сутки [5, 6]. Таким образом, современные рекомендации направлены на профилактику фатальных тромбоцитарных осложнений при реваскуляризации миокарда, что вполне оправдано. Однако авторы прямо указывают, что рекомендуемые меры неизбежно приводят к повышению риска периперационных кровотечений. Вместе с тем сформировалось весьма сдержанное отношение и к традиционным методам восполнения острой кровопотери. Применение донорской крови считают опасным, рекомендуя так называемую рестриктивную тактику гемотрансфузии с очевидно низкими целевыми уровнями гемоглобина [1–3]. Все это делает кровопотерю одним из самых важных факторов риска в современной кардиохирургии.

Безусловно признавая первоочередную значимость хирургической техники в борьбе с указанным осложнением, полагаем, что меры прогнозирования и консервативной профилактики кровотечения также крайне актуальны. Рассматриваем выявление прогностических факторов и возможных механизмов кровотечения в качестве неотъемлемого этапа разработки соответствующего лечебного алгоритма. В этой связи целью данной работы было определение факторов риска повышенной кровопотери при операциях коронарного шунтирования (КШ) с искусственным кровообращением (ИК).

Материалы и методы

Были обследованы 73 больных (54 мужчины, 19 женщин) в возрасте 64 ± 1½ года, которым шунтировали 3,3 ± 0,4 коронарных артерии. Во всех случаях ИК (79 ± 4 минуты) проводили аппаратами Maquet HL 20 с мембранными оксигенаторами, поддерживали перфузионный индекс 2,4–2,6 л/мин./м², температуру 34–36 °С. Защиту миокарда осуществляли антеградной тепловой кровяной

Таблица 1

Характеристика групп с повышенной и стандартной кровопотерей (M ± σ)

Параметры	Группа 1	Группа 2	P
<i>Демографические, прогностические и антропометрические показатели</i>			
Возраст, лет	65,0 ± 9,3	63 ± 8	0,311
Женщины / мужчины	34 (12 / 22)	39 (7/32)	>0,1
ФК NYHA	3,1 ± 0,2	3,2 ± 0,1	0,244
EuroSCORE, %	6,5 ± 2,8	4,5 ± 2,1	0,322
Рост, см	168,0 ± 10,3	172,0 ± 8,2	0,086
Вес, кг	76,0 ± 14,7	89,0 ± 10,8	0,071
Площадь поверхности тела, м ²	1,88 ± 0,06	1,95 ± 0,07	0,061
<i>Предоперационные показатели</i>			
Фибриноген, мг/л	3,4 ± 0,9	3,5 ± 0,9	0,72
МНО	1,05 ± 0,08	1,05 ± 0,06	0,932
Реактивность тромбоцитов на аспирин, ARU	579,3 ± 77,4	620,0 ± 54,8	0,0009
АЧТВ, с	32,8 ± 12,2	29,6 ± 4,4	0,233
Гемоглобин, г/л	130,7 ± 21,1	138,0 ± 12,4	0,082
Гематокрит, %	38,8 ± 6,3	41,0 ± 3,8	0,081
Тромбоциты, ×10 ⁹	240,5 ± 63,1	239,5 ± 72,5	0,922
<i>Интраоперационные показатели</i>			
Время пережатия аорты, мин.	40,9 ± 13,6	36,6 ± 10,7	0,122
Время ИК, мин.	84,9 ± 31,8	73,5 ± 17,5	0,071
Гепарин (суммарная доза), ЕД/кг	593,5 ± 109,5	519,9 ± 54,3	0,002
Протамин (суммарная доза), мг/кг	4,74 ± 1,10	3,9 ± 0,5	0,0005
АВСК 30 мин. ИК	651,4 ± 230,1	632,3 ± 257,3	0,711
АВСК 60 мин. ИК	743,3 ± 206,5	747,4 ± 289,8	0,632
АВСК после протамина	98,6 ± 9,6	101,9 ± 12,8	0,322
<i>Послеоперационные показатели</i>			
АЧТВ, с	42,3 ± 9,3	31,3 ± 8,0	0,081
Гемоглобин, г/л	105,4 ± 15,8	107,6 ± 13,1	0,511
Гематокрит, %	29,70 ± 5,10	31 ± 4	0,244
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	186,1 ± 66,1	189,2 ± 53,5	0,809
<i>За периоперационный период</i>			
Кровопотеря, мл/кг	15,8 ± 8,3	8,1 ± 1,5	0,000001
СЗП, мл/кг	11,46 ± 1,20	7,5 ± 0,4	0,031
Эритроцитарная взвесь, мл/кг	8,4 ± 0,2	5,4 ± 0,3	0,021

Примечание: группа 1 — кровопотеря > 10 мл/кг, группа 2 — кровопотеря < 10 мл/кг, ФК — функциональный класс, NYHA — New York Heart Association, EuroSCORE — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, МНО — международное нормализованное соотношение, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, АВСК — активированное время свертывания крови, СЗП — свежезамороженная плазма.

кардиоopleгией. Длительность пережатия аорты составила 38,8 ± 2,0 мин. Всех больных оперировали в условиях многокомпонентной общей анестезии с ИВЛ (аппараты Datex Ohmeda). Индукцию и поддержание общей анестезии обеспечивали различными комбинациями препаратов (фентанил, диазепам, пропофол, севоран). Миорелаксацию достигали рокурониума бромидом в рекомендуемых дозах.

Регистрировали периоперационную кровопотерю.

Определение лабораторных данных.

Перед индукцией анестезии из центрального венозного катетера брали пробы крови (2 мл) без добавления антикоагулянта, методом оптической трансмиссионной агрегометрии определяли показатель Aspirin Reactive Units (ARU), указывающий на количество ингибированных аспирином тромбоцитов, (анализатор VerifyNow, Accumetrics). Принцип действия системы основан на измерении степени и скорости прохождения света в образце цельной крови. В пробирках с инактивированной агрегацией тромбоцитов снижается светопропускная способность (ARU < 550), в отличие от образцов с нормально функционирующими тромбоцитами (ARU > 550).

Активированное время свертывания крови (АВСК) измеряли автоматическим таймером коагуляции АСТ Plus, (Medtronic). Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) регистрировали до операции и на утро после вмешательства (через 12–18 часов).

Статистический анализ. Данные архивировали с помощью коммерческих электронных программ Microsoft Excel 97–2003 и SPSS 18.0. Рассчитывали средние арифметические значения (M), стандартное отклонение (σ). Для определения предикторной значимости параметров проводили анализ ROC-кривых (receiver operating characteristic) с расчетом площади под кривой и значения cut off.

Различия считали достоверными при p < 0,05.

Результаты

У 33 больных (группа 1) была отмечена периоперационная кровопотеря 10 и более мл/кг, в остальных случаях (n = 40, группа 2) — менее 10 мл/кг.

Демографические показатели (пол и возраст, табл. 1), функциональный класс по шкале NYHA и степень риска по шкале EuroSCORE не различались между группами. Можем лишь отметить тенденцию (p < 0,1) к меньшим значениям антропометрических параметров у больных с повышенной периоперационной кровопотерей (группа 1). Среди предоперационных гематологических и коагуляционных параметров достоверно различался лишь единственный — антиагрегантный эффект аспирина был значимо

(p < 0,001) более выражен в группе 1 с последующей более выраженной кровоточивостью.

В интраоперационном периоде в группе 1 были использованы более высокие суммарные дозы гепарина (для обеспечения ИК) и протамина сульфата (для нейтрализации гепарина). ИК в этой группе больных имело тенденцию (p < 0,1) к большей длительности. Значения АВСК не различались между группами как во время ИК, так и после введения протамина.

В послеоперационном периоде имелась только тенденция ($p < 0,1$) к более высокому уровню АЧТВ в группе 1. Показатели гемоглобина, гематокрита и количество тромбоцитов в крови не различались. Однако в целом за периоперационный период у больных с повышенной кровопотерей закономерно было использовано значимо больше эритроцитарной массы и свежзамороженной плазмы (СЗП).

Таким образом, дезагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты и суммарная интраоперационная доза нефракционированного гепарина имели наиболее значимые различия между группами с последующей повышенной и стандартной кровопотерей. Для дальнейшего анализа прогностической зависимости величины периоперационной кровопотери от названных параметров выполнили анализ соответствующих ROC-кривых. Установили, что величина кровопотери при операциях КШ в условиях ИК зависит как от антиагрегантного эффекта аспирина — ППТ = 0,66 (рис. 1), так и от суммарной дозы гепарина — ППК = 0,75 (рис. 2). Соответствующие значения показателей, прогнозирующие кровопотерю более 10 мл/кг, равны менее 622 ARU и более 570 ЕД/кг (рис. 1 и 2).

Обсуждение

В результате исследования выявили два ключевых фактора, не связанных напрямую с хирургической техникой, достоверно влияющих на объем периоперационной кровопотери при операциях с ИК. Первый из них — подавление функции тромбоцитов вследствие безусловно необходимого и рекомендованного предоперационного приема аспирина. Этот предиктор массивного кровотечения хорошо известен, а роль предоперационной антиагрегантной терапии в развитии геморрагических осложнений у кардиохирургических больных изучена ранее [1, 10–12]. При этом необходимость лабораторного контроля агрегационной способности тромбоцитов остается предметом дискуссий [12]. Отказ от соответствующих тестов стал заметной тенденцией [13]. В то же время другие авторы высказываются в поддержку объективного определения функции тромбоцитов [14]. В настоящей работе получены конкретные

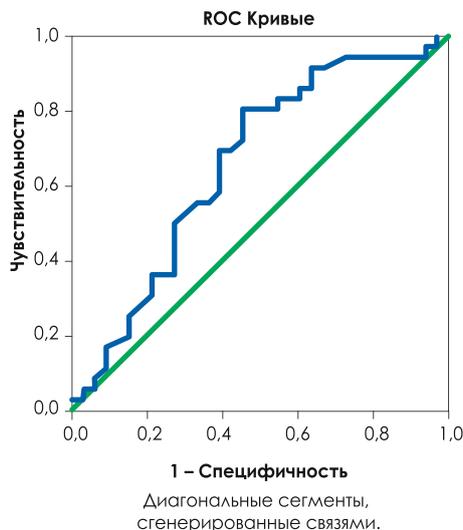


Рисунок 1. ROC-кривая зависимости величины периоперационной кровопотери (\leq или $>$ 10 мл/кг) от антиагрегантного эффекта аспирина, определенного методом оптической трансмиссионной агрегометрии. ППТ — 0,66; cut off — 622 ARU.

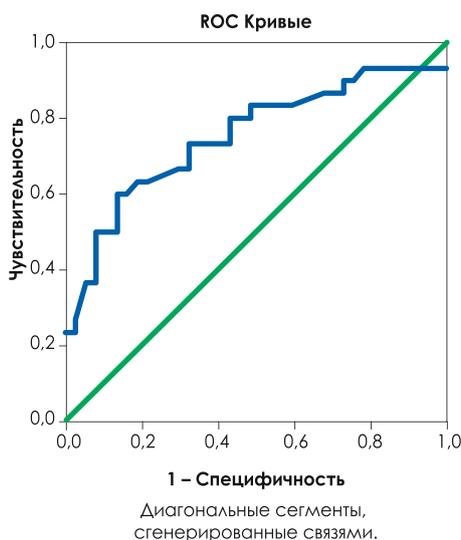


Рисунок 2. ROC-кривая зависимости величины периоперационной кровопотери (\leq или $>$ 10 мл/кг) от суммарной интраоперационной дозы гепарина. ППК — 0,75; cut off — 570 ЕД/кг.

значения подавления агрегации тромбоцитов аспирином, измеренные методом оптической трансмиссионной агрегометрии и предопределяющие неприемлемый уровень кровопотери, требующие тех или иных профилактических и лечебных мер. Патологически обоснованным средством в этой ситуации является трансфузия донорских тромбоцитов, однако их применение должно быть строго обоснованным в связи с их возможными неблагоприятными эффектами [15], включая внутрибольничные инфекции [16]. Также могут быть полезны активаторы тромбоцитов, такие как

десмопрессин [17]. Их эффективность и безопасность требуют дальнейшего изучения.

Менее ожидаемым оказалось неблагоприятное влияние на кровопотерю суммарной дозы гепарина, используемого для обеспечения ИК и нейтразуемого протамина сульфатом. Следует признать, что в повседневной практике встречается введение повышенных дозировок гепарина для «гарантированного» достижения необходимого антикоагулянтного эффекта во время ИК. Кроме того, существуют и объективные причины необходимого повышения дозировок гепарина [18, 19] и протамина [17–20]. Принято считать, что проблема избыточного гепарина легко решается нейтрализацией протамина. Однако полученные результаты опровергают это представление. Повышенная общая доза гепарина определила более высокий объем кровопотери, несмотря на закономерное применение больших дозировок протамина сульфата. Можно полагать, что эффективность высоких доз протамина не характеризуется прямым дозозависимым нарастанием. Причиной этого может быть собственный антикоагулянтный эффект протамина, в частности, его способность ингибировать коагуляционный фактор V [21], а также подавляющее влияние на функцию тромбоцитов [22, 23].

Выводы

Остаточный антиагрегантный эффект назначенной ранее ацетилсалициловой кислоты и суммарная доза гепарина, несмотря на его полную расчетную нейтрализацию протамина сульфатом, являются значимыми факторами, определяющими величину периоперационной кровопотери при КШ.

Полагаем, что полученные результаты не только помогут прогнозировать повышенную кровоточивость при кардиохирургических операциях, но и смогут быть основой для разработки профилактических мер. В этой связи представляют интерес предлагаемые алгоритмы уменьшения применяемых в кардиохирургии дозировок гепарина и протамина [24–26].

Список литературы

1. Despotis G, Avidan M, Eby C. Prediction and management of bleeding in cardiac surgery. *J Thromb Haemost.* 2009. vol. 7 Suppl. 1, p. 111–117.

- Jabagi H, Boodhwani M, Tran DT, et al. The effect of preoperative anemia on patients undergoing cardiac surgery: a propensity-matched analysis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018, vol. 28, S 1043–0679.
- Shehata N, Whitlock R, Fergusson DA, et al. Transfusion requirements in cardiac surgery III (TRICS III): Study design of a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018, vol. 32, p. 121–129.
- Hung M, Ortmann E, Besser M, et al. A prospective observational cohort study to identify the causes of anaemia and association with outcome in cardiac surgical patients. *Heart.* 2015, vol. 101, p. 107–112.
- Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2011, vol. 124, p. 2610–42.
- Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European journal of cardio-thoracic surgery. Official J EACTS.* 2014, vol. 46, p. 517–592.
- Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. Multicenter study of perioperative ischemia research group: ischemia research and education foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2006, vol. 26, p. 353–65.
- Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, et al. Investigators of the multicenter study of perioperative ischemia research group: Ischemia research and education foundation. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *J Am Med Ass.* 2007, vol. 7, p. 471–479.
- Schneeweiss S, Seeger JD, Landon J, Walker AM. Aprotinin during coronary-artery bypass grafting and risk of death. *N Engl J Med.* 2008, vol. 21, p. 771–783.
- Baumann Kreuziger L, Karkouti K, Tweddell J, Masicotte MP. Antithrombotic therapy management of adult and pediatric cardiac surgery patients. *J Thromb Haemost.* 2018, vol. 16, p. 2133–2146.
- Sirvinkas E, Veikutiene A, Grybauskas P, et al. Influence of aspirin or heparin on platelet function and postoperative blood loss after coronary artery bypass surgery. *Perfusion.* 2006, vol. 21, p. 61–66.
- Mahla E, Tantry US, Prüller F, Gurbel PA. Is there a role for preoperative platelet function testing in patients undergoing cardiac surgery during antiplatelet therapy? *Circulation.* 2018, vol. 138, p. 2145–2159.
- Gorog DA, Jeong Y-H. Platelet function tests: Why they fail to guide personalized anti-thrombotic medication. *J Am Heart Assoc.* 2015, vol. 4, e002094.
- Vlot EA, Willemsen LM, Van Dongen EPA, et al. Perioperative point of care platelet function testing and postoperative blood loss in high-risk cardiac surgery patients. *Platelets.* 2018, vol. 9, p. 1–7.
- Van Hout FM, Hogervorst EK, Rosseel PM, et al. Does a platelet transfusion independently affect bleeding and adverse outcomes in cardiac surgery? *Anesthesiology.* 2017, vol. 126, p. 441–449.
- Aubron C, Flint AW, Bailey M, Pilcher D, et al. Is platelet transfusion associated with hospital-acquired infections in critically ill patients? *Crit Care.* 2017, vol. 21, 2–9.
- Wademan BH, Galvin SD. Desmopressin for reducing postoperative blood loss and transfusion requirements following cardiac surgery in adults. *Interactive CardioVasc Thorac Surg.* 2013, vol. 18, p. 360–370.
- Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. Патология системы гемостаза. Руководство для врачей. 2013, ГЭОТАР-Медиа, с. 288.
- Chan T, Chih Hwang N, Hee Lim C. A statistical analysis of factors predisposing patients to heparin resistance. *Perfusion.* 2006, vol. 21, p. 99–103.
- Grieshaber P, Bakchoul T, Wilhelm J, et al. Platelet-activating protamine-heparin-antibodies lead to higher protamine demand in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015, vol. 150, p. 967–973.
- Ainle N, Preston RJ, Jenkins PV, et al. Protamine sulfate down-regulates thrombin generation by inhibiting factor V activation. *Blood.* 2009, vol. 20, p. 1658–1665.
- Чарная М.А., Морозов Ю.А., Клыпа Т.В. и др. Влияние протамина сульфата на систему гемостаза после операций в условиях искусственного кровообращения. *Хирургия.* 2007, № 8, с. 17–20.
- Bolliger D, Szlam F, Azran M, et al. The anticoagulant effect of protamine sulfate is attenuated in the presence of platelets or elevated factor VIII concentrations. *Anesth Analg.* 2010, vol. 111, p. 601–608.
- Meesters MI, Veerhoek D, de Lange F., et al. Effect of high or low protamine dosing on postoperative bleeding following heparin anticoagulation in cardiac surgery. *Thrombosis and Haemostasis.* 2016, vol. 116, p. 251–261.
- Zhang Y, Liu K, Li W, et al. An adjusted calculation model of reduced heparin doses in cardiopulmonary bypass surgery in a Chinese population. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016, vol. 30, p. 1179–1183.
- Kjellberg G, Holm M, Fux T, et al. Calculation Algorithm Reduces Protamine Doses Without Increasing Blood Loss or the Transfusion Rate in Cardiac Surgery: Results of a RCT. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018, in press (doi.org/10.1053/j.jvca.2018.07.044).



Эксперты ОНФ готовят предложения по снижению дорожно-транспортного травматизма в Подмосковье

Предложения по снижению дорожно-транспортного травматизма в Подмосковье обсудили эксперты тематических площадок «Здравоохранение» и «Безопасные и качественные автомобильные дороги» регионального отделения ОНФ в Московской области.

В работе круглого стола на тему «Дорожно-транспортный травматизм как региональная проблема Московской области» приняли участие члены регионального штаба ОНФ, специалисты территориального центра медицины катастроф министерства здравоохранения Московской области, главные врачи областных травматологических центров, представители ГИБДД и министерства транспорта и дорожной инфраструктуры Московской области.

За 2018 год травматизм и смертность на дорогах Подмосковья заметно снизились, однако количество пострадавших в ДТП остается намного выше, чем в Москве. По мнению представителей ГИБДД, снижение объясняется ростом качества дорог, но его следствием остаются высокие скорости на трассах. Подходы регионального Минздрава и ГИБДД к статистике существенно различаются и нуждаются в унификации,

Сегодня в Московской области работают 45 травматологических центров, дефицит кадров актуален для

них и других больниц региона. Кроме того, ни у одного из учреждений здравоохранения в регионе нет вертолетной площадки для санитарной авиации за исключением федерального госпиталя имени А. А. Вишневского в Красногорске. Участники круглого стола считают, что площадки необходимы, причем их балансодержателями должны быть не больницы, а муниципалитеты. Вертолеты для перевозки пострадавших в ДТП должны быть отечественного производства и не старше 3–4 лет.

В углублении нуждается система обучения сотрудников ГИБДД методам доврачебной помощи пострадавшим в ДТП. Обучать этому надо и водителей общественного транспорта. Аптечки, имеющиеся в патрульных машинах, являются морально устаревшими.

Дети, пострадавшие в подмосковных ДТП, выживают благодаря тому, что их везут лечить в Москву, подчеркнули участники мероприятия. Они заявили о необходимости построить в регионе специализированный травматологический центр для оказания помощи детям.

Работа по организационным аспектам деятельности травматологических центров и совершенствованию системы помощи при ДТП должна быть продолжена.