

Перший досвід застосування синтетичного антитромбіну-III (Атенатив) у кардіохірургічній практиці

Дьогтяр В. В., Бойченко О. М., Жовнір В. А., Чанглі Н. О.

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» (Київ)

В наші дні основна кількість операцій на серці проводиться в умовах штучного кровообігу, що супроводжується порушенням гемостазу. Дефіцит антитромбіну-III становить 0,02–1% серед населення. Головним клінічним проявом недостатності антитромбіну-III є тромбози. В роботі проведено власне дослідження зв'язку між рівнем антитромбіну-III та результатом активованого часу згортання під час штучного кровообігу в кардіохірургічній практиці. Продемонстровано, що кількісна і/або якісна недостатність антитромбіну-III призводить до ранніх післяопераційних ускладнень і порушень у системі гемостазу.

Протягом 2016 року на базі ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» був проведений аналіз рівня антитромбіну-III у 11 пацієнтів, середній вік яких складав $50,2 \pm 27,2$ року. У 5 (45,4%) пацієнтів було наявне супутнє захворювання: у 4 (36,4%) пацієнтів – інфекційний ендокардит, у 1 (9%) – НСВ. Рівень антитромбіну-III в досліджуваній групі дорівнював 87,5%, у пацієнтів із наявною супутньою патологією – 110,4%, що свідчить про якісний дефіцит антитромбіну-III у пацієнтів із супутнім інфекційним захворюванням. Середні показники активованого часу згортання в досліджуваній групі пацієнтів становили $352,4 \pm 18,6$ с, після додаткового введення синтетичного антитромбіну-III в умовах штучного кровообігу вони досягали 535 ± 77 с.

Ми рекомендуємо емпіричне використання синтетичного антитромбіну-III кардіохірургічним хворим при АСТ (activated coagulation time) менше 400 с для виключення інтраопераційних ускладнень у вигляді тромбозів.

Ключові слова: антитромбін-III, штучний кровообіг, гепарин, активований час згортання.

Патологія серцево-судинної системи є однією з основних причин захворюваності та смертності в багатьох економічно розвинених країнах світу. Потенційний успіх хірургічного лікування серцевої патології залежить від адекватної корекції вади, відновлення перфузії міокарда та профілактики післяопераційних ускладнень [1]. В наші дні основна кількість операцій на серці проводиться в умовах штучного кровообігу (ШК), що супроводжується порушенням гемостазу [7].

Одним з етапів підготовки до ШК є гепаринізація [6]. Дозування гепарину для проведення антикоагуляції перед ШК складає 300 ОД/кг, однак для деяких пацієнтів цієї дози може бути недостатньо, у зв'язку із цим адекватність антикоагуляції необхідно оцінювати індивідуально на основі визначення АСТ (activated coagulation time). Відомо, що АСТ більше 400 с запобігає утворенню фібрин-мономерів під час ШК. Саме тому референтні значення АСТ у нашій клініці досягають 460–480 с.

Мета дослідження – визначити зв'язок між рівнем антитромбіну-III і результатом активованого часу згортання та вплив застосування синтетичного антитромбіну-III на систему гемостазу під час штучного кровообігу та в ранньому післяопераційному періоді.

Матеріали та методи дослідження. На базі ДУ «НПМЦДКК» (клініка для дорослих) протягом 2016 року було проведено 661 хірургічне втручання із застосуванням ШК. В основу публікації покладено спосте-

реження за 11 (1,66%) пацієнтами з рівнем АСТ менше 400 с. Хірургічне лікування, анестезіологічно-перфузіологічне забезпечення та реанімаційне ведення цих пацієнтів проводилося за методикою, прийнятою в установі.

Протягом 2016 року в нашій клініці були виявлені ускладнення у двох пацієнтів у вигляді постперфузійних тромбозів: великий тромб у стовбурі та лівій гілці легеневої артерії, що зумовлювалося вихідним низьким рівнем антитромбіну-III, тромбоз дистальних відділів гомілкових артерій правої стопи.

В результаті аналізу цих випадків було вирішено визначити рівень антитромбіну-III у тих пацієнтів, у яких не досягається бажаний АСТ.

Антитромбін-III належить до серинових протеаз, синтезується гепатоцитами і ендотелієм судин. У кровотоці з'єднується з гепарином, і саме комплекс антитромбін-III – гепарин є головним інгібітором тромбіну та цілої низки інших факторів згортання крові (VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa), калікреїну та плазміну [4]. Даний комплекс становить до 80% усієї протизгортальної системи організму. Самостійна дія антитромбіну-III є відносно неефективною, але в комбінації з гепарином швидкість реакції інгібування факторів згортання значно прискорюється. Дефіцит антитромбіну-III (0,02–1% серед населення) може бути вродженим або набути. Головним клінічним проявом недостатності антитромбіну-III є тромбози [5]. Це може бути зумов-

лено як зменшеною кількістю, так і структурними змінами антитромбіну-III.

Виділяють два основні типи дефіциту антитромбіну-III:

- тип I (кількісний) – характеризується недостатньою кількістю антитромбіну III;
- тип II (якісний) – характеризується нормальною кількістю антитромбіну III, який не в змозі здійснити функцію інгібітору коагуляції [5].

Відтак у випадках виявлення нормального рівня антитромбіну-III необхідно у пацієнта виключати якісні зміни даного антикоагулянту.

Протягом 2016 року на базі ДУ «НПМЦДКК» було проаналізовано дані пацієнтів, у яких рівень АСТ інтраопераційно був менше 400 с. Результати визначення рівня антитромбіну-III в досліджуваній групі, яку склали 11 пацієнтів (4 – жіночої статі, 7 – чоловічої), наведено в табл. 1.

Як видно з табл. 1, у цих пацієнтів не тільки кількісна недостатність антитромбіну-III. У пацієнтів із нормальним рівнем антитромбіну-III в анамнезі інфекційний ендокардит, що свідчить про вплив захворювання на якість специфічного білка. Залежності порушень у згортальній системі від віку або ваги пацієнтів не виявлено.

У середньому АСТ до підключення до ШК у досліджуваних пацієнтів складав $352.4 \pm 18,6$ с, спроби додаткового введення гепарину (10 000 ОД) не дали бажаних результатів. Саме тому було прийнято рішення емпіричного введення синтетичного антитромбіну-III (препарат «Атенатив») для лікування передбачуваної недостатності антитромбіну-III. Наступний контроль рівня АСТ через 10–20 хвилин показав середній результат 535 ± 77 с, що є безпечним для проведення кардіохірургічного втручання в умовах штучного кро-

вообігу. Ускладнень у ранньому післяопераційному періоді у даних пацієнтів не було.

Обговорення. Giancarlo Liumbruno, Francesco Bennardello, Angela Lattanzio, Pierluigi Piccoli, Gina Rossetti (as Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party) у своїх рекомендаціях стосовно використання антитромбінових концентратів і концентратів протромбінового комплексу вказують, що концентрати можуть бути терапевтично корисні у випадках первинного та набутого дефіциту; вони мають використовуватися в клінічних умовах, у пацієнтів низьким рівнем функціонального АТ, що призводить до тромботичного дисбалансу в гемостазі [11].

Mikkel Allingstrup, Jørn Wetterslev, Frederikke B. Ravn, Ann Merete Møller, Arash Afshari провели систематичний огляд з мета-аналізу і пробного послідовного аналізу використання антитромбіну-III і дійшли висновку, що існує недостатньо доказів для підтримки АТ-III заміщення в будь-якої категорії критично хворих учасників, у тому числі із сепсисом і ДВС-синдромом. АТ-III не впливає на показник летальності, але підвищує ризик кровотечі.

У той час у рандомізованому мультицентровому дослідженні Gando S., Saitoh D., Ishikura H. et al. антиромбін не впливав на показники недостатності органів і систем. Препарат сприяв збільшенню кількості тромбоцитів, проте не впливав на показники ферментативного гемостазу та фібринолізу. Автори доходять висновку, що у пацієнтів із ДВС-синдромом на тлі сепсису антиромбін у помірних дозах покращує сумарну бальну оцінку синдрому без збільшення ризику кровотечі.

Висновки. Проведено аналіз групи пацієнтів із нормальним рівнем антиромбіну-III, але недостатнім рівнем АСТ, виявили, що вірогідною причиною якісної недостатності антиромбіну-III є супутнє інфекційне захворювання. Рекомендуємо емпіричне використання синтетичного антиромбіну-III кардіохірургічним хворим при АСТ менше 400 с для виключення інтраопераційних ускладнень, пов'язаних із дисфункцією ендотелію, внаслідок контакту крові з екстракорпоральною поверхнею, що ініціює розвиток «системної запальної реакції», яка характеризується активацією коагуляції, фібринолізу та запалення.

Література

1. Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis / Allingstrup Mikkel, Wetterslev Jørn, Ravn Frederikke B. et al. // Intensive Care Medicine. – 9 February 2016. – Vol. 42 (4). – P. 505–520.
2. Bical O. M. Comparison of the inflammatory response between miniaturized and standard CPB circuits in aortic valve surgery / O. M. Bical, Y. Fromes, D. Gaillard et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2006. – Vol. 29, № 5. – P. 699–702.
3. Burkhart C. S. Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with

Таблиця 1

Рівень антиромбіну-III у досліджуваній групі пацієнтів

	Вік	Вага	Рівень антиромбіну-III	Супутнє захворювання
1. Пацієнт Н.	56	74	163%	Інфекційний ендокардит
2. Пацієнт Мк.	23	46	78%	
3. Пацієнт Мш.	39	87	82%	
4. Пацієнт Р.	28	68	98%	Інфекційний ендокардит
5. Пацієнт Мх.	55	92	51%	
6. Пацієнт Б.	68	60	57%	
7. Пацієнт Дз.	49	70	77%	
8. Пацієнт Т.	56	91	65%	
9. Пацієнт К.	69	70	93%	НСV
10. Пацієнт С.	63	81	101%	Інфекційний ендокардит
11. Пацієнт Д.	46	102	97%	Інфекційний ендокардит

- cardiopulmonary bypass / C. S. Burkhart, S. Dell-Kuster, M. Gamberini et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2010. – Vol. 24. – P. 555–559.
4. Antithrombin concentrate use in children receiving unfractionated heparin for acute thrombosis / Diaz R., Moffett B. S., Karabinas S. et al. // J Pediatr. – 2015. – Vol. 167. – P. 645–649.
 5. Finley Alan, Greenberg Charles. Review article: heparin sensitivity and resistance: management during cardiopulmonary bypass // Anesthesia and analgesia. – 2013-06-01. – Vol. 6. – P. 1210–1222.
 6. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis / Gando S., Saitoh D., Ishikura H. et al. // Critical Care. – 2013. – Vol. 1. – R297.
 7. Guidelines for antithrombin use at ucsmc. 6/2015.
 8. Edward F. Goljan (2011). Pathology. Mosby/Elsevier. Retrieved 24 August 2014. – P. 251.
 9. Peripheral nerve injuries during cardiac surgery: risk factors, diagnosis, prognosis, and prevention / Sharma A. D., Parmley C. L., Sreeram G. et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1991. – Vol. 102. – P.724–9.
 10. Knapik P., Cieśla D. Incidence and prediction of permanent neurological deficits after cardiac surgery – are the existing models of prediction truly global? // Eur J Cardiothorac Surg. – 2010. – Vol. 37. – P. 717–723.
 11. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates // Blood Transfus. – 2009 Oct. – Vol. 7 (4). – P. 325–334.

The first experience of using synthetic Antithrombin-III (Athenativ) in cardiosurgical practice

Dehtiar V., Zhovnir V., Boichenko O., Chanhli N.

Ukrainian Children's Cardiac Center (Kyiv)

Nowadays, the main share of heart surgery performed under artificial circulation, accompanied by a violation of hemostasis. Deficit antithrombin III is 0.02–1% of the population. The main clinical manifestation of deficiency of antithrombin III is thrombosis. The work conducted its own study of communication between levels of antithrombin-III and the result of the activated clotting time during cardiopulmonary bypass in cardiac practice.

Demonstrated that the quantitative and/or qualitative deficiency of antithrombin-III results in early postoperative complications and disorders in the hemostatic system.

During 2016 at the GI «Scientific-Practical Children's Cardiac Center» an analysis of 11 patients, average age amounted to 50,2±27,2 years. In 5 (45.4%) patients were available concomitant diseases, in 4 (36.4%) patients – infective endocarditis, in 1 (9%) – HCV. The level of antithrombin-III in the study group amounted to 87.5% in patients with existing co-morbidities – 110.4%, indicating a qualitative deficiency of antithrombin-III in patients with concomitant infectious disease. Averages activated coagulation time in patients formed the study group 352,4±18,6 seconds after the introduction of additional synthetic antithrombin-III under artificial circulation it reached 535±77 s.

We recommend using empirical synthetic antithrombin-III cardiac patients with ACT less than 400 seconds for the exclusion of intraoperative complications such as thrombosis.

Key words: antithrombin-III, cardiopulmonary bypass, heparin, activated coagulation time.

Первый опыт использования синтетического антитромбина-III (Атенатив) в кардиохирургической практике

Дегтярь В. В., Бойченко Е. Н., Жовнир В. А., Чангли Н. А.

ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургия МЗ Украины» (Киев)

В наши дни основное количество операций на сердце проводится в условиях искусственного кровообращения, сопровождающегося нарушением гемостаза. Дефицит антитромбина-III составляет 0,02–1% среди населения. Главным клиническим проявлением недостаточности антитромбина-III являются тромбозы. В работе проведено собственное исследование связи между уровнем антитромбина-III и результатом активированного времени свертывания в течение искусственного кровообращения в кардиохирургической практике. Показано, что количественная и/или качественная недостаточность антитромбина-III приводит к ранним послеоперационным осложнениям и нарушениям в системе гемостаза.

В течение 2016 г. на базе ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии» был проведен анализ данных 11 пациентов, средний возраст которых составлял 50,2±27,2 года. У 5 (45,4%) пациентов имелось сопутствующее заболевание: у 4 (36,4%) – инфекционный эндокардит, у 1 (9%) – HCV. Уровень антитромбина-III в исследуемой группе был равен 87,5%; у пациентов с имеющейся сопутствующей патологией – 110,4%. Это свидетельствует о качественном дефиците антитромбина-III у пациентов с сопутствующим инфекционным заболеванием. Средние показатели активированного времени свертывания в исследуемой группе пациентов составляли 352,4±18,6 с, после дополнительного введения синтетического антитромбина-III в условиях искусственного кровообращения он достигал 535±77 с.

Мы рекомендуем эмпирическое использование синтетического антитромбина-III кардиохирургическим больным при АСТ меньше 400 с в целях исключения интраоперационных осложнений в виде тромбозов.

Ключевые слова: антитромбин-III, искусственное кровообращение, гепарин, активированное время свертываемости.