

Н.С. Лисютенко*¹, Н.А. Морова¹, В.Н. Цеханович^{1,2}¹ — ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия² — БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск, Россия

ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ ПО ПОВОДУ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С ОТДАЛЕННЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ОПЕРАЦИИ

N.S. Lisyutenko *¹, N.A. Morova ¹, V.N. Tsekhanovich ^{1,2}¹ — Omsk State Medical University of Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia² — Budgetary Healthcare Institution of Omsk Region «Regional Clinical Hospital» Omsk, Russia

HEMOSTASIS PARAMETERS IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY FOR STABLE ANGINA

Резюме

Цель исследования — оценка значимости показателей гемостаза в послеоперационном периоде коронарного шунтирования для прогноза функционирования шунтов в течение одного года после операции. **Материал и методы.** Были обследованы 46 мужчин, перенесших операцию коронарного шунтирования по поводу стабильной стенокардии. 23 из них — лица с сахарным диабетом 2 типа (СД2), 23 — лица без диабета. На 14 день после операции всем пациентам было проведено исследование содержания в крови фибриногена, растворимых комплексов фибрин-мономеров, D-димера, индуцированной агрегации тромбоцитов, волчаночного антикоагулянта. Спустя год пациентам была проведена коронарошунтография для оценки проходимости шунтов. **Результаты.** В послеоперационном периоде между пациентами с СД2 и пациентами без диабета не было выявлено статистически значимых различий по содержанию в крови вышеперечисленных показателей гемостаза (p для критерия Манна-Уитни во всех случаях $>0,05$). Волчаночный антикоагулянт был обнаружен у 9 пациентов с диабетом и у 12 пациентов без диабета (p для критерия Фишера 0,554). Окклюзии коронарных шунтов спустя год после операции были выявлены у 10 больных диабетом и у 6 пациентов без диабета; различия по этому признаку не были статистически значимыми (p для точного критерия Фишера=0,18). Уровень фибриногена, растворимых комплексов фибрин-мономеров, D-димера, индуцированной агрегации тромбоцитов, не продемонстрировали прогностической значимости в отношении окклюзий коронарных шунтов в обеих группах пациентов (p для χ^2 в модели логистической регрессии $>0,05$). С высоким риском окклюзий коронарных шунтов у лиц с СД2 было ассоциировано высокое соотношение между скрининговым и подтверждающим тестом на определение волчаночного антикоагулянта (LA-соотношение) — отношение шансов 2,27; 95%-доверительный интервал 1,119-1,238; $p < 0,05$. **Заключение.** У пациентов с СД2 и высоким LA-соотношением после КШ повышен риск окклюзии коронарных шунтов в течение года после операции.

Ключевые слова: коронарное шунтирование; сахарный диабет; волчаночный антикоагулянт; параметры гемостаза; прогноз

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Благодарности

Авторы выражают глубокую признательность всему коллективу отделения кардиохирургии БУЗ Омской области «Областная клиническая больница» за помощь в организации данного исследования

*Контакты: Наталья Сергеевна Лисютенко, e-mail: n.labuzina@mail.ru

*Contacts: Natalia S. Lisyutenko, e-mail: n.labuzina@mail.ru

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 18.07.2019 г.

Принята к публикации 05.11.2019 г.

Для цитирования: Лисютенко Н.С., Морова Н.А., Цеханович В.Н. ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ ПО ПОВОДУ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С ОТДАЛЕННЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ОПЕРАЦИИ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 441-449. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-441-449

Abstract

The objective of research is to assess the significance of hemostatic profile in the postoperative period after coronary artery bypass surgery for predicting the one-year functioning of the grafts. **Materials and methods.** 46 men, who had coronary artery bypass surgery (CABS) for stable angina, were examined. 23 of them had 2 type diabetes mellitus (DM2), 23 of them did not have diabetes mellitus. All patients underwent fibrinogen, soluble fibrin monomer complex, D-dimer, induced platelet aggregation and lupus anticoagulant blood tests on the 14th day after surgery. The patients had coronary and bypass graft angiography for the assessment of graft patency a year after surgery. **Results.** During the postoperative period, there were no statistically significant differences between patients with DM2 and patients without DM2 in the results of the above hemostatic profile tests (p value for the Mann-Whitney test is >0.05). Lupus anticoagulant was detected in 9 patients with DM2 and in 12 patients without DM2 (p value for Fisher's exact test is 0.554). 10 patients with DM2 and 6 patients without DM2 had graft occlusions a year after surgery; the differences for this sign were not statistically significant (p value for Fisher's exact test is 0.18). Fibrinogen, soluble fibrin-monomer complex, D-dimer, and induced platelet aggregation tests did not demonstrate prognostic significance in relation to graft occlusions in both groups of patients (p for χ^2 in the logistic regression model is >0.05). The factors associated with higher risk of graft occlusion in patients with DM2 were high ratio between screening and confirmatory test for the detection of lupus anticoagulant (odds ratio 2.27; 95% -confidence interval 1.119–1.238; $p < 0.05$). **Conclusion.** After coronary bypass surgery, the one-year risk of graft thrombosis is higher in patients with DM2 and high positive LA activity

Key words: coronary artery bypass surgery, diabetes mellitus, lupus anticoagulant, hemostasis parameters, prognosis

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Acknowledgments

The authors are deeply grateful to the entire staff of the cardiac surgery department of the Budgetary Healthcare Institution of Omsk Region «Regional Clinical Hospital» for their help in organizing this study

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 18.07.2019

Accepted for publication on 05.11.2019

For citation: Lisyutenko N.S., Morova N.A., Tsekhanovich V.N. HEMOSTASIS PARAMETERS IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY FOR STABLE ANGINA. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 441-449. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-441-449

АДФ — аденозиндифосфат, Ат — антитела, ВА — волчаночный антикоагулянт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, РКФМ — растворимые комплексы фибрин-мономеров, СД2 — сахарный диабет 2 типа, LA1 — скрининговый тест на определение волчаночного антикоагулянта (время разведённого яда гадюки Рассела), LA2 — подтверждающий тест на определение волчаночного антикоагулянта (время разведённого яда гадюки Рассела, обогащённого фосфолипидами), LA-отношение — соотношение между скрининговым и подтверждающим тестом на определение волчаночного антикоагулянта (LA1/LA2)

Введение

Год от года в нашей стране возрастает потребность в кардиохирургической помощи населению за счёт увеличения количества пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Не умаляя успехов современной интервенционной кардиологии, следует отметить, что коронарное шунтирование (КШ) — предпочтительный метод реваскуляризации при многососудистом гемодинамически значимом поражении коронарных артерий.

Одной из важнейших проблем коронарной хирургии является рецидив ишемии миокарда после КШ (возврат стенокардии, инфаркт миокарда (ИМ)), чем обусловлена потребность в повторных коронарных вмешательствах [2]. Морфологическим субстратом

этих исходов, как правило, является недостаточность шунтов из-за их тромбоза, гиперплазии интимы, прогрессирования атеросклероза [3]. При этом пациенты с СД2 имеют худший прогноз после КШ в сравнении с лицами без нарушений углеводного обмена [4].

Выделение предикторов окклюзии коронарных шунтов позволило бы сформировать группы риска среди пациентов, перенесших КШ, и разработать для них эффективную стратегию вторичной профилактики. Согласно имеющимся литературным данным, активация системы гемостаза после операции КШ влияет на вероятность неблагоприятных клинических исходов. В частности, более высокие уровни D-димера через месяц после КШ ассоциированы с рецидивом стенокардии [5]. В. Yanagawa и соавт. в своём исследовании

довании подтвердили значимость фибриногена как биохимического предиктора окклюзии коронарных шунтов в отдалённом периоде операции [6]. Недостаточно изученный вопрос — влияние анти-тел (Ат) к фосфолипидам на прогноз у пациентов с ИБС в тех случаях, когда нет оснований для установления диагноза «антифосфолипидный синдром» (при бессимптомном носительстве или при транзиторном появлении Ат к кардиолипину, Ат к β 2-гликопротеину-1 или Ат со свойствами волчаночного антикоагулянта (ВА)). Вопрос о прогностической значимости выявления ВА для пациентов, перенесших КШ, остаётся открытым.

Цель данного исследования — оценить наличие взаимосвязи между показателями системы гемостаза в послеоперационном периоде КШ и развитием окклюзий коронарных шунтов в течение одного года после операции.

Материалы и методы

Исследование проведено в 2016-2018гг., является когортным, проспективным. План исследования был одобрен локальным этическим комитетом. От всех пациентов, участвующих в исследовании, было получено добровольное информированное согласие.

Обследованы 46 мужчин, перенесших операцию коронарного шунтирования по поводу стабильной стенокардии III-IV функционального класса (ФК) по Канадской классификации. Показание к операции — двух- и трёхсосудистое поражение коронарных артерий со стенозом 50% и более [7]. Из сорока шести пациентов двадцать три — лица с СД2, двадцать три — лица без диабета. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты с СД2 и пациенты без СД2 существенно не различались по возрасту, индексу массы тела, статусу курения, сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Однако у пациентов с СД2 окружность талии была значимо больше. Критерии включения: мужской пол, перенесённая операция КШ в условиях искусственного кровообращения по поводу стабильной стенокардии 3-4 функционального класса. Критерии исключения: ИМ, перенесённый менее чем за 12 недель до операции, периоперационный ИМ, заболевания и состояния, требующие назначения оральных антикоагулянтов, гнойно-септические осложнения, развившиеся в связи с перенесённой операцией КШ. Всем пациентам операция КШ была выполнена в условиях искусственного кровообращения. Выбор кондуита и способа его наложения осуществлялся оперирующим хирургом в каждом случае

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Клинический признак Clinical sign	Пациенты с СД2 Patients with DM2 (n=23)	Пациенты без СД2 Patients without DM2 (n=23).	Р для критерия Манна-Уитни, $\rho(U)$ / ρ для критерия Фишера, $\rho(F)$ P for Mann-Whitney test, $\rho(U)$/ ρ for Fisher test, $\rho(F)$
Возраст, года / Age, years, Me (P25; P75)	59 (53; 74)	58 (51; 65)	$\rho(U)=0,221$
ИМТ, кг/м ² / Body mass index, kg / m ² Me (P25; P75)	28,8 (25,3; 33,3)	26,8 (25,8; 30,7)	$\rho(U)=0,175$
Окружность талии, см / Waist circumference, cm, Me (P25; P75)	103 (95; 112)	89 (80; 95)	$\rho(U)=0,000$
Один ИМ, абс. / One myocardial infarction, (% $\pm S_p$)	14 (61 \pm 10%)	19 (83 \pm 8%)	$\rho(F)=0,189$
Повторный ИМ, абс. / Second myocardial infarction, (% $\pm S_p$)	3 (13 \pm 7%)	2 (8,7 \pm 6%)	$\rho(F)=1,000$
АГ, абс. / Arterial hypertension, (% $\pm S_p$)	19 (83 \pm 8%)	20 (86,9 \pm 8%)	$\rho(F)=0,189$
III ФК стенокардии, абс. / III functional class of angina pectoris, (% $\pm S_p$)	19 (83 \pm 7,8%)	20 (86,9 \pm 7,8%)	$\rho(F)=189$
IV ФК стенокардии, абс. / IV functional class of angina pectoris, (% $\pm S_p$)	4 (17,4 \pm 8%)	3 (13 \pm 7%)	$\rho(F)=1,000$
Статус курения, абс. / Smoking status, (% $\pm S_p$)	13(56,5 \pm 10%)	16 (69,6 \pm 10%)	$\rho(F)=0,542$
Гемодинамически значимый атеросклероз ВСА, абс. / Hemodynamically significant atherosclerosis of the internal carotid arteries, (% $\pm S_p$)	5 (21,7 \pm 9%)	6(26,1 \pm 9%)	$\rho(F)=1,000$
Гемодинамически незначимый атеросклероз ВСА, абс. / Hemodynamically insignificant atherosclerosis of the internal carotid arteries, (% $\pm S_p$)	14 (60,9 \pm 11%)	9 (39 \pm 10%)	$\rho(F)=0,238$

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, Me (P25; P75) — медиана, верхний и нижний квартили, ВСА — внутренние сонные артерии, абс. — абсолютное число, S_p — стандартная ошибка доли. ФК — функциональный класс. Полужирным шрифтом выделены значения ρ , свидетельствующие о наличии статистически значимых различий между группами
Note: АН — arterial hypertension, BMI — body mass index, Me (P25; P75) — median, upper and lower quartiles, ICA — internal carotid arteries, abs. — absolute number, S_p — standard error of the proportion, G — grade, DM2 — type 2 diabetes mellitus. P-values in bold indicate that there are statistically significant differences among the groups

Таблица 2. Основные стратегии КШ и виды использованных шунтов
Table 2. The main strategies for coronary artery bypass surgery and the types of grafts used

Сведения об использованных шунтах/ Grafts used	Пациенты с СД2/ Patients with DM2 (n=23)	Пациенты без СД2/ Patients without DM2 (n=23)	p для критерия Фишера/ p for the Fisher test, p(F)
ЛВГА+ВГ, абс. / LITA+SV (%±S _p)	14 (60,9±10,9%)	12 (52,2±10,4%)	p(F)=0,766
ЛВГА+ЛА+ВГ, абс. / LITA+RA+SV (%±S _p)	0	3 (13±7%)	p(F)=1,000
ЛВГА+ЛА, абс. / LITA+RA (%±S _p)	0	1 (4,3±4,3%)	p(F)=1,000
ЛА+ВГ, абс. / RA+SV (%±S _p)	1 (4,3±4,3%)	1 (4,3±4,3%)	p(F)=1,000
Только ВГ, абс. / Only SV, (%±S _p)	8 (34,8±9,9%)	5 (21,7±8,6%)	p(F)=0,513
Секвенциальные венозные шунты, абс. / Sequential venous grafts, (%±S _p)	12 (52,2±10,4%)	8 (34,8±9,9%)	p(F)=0,373
Два шунта, абс. / Two grafts, (%±S _p)	19 (83±7,8%)	15 (65,2±9,9%)	p(F)=0,314
Три шунта, абс. / Three grafts, (%±S _p)	4 (17,4±7,9%)	7 (30,4±9,6%)	p(F)=0,314
Общее количество шунтов / The total number of grafts, (%±S _p)	50	51	p(F)=1,000

Примечание: ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия, ЛА — лучевая артерия, ВГ — вена голени; абс. — абсолютное число, S_p — стандартная ошибка доли.
Note: CV — calf vein; abs. — absolute number, S_p — standard error of the proportion. DM2 — type 2 diabetes mellitus; LITA — left internal thoracic artery; RA — radial artery; SV — saphenous vein

индивидуально в зависимости от клинической ситуации. В таблице 2 представлены сведения о том, какие кондуиты и в каком сочетании применялись в обеих группах пациентов.

На 10-14 день после операции всем пациентам был проведен забор крови для определения содержания фибриногена, растворимых комплексов фибриномономеров (РКФМ), D-димера, волчаночного антикоагулянта ВА и индуцированной агрегации тромбоцитов. Все пациенты в качестве антиагрегантной терапии получали только ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг. Низкомолекулярные гепарины отменялись на 4 день после операции.

Исследование уровня фибриногена проводили на автоматическом коагулометре «Sysmex 560» реагентами фирмы «Siemens». Уровень D-димера оценивали диагностическими наборами фирмы Nicomed («Nycocard») на рефлектометре Nycocard Reader II. Для определения РКФМ использовались реактивы фирмы «Технология-стандарт». Определение ВА производилось автоматическим коагулометром Sysmex ca-560 с использованием реагентов Siemens LA1 Screening Reagent, LA2 Confirmation Reagent. Скрининговый тест (LAC Screen) содержит разбавленный яд гадюки Рассела и предназначен для скринингового исследования наличия волчаночного антикоагулянта. Подтверждающий тест (LAC Confirm) содержит богатый фосфолипидами разбавленный яд гадюки Рассела и предназначен для подтверждения наличия ВА. После проведения этих тестов рассчитывалось соотношение между скрининговым и подтверждающим тестом — LA-отношение. При LA-отношении 1,2-1,5 содержание ВА расценивалось как малое, LA-отношение в пределах 1,5-2 — как умеренное. Если LA-отношение больше 2 — содержание ВА значительное.

Исследование агрегации тромбоцитов проводилось на оптическом агрегометре Chrono-log модель

490 с применением индукторов (ADP, Epinephrine) фирмы Chrono-log. Определение параметров индуцированной агрегации проводилась по кривой светопропускания. В качестве индукторов агрегации использовался эпинефрин (5 мкг/мл) и АДФ (5 мкг/мл).

В течение года после операции пациенты находились в условиях реальной клинической практики — наблюдались кардиологом-реабилитологом, сердечно-сосудистым хирургом, а также терапевтом по месту жительства. Все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сут., а также бета-блокаторы и статины в индивидуально подобранных дозах. Ингибиторы АПФ получали 19 пациентов с СД2 и столько же лиц без диабета. Блокаторы рецепторов ангиотензина были назначены двоим пациентам с СД2 и троим пациентам без СД2. Лица, получавшие до операции клопидогрел по поводу перенесённого ИМ, продолжили его приём до срока в 12 месяцев с даты ИМ (10 пациентов с СД2 и 9 пациентов без диабета). Монотерапию или комбинированную терапию пероральными сахароснижающими препаратами получали 17 пациентов с СД2, четверо пациентов получали инсулинотерапию и двое контролировали уровень гликемии посредством низкоуглеводной диеты.

Спустя год после операции всем пациентам была проведена коронарошунтография для оценки проходимости шунтов.

Статистические методы. Оценка вида распределения количественных непрерывных данных проводилась путём расчёта критерия Шапиро-Уилки. Для сравнения двух групп по количественным показателям использовался U-критерий Манна-Уитни. При сопоставлении групп по качественным бинарным признакам был применен критерий Фишера, двусторонний вариант. Для сравнения четырёх подгрупп по количественным признакам использовался крите-

рий Краскела-Уоллиса. Для прогнозирования вероятности окклюзии коронарных шунтов был применён логистический регрессионный анализ. Критическое значение уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты

Сахарный диабет — заболевание, способствующее активации гемостаза, поэтому в первую очередь пациенты с диабетом и пациенты без диабета были сопоставлены по всем изучаемым показателям гемостаза. Результаты представлены в таблице 3. Значимых различий по содержанию указанных показателей гемостаза между группами выявлено не было. При этом близким к значимому было различие

в уровне АДФ–индуцированной агрегации тромбоцитов — у пациентов с СД2 агрегация была несколько выше. Волчаночный антикоагулянт был выявлен у 9 пациентов с СД2 и у 12 пациентов без СД (p для критерия Фишера 0,554). Среди обследованных пациентов с сахарным диабетом у 8 пациентов ВА был обнаружен в малом количестве, у одного — в умеренном. У пациентов без диабета малое содержание ВА зарегистрировано в 9 случаях, умеренное — в 3х. Случаев выявления ВА в значительном количестве выявлено не было. В таблице 4 приведены данные о значениях скринингового и подтверждающего тестов на определение волчаночного антикоагулянта, а так же их соотношения в обеих группах пациентов.

Таблица 3. Сравнение показателей гемостаза в послеоперационном периоде у пациентов с СД2 и у пациентов без диабета
Table 3. Comparison of hemostasis in the postoperative period in patients with and without type 2 diabetes mellitus

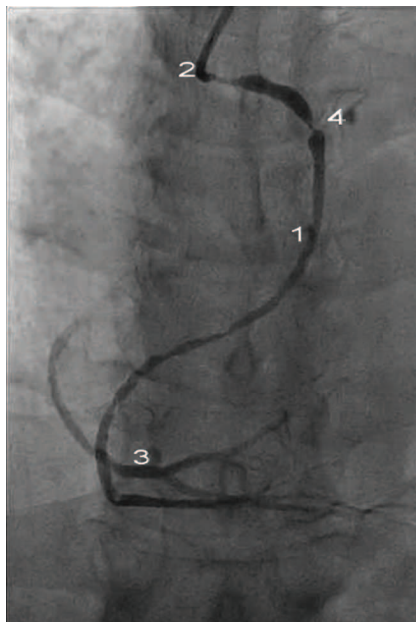
Исследуемый показатель гемостаза/ The studied parameter of hemostasis	Референсные значения/ Reference Values	Пациенты с СД2/ Patients with DM2 (n=23), Me (P25; P75)	Пациенты без СД2/ Patients without DM2 (n=23), Me (P25; P75)	p для критерия Манна-Уитни p for the Mann-Whitney test
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	2-4	4,65 (3,7; 5,5)	3,9 (3,6; 5,3)	0,398;
РКФМ, мг/100мл / Soluble fibrin monomer complexes, mg/100 ml	3,5-15	19 (12; 26)	24 (14; 26)	0,899;
D-димер, мг/мл / D-dimer, mg/ml	≤0,3	0,5 (0,3; 1,3)	0,5 (0,4; 0,9)	0,499;
Индукцированная агрегация тромбоцитов с эпинефрином в разведении 5 мкг/мл / Epinephrine-induced platelet aggregation, 5 µg/ml, %	78-88*	40 (29; 56)	46 (31; 52)	0,955;
Индукцированная агрегация тромбоцитов с АДФ в разведении 5 мкг/мл / ADP-induced platelet aggregation, 5 µg/ml, %	69-88*	62 (51; 72)	58 (31; 62)	0,054;

Примечание: * — приведены референсные значения для лиц, не получающих антиагрегантную терапию; Me — медиана, P25; P75 — верхний и нижний квартили
Note: * — reference values are provided for persons who do not receive antiplatelet therapy; Me — median, P25; P75 — upper and lower quartiles. ADP — adenosine diphosphate; DM2 — type 2 diabetes mellitus

Таблица 4. Значение скринингового и подтверждающего тестов на определение волчаночного антикоагулянта и их соотношения у пациентов с СД2 и у пациентов без диабета
Table 4. The significance of screening and confirmatory tests for the determination of lupus anticoagulant and LA ratio in patients with and without diabetes mellitus

Показатель / Parameter	Пациенты с СД2 / Patients with DM2 (n=23), Me (P25; P75)	Пациенты без СД2 / Patients without DM2 (n=23), Me (P25; P75)	p для критерия Манна-Уитни/ p for the Mann-Whitney test
LA1 скрининг, время разведённого яда гадюки Рассела, сек / LA1 screening, Dilute Russell's viper venom time, s	61 (56,3; 66,4)	60 (55,9; 72,2)	0,811
LA2 подтверждающий, время разведённого яда гадюки Рассела, обогащённого фосфолипидами, сек / LA2 confirmative, phospholipid-rich dilute Russell viper venom time, s	44,8 (40,1; 47,0)	42,3 (39,5; 47)	0,238
LA-отношение / LA ratio	1,27 (1,19; 1,35)	1,31 (1,16; 1,46)	0,451

Примечание: Me — медиана; P25; P75 — верхний и нижний квартили
Note: Me — median, P25; P75 — upper and lower quartiles. DM2 — type 2 diabetes mellitus

**Рисунок 1.**

Коронарошунтография.

Пациент А. 69 лет, с СД2.

Венозный шунт на правую коронарную артерию.

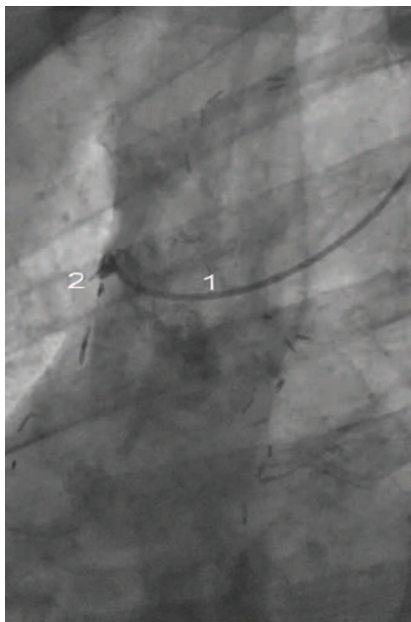
Субокклюзия в проксимальной трети шунта.

1 – венозный шунт

2 – ангиографический катетер

3 – правая коронарная артерия

4 – субокклюзия шунта

**Рисунок 2.**

Коронарошунтография.

Пациент П. 71 год, без диабета.

Проксимальная окклюзия венозного шунта на правую коронарную артерию.

Дистальнее места окклюзии шунт не контрастируется.

1 – ангиографический катетер

2 – локализация проксимальной окклюзии шунта

**Рисунок 3.**

Коронарошунтография.

Пациент Р. 52 года, без диабета.

Удовлетворительно функционирующий венозный шунт на заднюю межжелудочковую артерию.

1 – венозный шунт

2 – задняя межжелудочковая артерия

2 – задняя межжелудочковая артерия

2 – задняя межжелудочковая артерия

2 – задняя межжелудочковая артерия

Рецидив стенокардии в течение года после операции развился у 9 пациентов с СД2 и у 14 пациентов без СД. Значимых различий в частоте рецидивов болевого синдрома выявлено не было (p для критерия Фишера 0,119). По результатам коронарошунтографии окклюзии шунтов были обнаружены у 16 пациентов из 46. В десяти случаях окклюзии коронарных шунтов имели место у пациентов с сахарным диабетом и в 6 случаях — у пациентов без диабета (рис. 1, 2). В ходе исследования не было выявлено случаев окклюзии 2-х и более шунтов у одного пациента (рис. 3).

У пациентов с СД2 не функционировали 20% шунтов (10 из 50), у пациентов без диабета — 12% шунтов (6 из 51). По количеству нефункционирующих шунтов между группами не было выявлено значимых различий (p для критерия Фишера 0,288). Среди пациентов с СД2 в 5 случаях рецидив болевого синдрома был связан с окклюзией шунта, в 4 случаях — нет, бессимптомная окклюзия шунтов выявлена у 5 пациентов. То есть у лиц с СД2 рецидив болевого синдрома не был ассоциирован с окклюзией шунта — p для критерия Фишера 0,417. У пациентов без диабета все 6 случаев окклюзии шунтов были ассоциированы с рецидивом болевого синдрома, в 8 случаях рецидив стенокардии не был связан с окклюзиями

шунтов, случаев бессимптомной окклюзии не было. То есть у пациентов без СД2 рецидив болевого синдрома статистически связан с окклюзиями шунтов (p для критерия Фишера 0,048).

Случаи стеноза коронарных артерий *de novo* выявлены у 6 пациентов с СД2 и у 7 пациентов без диабета (p для критерия Фишера). Однако рецидив стенокардии при нормальной проходимости шунтов объяснялся исключительно этим явлением лишь у одного пациента с СД2 и у одного пациента без диабета. В остальных случаях имело место сочетание окклюзии шунтов и прогрессии атеросклероза (3 случая в каждой группе соответственно), либо бессимптомная прогрессия атеросклероза (2 и 3 случая соответственно).

Закономерным является вопрос о влиянии медикаментозной терапии на прогноз после операции. Особый интерес представляет влияние клопидогрела на прогноз после КШ. Среди пациентов с СД2 окклюзии коронарных шунтов были обнаружены у 5 пациентов, получавших клопидогрел и у 5 пациентов — не получавших его (p для критерия Фишера 0,675). У пациентов без диабета эти цифры составили соответственно 2 и 7 (p для критерия Фишера 1,000). То есть факт приёма клопидогрела не влиял на вероятность окклюзии шунтов. Пациенты,

продолжившие принимать клопидогрел после операции КШ, получали его разное количество времени (от 1 до 9 месяцев) — до 1 года после перенесённого ИМ. В группе пациентов с СД2 у пациентов с окклюзиями шунтов медиана длительности приёма препарата составила 1 мес.; ($P_{25}=1$ мес.; $P_{75}=5$ мес.); у пациентов без окклюзий — 6 мес.; ($P_{25}=5$ мес.; $P_{75}=6$ мес.). Тем не менее, у лиц с СД2 не выявлено ассоциации между длительностью приёма клопидогрела и вероятностью окклюзии шунтов — p для критерия Манна-Уитни — 0,605. У лиц без диабета ситуация аналогична — у пациентов с окклюзиями шунтов медиана длительности приёма препарата составила 6 мес.; ($P_{25}=2$ мес.; $P_{75}=7$ мес.); у пациентов без окклюзий — 5 мес.; ($P_{25}=5$ мес.; $P_{75}=10$ мес.); p для критерия Манна-Уитни = 0,858.

Назначение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, а также особенности сахароснижающей терапии, согласно полученным данным, не влияли на вероятность окклюзии коронарных шунтов (p для критерия Фишера $\geq 0,05$).

Для того чтобы выяснить, ассоциировано ли значение показателей системы гемостаза в послеоперационном периоде КШ с вероятностью окклюзии коронарных шунтов, было проведено сравнение

показателей гемостаза у пациентов с окклюзиями шунтов и с нормально функционирующими шунтами с учётом наличия сахарного диабета. Результаты представлены в таблице 5.

Как видно, между пациентами с окклюзиями коронарных шунтов и пациентами без окклюзий не было выявлено статистически значимых различий в показателях системы гемостаза в послеоперационном периоде. Однако близкими к значимым были различия по LA-соотношению.

Из 10 пациентов с СД, имевших окклюзии шунтов, волчаночный антикоагулянт был ранее обнаружен у 6 из 6 пациентов без СД с окклюзиями — лишь у одного (p для критерия Фишера соответственно 0,102 и 0,069). То есть, факт выявления волчаночного антикоагулянта после КШ не был ассоциирован с окклюзиями шунта в отдалённом периоде.

Для того чтобы окончательно ответить на вопрос о влиянии показателей гемостаза на вероятность окклюзии шунтов, был проведён логистический регрессионный анализ.

Среди пациентов с СД2 ($n=23$) число окклюзированных шунтов составило 10. По результатам логистического регрессионного анализа, единственным показателем гемостаза, влияющим на вероятность

Таблица 5. Сравнение пациентов с окклюзиями коронарных шунтов и пациентов без окклюзий по уровню изучаемых показателей гемостаза в послеоперационном периоде КШ с учётом наличия или отсутствия сахарного диабета

Table 5. Patients with and without graft occlusions according to the hemostasis parameters level in the postoperative period, considering presence or absence of diabetes mellitus: Comparison

Показатель / Parameter	Пациенты с СД2 без окклюзий шунтов / Patients with DM2 without graft occlusion (n=13), Me (P25; P75)	Пациенты с СД2 с окклюзиями шунтов / Patients with DM2 with graft occlusions (n=10), Me (P25; P75)	Пациенты без СД2, без окклюзий шунтов / Patients with DM2 with graft occlusion (n=17), Me (P25; P75)	Пациенты без СД2 с окклюзиями шунтов / Patients without DM2, without graft occlusion (n=6), Me (P25; P75)	Критерий Краскела — Уоллиса, p / Kruskal — Wallis test, p
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g / l	4,25 (3,65; 4,95)	5,45 (4,5; 6)	4 (3,7; 5,3)	3,8 (3,1; 5,1)	3,697 $p=0,296$
РКФМ, мг/100мл / Soluble fibrin monomer complexes, mg/100 ml	17 (12; 26)	21 (18; 26)	24 (17; 26)	12 (4; 21)	6,222 $p=0,101$
D-димер, мг/мл / D-dimer, mg/ml	0,5 (0,3; 0,8)	0,7 (0,4; 1,4)	0,5 (0,4; 0,9)	0,4 (0,2; 0,5)	4,181 $p=0,243$
LA-отношение / LA ratio	1,195 (1,16; 1,129)	1,345 (1,25;1,39)	1,36 (1,18; 1,48)	1,23 (1,15; 1,27)	7,002 $p=0,072$
Индукцированная агрегация тромбоцитов с АДФ, 5 мкг/мл / ADP-Induced platelet aggregation, 5 μ g/ml, %	62 (57; 72)	63 (40; 71)	58 (33;64)	59,5 (29; 65)	4,085 $p=0,254$
Индукцированная агрегация тромбоцитов с эпинефрином, 5 мкг/мл / Epinephrine-induced platelet aggregation, 5 μ g/ml, %	43 (29; 64)	32 (30; 55)	48 (31; 53)	39,5 (33; 47)	0,738 $p=0,864$

Примечание: Me — медиана, P25; P75 — верхний и нижний квартиль. DM2 — type 2 diabetes mellitus
Note: Me — median, P25; P75 — upper and lower quartiles. DM2 — type 2 diabetes mellitus

окклюзии коронарных шунтов, являлось LA-отношение. Уравнение логистической регрессии в данном случае имело вид $Y = B_0 + B_1 \times LA_{\text{отн}}$. χ^2 для модели в целом 6,676; $p=0,009$; $B_0=-15,827$; $B=12,279$; χ^2 для прогностического признака 4,542; отношение шансов=2,27; 95%-доверительный интервал 1,119–1,238; $p=0,033$. Вычислив Y , вероятность окклюзии шунта для конкретного пациента можно рассчитать по формуле $P = e^Y / (1 + e^Y)$, где e — основание натурального логарифма, приблизительно равное 2,72. Y в данном случае является натуральным логарифмом отношений шансов для окклюзии шунта.

Примеры расчетов. 1) У пациента А, страдающего сахарным диабетом 2 типа, LA-отношение на 14 день после операции КШ = 1,17.

$$Y = -15,827 + 12,279 \times 1,17 = -1,461$$

Вероятность окклюзии шунта найдем по формуле $P = e^Y / (1 + e^Y)$; $P = 2,72^{-1,461} / (1 + 2,72^{-1,461}) = 0,188$; то есть при таких исходных данных, согласно уравнению логистической регрессии, вероятность окклюзии шунта у данного пациента составит 18,8%.

2) У пациента Б, страдающего сахарным диабетом 2 типа, LA-отношение на 14 день после операции КШ = 1,39.

$$Y = -15,827 + 12,279 \times 1,39 = 1,241$$

$P = 2,72^{1,241} / (1 + 2,72^{1,241}) = 0,775$; то есть при таких исходных данных, согласно уравнению логистической регрессии, вероятность окклюзии шунта у данного пациента составит 77,5%.

У пациентов без диабета логистический регрессионный анализ не показал ассоциации между показателями гемостаза и вероятностью окклюзии шунтов в анамнезе (p для χ^2 в модели логистической регрессии $>0,05$).

Обсуждение

В послеоперационном периоде КШ между пациентами с СД2 и пациентами без СД2 не было выявлено статистически значимых различий по содержанию в крови изучаемых показателей гемостаза. В соответствии с литературными данными, у пациентов с СД2 следовало ожидать более выраженной активации как коагуляционного, так и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза [8]. Отсутствие существенных различий в состоянии гемостаза между лицами с СД2 и лицами без диабета, вероятно обусловлено тем, что травматичное вмешательство в условиях искусственного кровообращения является мощным активатором свёртывающей системы крови. При этом у пациентов с СД2 имела место тенденция к более высокой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, что вполне соответствует описанным особенностям гемостаза у пациентов СД2 [9].

Содержание фибриногена, РКФМ, D-димера, а также уровень индуцированной агрегации тромбоцитов, согласно полученным данным, не были связаны с окклюзией шунта в течение года после операции. Данные литературы отчасти подтверждают это положение: состояние гиперкоагуляции в периоперационном периоде КШ повышает вероятность тромботических событий, но влияние активации гемостаза на проходимость коронарных шунтов не доказана. По результатам исследования BARI 2D, высокие уровни фибриногена и D-димера после реваскуляризации у лиц с СД2 связаны с риском ИМ, инсульта и общей смертностью в течение 5 лет после вмешательства [10]. Исследование M. Zacho и соавт. подтверждает наличие статистической связи между состоянием гиперкоагуляции (по результатам тромбоэластографии) и развитием тромботических событий после КШ. В то же время состояние гиперкоагуляции не было ассоциировано с нарушением проходимости коронарных шунтов в первые месяцы после операции [11].

По результатам настоящего исследования у пациентов с СД2, в отличие от пациентов без диабета, не было выявлено ассоциации между рецидивом болевого синдрома и нарушением проходимости коронарных шунтов — в 5 случаях из 10 окклюзия шунтов протекала бессимптомно. Наиболее вероятная причина этой особенности — безболевого ишемия миокарда как проявление автономной нейропатии (кардиоваскулярная форма). Среди пациентов с ИБС и СД2 безболевого ишемия встречается с частотой до 50% и является неблагоприятным прогностическим фактором [12]. Поэтому инструментальные методы выявления ишемии миокарда (нагрузочные пробы, Холтер-ЭКГ) должны являться неотъемлемой частью наблюдения за пациентами с СД2 после КШ.

Впервые в проспективном исследовании продемонстрировано негативное влияние антител с активностью ВА на прогноз функционирования коронарных шунтов у лиц с СД2. Ранее К.Е. Morton и соавт. была установлена ассоциация между носительством антител к кардиолипину и высокой вероятностью окклюзии коронарных шунтов [13]. ВА после КШ выявляется у большого количества пациентов — $46 \pm 7\%$. Выявление ВА у обследованных нами пациентов может включать следующие клинические ситуации:

1. Антифосфолипидный синдром — при сохранении ВА в крови более 12 недель и при наличии верифицированного тромбоза в анамнезе (в частности ИМ). Таким пациентам, безусловно, показана вторичная тромбопрофилактика и наблюдение гематолога [14].
2. Бессимптомное носительство ВА — при сохранении ВА в крови более 12 недель у пациентов без тромбозов в анамнезе [14].
3. Транзиторное появление ВА — имеет место в тех случаях, когда спустя 12 недель после первичного

выявления, ВА в крови не определяется. Появление антител с активностью ВА может быть проявлением системного воспаления в ответ на обширное хирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения [15].

Актуальной задачей представляется дальнейшее изучение клинической значимости антител к фосфолипидам в развитии сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с атеросклерозом и атеротромбозом.

Выводы

1. Между пациентами с сахарным диабетом и пациентами без диабета в послеоперационном периоде КШ не было выявлено значимых различий по содержанию в крови фибриногена, РКФМ, D-димера. Так же группы не различались по уровню индуцированной агрегации тромбоцитов и частоте выявления ВА.
2. Оклюзия коронарных шунтов у пациентов без СД2 во всех случаях проявила себя рецидивом стенокардии в течение одного года после операции, чего не наблюдалось у лиц с СД2.
3. У пациентов с СД2 и высоким ЛА-соотношением после КШ повышен риск окклюзии коронарных шунтов в течение года после операции.

Вклад авторов:

Лисютенко Н.С. — сбор и анализ первичных клинических данных, написание рукописи

Морова Н.А. — разработка концепции и дизайна, формулировка выводов, интерпретация и критический анализ результатов

Цеханович В.Н. — сбор и анализ первичных клинических данных, интерпретация и критический анализ результатов

Все авторы читали рукопись, одобрили её окончательный вариант и дали согласие на публикацию

Contribution of Authors

Lisyutenko N.S. — collection and analysis of primary clinical data, manuscript writing

Morova N.A. — development of the concept and design, formulation of conclusions, interpretation and critical analysis of the results

Tsekhanovich V.N. — collection and analysis of primary clinical data, interpretation and critical analysis of results

All authors read the manuscript, approved its final version, and consented to publication

Список литературы/References:

1. Богачев-Прокофьев А.В., Сапегин А.В., Караськов А.М. Состояние и перспективы развития кардиохирургической помощи в Сибирском федеральном округе. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017; 21(4):13-18. DOI: 10.21688-1681-3472-2017-4-13-18
Bogachev-Prokophiev AV, Sapegin AV, Karaskov AM. Cardiac surgery in Siberia: present and perspectives. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya. 2017; 21 (4):13-18. [in Russian]
2. Janiec M., Nazari Shafiti T.Z., Dimberg A. et al. Graft failure and recurrence of symptoms after coronary artery bypass grafting. Scand Cardiovasc J. 2018; 52(3):113-119. doi: 10.1080/14017431.2018.1442930
3. Gaudino M., Antoniadis C., Benedetto U. et al. Mechanisms, Consequences, and Prevention of Coronary Graft Failure. Circulation. 2017 Oct 31; 136(18):1749-1764. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027597
4. Kogan A., Ram E., Levin S. Impact of type 2 diabetes mellitus on short- and long-term mortality after coronary artery bypass surgery. Cardiovasc Diabetol. 2018; 17(1):151-159. doi: 10.1186/s12933-018-0796-7
5. Wang Z., Qian Z., Ren J. et al. Long Period and High Level of D-Dimer after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. Int Heart J. 2018; 59(1):51-57. doi: 10.1536/ihj.16-595
6. Yanagawa B., Algarni K.D., Singh S.K., et al. Clinical, biochemical, and genetic predictors of coronary artery bypass graft failure. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 148(2):515-520. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.011
7. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2013; 34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehd296
8. Петрик Г.Г., Павлищук С.А., Космачева Е.Д. Сахарный диабет и кардиоваскулярные нарушения: фокус на гемостаз. Российский кардиологический журнал. 2014; 3(107):114-118. Petrik G.G., Pavlishchuk S.A., Kosmacheva E.D. Diabetes mellitus and cardiovascular disorders: focus on hemostasis. Russ J Cardiol. 2014;3(107): 114-118. [in Russian]
9. Строев Ю.И., Утехин В.И., Файтельсон В.И. и др. Тромбоцитарное звено гемостаза при сахарном диабете. Клиническая патофизиология. 2015;4:41-49. Stroyev Yu.I., Utekhin V.I., Faitelson V.I., et al. Platelet link of hemostasis in diabetes mellitus. Clinical pathophysiology. 2015; 4: 41-49. [in Russian]
10. Sobel B.E., Hardison R.M., Genuth S. et al. Profibrinolytic, antithrombotic, and antiinflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. Circulation. 2011; 124(6):695-703. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014860.
11. Zacho M., Rafiq S, Kelbæk H et al. Hypercoagulability in relation to coronary artery bypass graft patency and clinical outcome. Scand Cardiovasc J. 2013; 47(2):104-8. doi: 10.3109/14017431.2012.754934
12. Diou M., You N., Gaye ND, et al. Comparative Study Of Coronary Artery Disease In Diabetics And Non-Diabetics In The Department Of Cardiology Of Aristide Le Dantec University Hospital. Mali Med. 2017; 32(3):40-43.
13. Morton K.E., Gavoghan T.P., Krilis S.A. et al. Coronary artery bypass graft failure — an autoimmune phenomenon? Lancet. 1986; 11:1353-1357.
14. Pengo V., Biasiolo A., Gresele P., et al. A Comparison of Lupus Anticoagulant-Positive Patients with Clinical Picture of Antiphospholipid Syndrome and Those Without. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2007;27:e309–e310.
15. Wartier D.C., Laffey J.G., Boylan J.F. et al. The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery: Implications for the Anesthesiologist. Anesthesiology. 2002; 97:215-252.