https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-78-86

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

***Медведева Е.А., Гелис Л.Г., Шумовец В.В., Русских И.И.**

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ И ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОМБОЦИТАРНО-ПЛАЗМЕННОГО И СОСУДИСТОГО ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», 220036, Беларусь, г. Минск, ул. Р. Люксембург, д.110 Б

Сведения об авторах:
Гелис Людмила Григорьевна, РНПЦ «Кардиология», профессор, д.м.н., лаборатория хирургии сердца, ORCID: 0000-0003-0616-0315
Шумовец Вадим Владимирович, РНПЦ «Кардиология», к.м.н., заведующий кардиохирургическим отделением №2, ORCID:0000-0003-3589-9207
Русских Ирина Ивановна, РНПЦ «Кардиология», врач клинико- диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-0791-8338
***Автор, ответственный за связь с редакцией: Медведева Елена Александровна**, РНПЦ «Кардиология», к.м.н., врач кардиологического отделения №2, elena-samonina@yandex.ru, 220036, ул. Р. Люксембург, д.110 Б, ORCID: 0000-0001-7572-8264

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить клинические исходы и особенности состояния системы тромбоцитарно-плазменного и сосудистого гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией (НС) и коронарным шунтированием (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) и на работающем сердце (РС) для коррекции антитромботической терапии и уменьшения числа послеоперационных сердечно-сосудистых событий.

Материал и методы. В исследование включено 146 пациентов с нестабильной стенокардией с хирургической стратегией лечения. КГ составили 106 пациентов с коронарным шунтированием при стандартном подходе к медикаментозному сопровождению. ОГ составили 40 пациентов с коронарным шунтированием и персонифицированном подходом к антитромботической терапии.

Результаты. При КШ на РС у пациентов с НС увеличение агрегации тромбоцитов и активация тромбоцитарного гемостаза происходит на 2-сутки послеоперационного периода, при КШ с ИК на 7-10 сутки. Активация плазменного гемостаза имеет лабораторные проявления на 5-7 день послеоперационного периода, причем наиболее выражена при КШ с ИК, в сравнении с КШ на РС. Через 1 месяц контроля у 38,7% пациентов с НС и КШ зарегистрирована высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне стандартного антиагрегантного лечения, и у 23,6% сохранялась активация плазменного гемостаза, что проявлялось в превышении нормального уровня Д-димеров, а также увеличением пиковой концентрации тромбина и эндогенного потенциала тромбина. Пациенты с НС и КШ, которым выполнялась коррекция антитромботической терапии отличались от пациентов со стандартным подходом к лечению достоверно меньшим числом повторных кардиоваскулярных событий за 2 года наблюдения (5% против 22,6%).

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, аортокоронарное шунтирование, гемостаз, антитромботическая терапия

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ **ELENA-SAMONINA@YANDEX.RU**

Для цитирования: Медведева Е.А., Гелис Л.Г., Шумовец В.В., Русских И.И. Клинические исходы и динамика показателей тромбоцитарно-плазменного и сосудистого гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием. Евразийский кардиологический журнал. 2021;(1):78-86, https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-78-86

Рукопись получена: 28.05.2020 | **Рецензия получена:** 18.01.2021 | **Принята к публикации:** 29.01.2021

© Медведева Е.А., Гелис Л.Г., Шумовец В.В., Русских И.И.

https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-78-86

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

*Elena A. Medvedeva, Ludmila G. Gelis, Vadim V. Shumavets, Iryna I. Russkikh

CLINICAL OUTCOMES AND DYNAMICS OF PLATELET-PLASMA AND VASCULAR HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AND CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»,
220036, Minsk, R. Luxemburg str., 110B

About the authors:
Ludmila G. Gelis, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Professor, Dr. of Sci. (Med.), Heart Surgery Laboratory, ORCID: 0000-0003-0616-0315
Vadim V. Shumavets, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Cand. of Sci. (Med.), Chief of 2nd Cardiac Surgery Department, ORCID:0000-0003-3589-9207
Iryna I. Russkikh, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», clinical diagnostic laboratory doctor, ORCID: 0000-0002-0791-8338
***Corresponding author: Elena A. Medvedeva**, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Minsk, R. Luxemburg str., 110B; Cand. of Sci. (Med.), doctor of cardiology department No.2, ORCID: 0000-0001-7572-8264

SUMMARY

The aim. To evaluate the clinical outcomes and features of the state of the platelet-plasma and vascular hemostasis in patients (pts) with unstable angina and coronary artery bypass grafting (CABG) on-pump and off-pump for the correction of antithrombotic therapy and reduce the number of postoperative cardiovascular events.
Material and methods. The study included 146 pts with unstable angina (UA) with a surgical treatment strategy. CG amounted to 106 pts with CABG and a standard approach to drug maintenance. MG comprised 40 pts with CABG and a personalized approach to antithrombotic therapy.
Results. In CABG off-pump in pts with UA, an increased in platelet aggregation and activation of platelet hemostasis occurs on the 2nd day of the postoperative period, in CABG on-pump on the 5-7th day. Activation of plasma hemostasis had laboratory manifestations on the 5-7th day of the postoperative period, and is most pronounced in CABG on-pump, compared with CABG off-pump. After 1 month of control, 38,7% pts with UA and CABG were characterized by the presence of high residual platelet reactivity against the background of standard antiplatelet treatment, of which 23,6% retained activation of plasma hemostasis, which is manifested in excess of the normal level of D-dimers, as well as an increased in peak thrombin concentration and endogenous thrombin potential.
Patients with UA and CABG who underwent correction of antithrombotic therapy differed from patients with a standard approach to treatment with a significantly lower number of repeated cardiovascular events over 2 years of follow-up (5% versus 22.6%).

Keywords: unstable angina pectoris, coronary artery bypass grafting, hemostasis, antithrombotic therapy

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. No conflict of interest to declare.

✉ **ELENA-SAMONINA@YANDEX.RU**

For quotation: Elena A. Medvedeva, Ludmila G. Gelis, Vadim V. Shumavets, Iryna I. Russkikh. Clinical outcomes and dynamics of platelet-plasma and vascular hemostasis in patients with unstable angina and coronary artery bypass grafting. Eurasian heart journal. 2021;(1):78-86 (In Russ.)]. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-78-86

Received: 28.05.2020 | **Revision Received:** 18.01.2021 | **Accepted:** 29.01.2021

© Elena A. Medvedeva, Ludmila G. Gelis, Vadim V. Shumavets, Iryna I. Russkikh

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с нестабильной стенокардией относятся к категории пациентов с высоким риском развития неблагоприятных исходов, и характеризуются высокой активностью биомаркеров атеротромбоза и нестабильностью всех звеньев гемостаза (тромбоцитарного, плазменного и сосудистого) на фоне нестабильности атеросклеротической бляшки [1].

По литературным данным приблизительно 5-10% пациентов с ОКСбпST нуждаются в коронарном шунтировании (КШ) [2]. Несмотря на хороший эффект прямой реваскуляризации миокарда, число послеоперационных осложнений сохраняется высоким. Известно, что хирургическая реваскуляризация миокарда сопровождается активацией всех звеньев гемостаза, что связано с операционной травмой, интраоперационной кровопотерей, гепаринизацией во время искусственного кровообращения, активным антитромботическим лечением, как в предоперационном периоде, так и после операции [3,4,5,6]. Совокупность указанных факторов может приводить к неблагоприятному течению послеоперационного периода.

Особое значение имеет предоперационная подготовка, а также ведение больных в послеоперационном периоде. Всем пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС), независимо от тактики ведения необходимо назначение двойной антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом. В предоперационном периоде рекомендуется продолжить принимать ацетилсалициловую кислоту (АСК) вплоть до коронарного шунтирования, а прерывание приема клопидогрела оптимально за 5 дней до КШ (класс рекомендаций I, уровень доказательности С). У пациентов с ОКС рекомендовано, по возможности, максимально раннее возобновление терапии ингибиторами рецепторов P2Y12 в послеоперационном периоде, как только это будет считаться безопасным с точки зрения хирургии, с продолжением двойной антитробоцитарной терапии (ДАТТ) до 12 мес (класс рекомендаций I, уровень доказательности С).

В послеоперационном периоде состояние свертывающей и противосвертывающей системы крови несколько отличается при разных видах коронарного шунтирования – на работающем сердце (КШ на РС) или в условиях искусственного кровообращения (КШ с ИК) [7,8,9,10]. В настоящее время остаются нерешенные вопросы по назначению адекватной дозы ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг), а также оптимальных сроках назначения клопидогрела после разных видов реваскуляризации миокарда (КШ с ИК или КШ на РС) для снижения числа послеоперационных сердечно-сосудистых событий без увеличения риска послеоперационного кровотечения. Необходимо помнить, что эффективность антитромботической терапии во многом зависит от индивидуальной чувствительности к антитромбоцитарным препаратам. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) на фоне приема ацетилсалициловой кислоты выявляется в среднем в 30% случаях, и в 20-30% на фоне приема клопидогрела, особенно у пациентов с ОКС [11,12,13,14]. Резистентность к клопидогрелу ассоциируется с трехкратным увеличением частоты осложнений в раннем периоде заболевания и повышенным риском (в 2 раза и более) повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев.

Решение данных вопросов возможно путем изучения состояния всех звеньев гемостаза в предоперационном и послеоперационном периодах у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце.

Цель: оценить клинические исходы и особенности состояния системы тромбоцитарно-плазменного и сосудистого гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) и на работающем сердце (РС) для коррекции антитромботической терапии и уменьшения числа послеоперационных сердечно-сосудистых событий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 146 пациентов с нестабильной стенокардией и хирургической стратегией лечения. КГ составили 106 пациентов с коронарным шунтированием при стандартном подходе к медикаментозному сопровождению, из них в КГ1 включено 66 пациентов с КШ в условиях ИК (62%), КГ2 представили 40 пациентов с КШ на РС (38%). ОГ составили 40 пациентов с коронарным шунтированием и персонифицированном подходом к антитромботической терапии на стационарном и

Таблица 1. Характеристика обследуемых пациентов
Table 1. Characteristics of the examined patients

Показатель	КГ1	КГ2	ОГ1	ОГ2	p
Кол-во пациентов, n	66	40	24	16	-
Средний возраст (кол-во лет)	63,2±6,8	59,9±7,4	60,7±5,7	58,2±6,3	нд
Индекс массы тела>30кг/м2, n (%)	18 (27,3%)	9 (22,5%)	7 (29,2%)	3 (18,7%)	нд
Табакокурение, n (%)	22 (33,3%)	13 (32,5%)	8 (33,3%)	7 (43,7%)	нд
Мужчины, n (%)	48 (72,7%)	33 (82,5%)	17 (70,8%)	12 (75%)	нд
Сахарный диабет, n (%)	21 (32%)	15 (37,5%)	9 (37,5%)	6 (37,5%)	нд
Артериальная гипертензия, n (%)	50 (75,7%)	31 (77,5%)	18 (75%)	11 (68,7%)	нд
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (24%)	11 (27,5%)	5 (21%)	3 (18,7%)	нд
Фракция выброса ЛЖ, %	52,1±6,1	51,8±7,7	53,1±6,9	54,4±5,2	нд
Дислипидемия, n (%)	64 (97%)	39 (97,5%)	24 (100%)	16 (100%)	нд
Среднее кол-во пораженных сосудов, n (%)	3,0±1,2	2,6±0,5	2,9±1,1	2,5±0,2	нд
Риск по шкале GRACE, баллы	104,7±8,4	99,6±7,2	102±6,1	98,9±8,3	нд
Шкала SYNTAX, баллы	26±2,1	24±1,9	23,2±1,4	23±1,5	нд
EuroSCORE II, баллы	2,7±1,3	2,2±1,2	2,5±1,6	2,1±1,1	нд
Полнота реваскуляризации, %	94,7%	92,6%	93%	90,3%	нд
КШ с пластикой МК и\или ТК, n (%)	10 (15%)	-	4 (17%)	-	нд

амбулаторном этапах лечения (2 года наблюдения), из них ОГ1 составили 24 пациента с КШ в условиях ИК (60%), ОГ2 представили 16 пациентов с КШ на РС (40%). Пациенты КГ и ОГ сопоставимы по видам вмешательства. Клинико-инструментальная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующей патологии, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и др. (табл. 1). Всем лицам, включенным в исследование, выполнялись клинико-инструментальные и лабораторные обследования, включавшие в себя сбор анамнестических данных, физикальные исследования, ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию (ЭхоКГ), 6 минутный тест ходьбы, коронароангиографию (КАГ) по стандартной методике.

Лабораторные исследования включали в себя: общий анализ крови цитопроточным методом на автоматическом гемоанализаторе с оценкой морфометрических показателей тромбоцитов (MPV, PDW, PCT). Выполнялся биохимический анализ крови с определением биомаркера повреждения миокарда (уровня TnI), биомаркеров атеротромбоза (высокочувствительного С-реактивного белка (hsСРБ), уровня миелопероксидазы (МПО), определение липидного спектра. Проводилась оценка коагуляционно- плазменного гемостаза с выполнением теста генерации тромбина, определение уровня фибриногена, АЧТВ, МНО, фактора Виллебранда, антитромбина III (характеризует противосвертывающую систему), и Д-димеров (маркера внутрисосудистого свертывания и фибринолиза). Агрегатограмма (оценка тромбоцитарного гемостаза) выполнялась на анализаторе Мультиплейт с определением ASPI-теста (индуктор – арахидоновая кислота) и ADP-теста (индуктор – АДФ).

Выбор метода реваскуляризации миокарда определялся ангиографической характеристикой коронарных артерий. Пациентам с поражением ствола ЛКА или с многососудистым поражением, особенно при нарушенной функции ЛЖ было проведено КШ с ИК. У лиц с двухсосудистым или 3-х сосудистым поражением предпочтительность метода КШ оценивалось индивидуально. У всех пациентов оценка данных коронароангиографии проводилась с применением шкалы SYNTAX, позволяющей количественно охарактеризовать, с точки зрения анатомии, тяжесть изменений коронарного русла у пациентов с трёхсосудистым поражением и стенозом ствола ЛКА. Значение индекса SYNTAX во всех группах более 23 баллов (http://www.syntaxscore.com).

Коронарное шунтирование выполнялось на 6,6±1,3 сутки после поступления с нестабильной стенокардией. Риск по шкале GRACE в изучаемых группах составил 98,7±5,4 балла (от 80 до 129 баллов). В контрольной группе (КШ с ИК) продолжительность времени ишемии (ВИ) составила 72,16±29,80 мин, продолжительность времени искусственного кровообращения- 110,86±36,10 мин. В основной группе продолжительность времени ишемии (ВИ) составила 68,2±22,9 мин, продолжительность времени искусственного кровообращения – 102,±26,3 мин (p>0,05). Риск оперативного вмешательства по EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, www.euroscore.org/calc.htm) в КГ составил 2,35±2,1 балла, в ОГ 2,15±1,85 балла (p>0,05).

Всем пациентам с нестабильной стенокардией при поступлении назначались антикоагулянты: синтетический селективный ингибитор активированного фактора X (Xa): фондапаринукс 2,5 мг/сут п/к или эноксапарин из расчета 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов подкожно. Средняя продолжительность антикоагулянтной терапии составляла 6,8±0,9 дней (до выполнения реваскуляризации миокарда). Помимо лечения антикоагулянтами пациентам с нестабильной стенокардией назначалась двойная дезагрегантная терапия, включающая в себя клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки и ацетилсалициловую кислоту (АСК) 75 мг 1 раз в сутки. Перед хирургической реваскуляризацией миокарда клопидогрел отменялся за 5 дней, АСК не отменялась.

В послеоперационном периоде на стационарном и амбулаторном этапах наблюдения (2 года) пациентам ОГ проводилась персонифицированная антитромботическая терапия с лабораторным контролем показателей гемостаза. Коррекции антитромботической терапии в контрольной группе не проводилось. Сроки наблюдения составили 2±1,6 года.

Статистический анализ. В зависимости от соответствия/ несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения в расчетах использованы параметрические или непараметрические методы. Для выявления силы и направления связей между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ с расчетом параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Таблица 2. Исходные характеристики тромбоцитов в общем анализе крови, результаты коагулограммы, теста генерации тромбина
Table 2. Initial characteristics of platelets in the general blood test, the results of the coagulogram, the thrombin generation test

Показатель	КГ1	КГ2	ОГ1	ОГ2	p
PLT	247,5±10,1	243,5±15,3	260,2±20,2	247,5±10,1	н/д
MPV, fl	8,9±0,5	8,8±0,2	8,6±0,4	8,5±0,3	н/д
PDW, %	13,6±1,2	13,0±1,4	13,9±1,6	13,6±1,2	н/д
PCT	0,22±0,01	0,24±0,02	0,24±0,02	0,22±0,01	н/д
АЧТВ, сек	30,7±2,5	31,6±4,7	29,4±1,7	32,2±3,5	н/д
МНО	1,06±0,3	0,95±0,2	1,0±0,4	1,1±0,2	н/д
ПТВ	12,2±2,3	13,2±2,7	11,9±2,2	12,9±3,1	н/д
AT III, %	93,3±8,2	94,5±7,4	91,3±7,5	96,3±6,2	н/д
Д- димеры, мкг/мл	287 ±21,1	278,3 ±13,9	290±22,5	284±19,3	н/д
Фактор Виллебранда, %	161,3±10,6	158,3±8,6	159,1±11,6	162,4±9,2	н/д
ETP, нМ*мин	1550,34±49	1493,15±43	1589,3±51	1609,34±68	н/д
Peak Height, нМ	278,5±20,2	276,9±25,15	269,7±19,2	280,7±15,9	н/д
Фибриноген, г/л	4,9±1,3	4,7±1,3	5,0±3,1	4,8±2,3	н/д

ETP – эндогенный потенциал тромбина, наномоль в мин, Peak Height –Пиковая концентрация тромбина, наномоль
ETP – endogenous potential of thrombin, nmol/min, Peak Height - Peak thrombin concentration, nmol

Рассчитывалось отношение рисков – отношение частоты исходов среди лиц, подвергшихся и не подвергшихся воздействию изучаемого фактора. Анализ результатов исследования проводили на основе биостатистических методов программы MSEXCELXP, MedCalcStatisticalSoftware.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На стационарном этапе наблюдения исходные стандартные показатели общего анализа крови (количество тромбоцитов, объем тромбоцита, тромбокрит и др.), коагулограммы (АЧТВ, ПТВ, МНО, фибриноген) у пациентов всех групп достоверно не различались (p>0,05) (табл. 2).

У всех пациентов с нестабильной стенокардией перед хирургической реваскуляризацией миокарда отмечалась активация всех звеньев гемостаза, о чем свидетельствует исходное повышение показателей теста генерации тромбина (ETP, Peak Height), увеличение объема тромбоцита (MPV), увеличение уровня фибриногена и фактора Виллебранда, уровня D-димеров. Уровень Д-димера в крови позволяет судить об активности фибринолиза и интенсивности внутрисосудистой гемокоагуляции [15]. Известно, что сохранение повышенных значений D-димера в плазме через 1 мес после прекращения терапии антикоагулянтами достоверно повышает риск повторных серьезных тромботических осложнений [16]. Увеличение морфометрического показателя MPV у лиц с нестабильной стенокардией может свидетельствовать о повышенном тромбогенном риске, так как большие тромбоциты метаболически и ферментативно более активны, и имеют больший протромботический потенциал; показатель PCT (тромбокрит) также указывает на повышенную готовность пластинчатых клеток к тромбообразованию.

В предоперационном периоде пациенты всех групп характеризовались исходным повышением уровня биомаркеров атеротромбоза, что связано с наличием нестабильной атеросклеротической бляшки, активацией внутрисосудистого воспаления, эндотелиальной дисфункцией (табл. 3).

На фоне отмены клопидогрела перед коронарным шунтированием преобладало число пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (увеличение показателя площади под кривой ADP-теста) и активацией тромбоцитарного гемостаза. По результатам ASPI-теста также не получено целевых значений (30-40 U), несмотря на то, что АСК в дозе 75 мг пациенты продолжали принимать вплоть до операции. Результаты агрегатограммы представлены в таблице 4.

Послеоперационный гемостаз у пациентов с коронарным шунтированием в условиях ИК и на работающем сердце имеет ряд отличий. Известно, что при проведении искусственного кровообращения широко применяют метод управляемой гемодилюции, то есть разбавление циркулирующей крови кровезаменяющими жидкостями. Положительный эффект гемодилюции связан со снижением гематокрита, гемоглобина, уменьшением вязкости крови и улучшением микроциркуляции. Недостатком гемодилюции является разбавление свертывающих факторов крови и дисбаланс звеньев гемостаза [7]. По нашим данным у пациентов КГ с НС на 1-3 сутки после КШ, выполненного в условиях ИК (на фоне стандартной антитромботической терапии), отмечалось уменьшение количества тромбоцитов до $146*10^9$/л (p<0,05), уменьшение объема тромбоцитов (MPV) до 7,1 fl и снижение агрегации тромбоцитов (AUC ADP- теста 48U, AUC ASPI-теста 41U) (p<0,05), что можно связать с влиянием искусственного кровообращения на показатели свертывания крови (таблица 5). На 5-7 сутки отмечалось нарастание активации тромбоцитарного и плазменного гемостаза: увеличение количества тромбоцитов до $450*10^9$/л, увеличение объема тромбоцитов – MPV 8,9fl, увеличение индуцированной агрегации тромбоцитов (AUC ADP-теста 59U, AUC ASPI-теста 46U), фибриногена до 6,2 г/л, уровня Д-димера до 2769±124,3 нг/мл (от 1790 нг/мл до 4120 нг/мл) и одновременное снижение активности естественного антикоагулянта антитромбина Ш (p<0,05). На 10-е сутки после КШ в условиях ИК отмечалось достоверное увеличение количества тромбоцитов до $472*10^9$/л (в сравнении с исходными данными и 1-3 сутками после КШ), MPV до 9,1fl (p=0,02, в сравнении с исходными данными), фибриногена до 6,6 г/л (p=0,03), уровня Д-димера до 2584±119 мкг/мл (p=0,01), фактора Виллебранда до 150% (p=0,02), AUC ADP- теста 69U, AUC ASPI-теста 76U, что значительно превышает нормальные показатели и может свидетельствовать о наличии сниженной чувствительности к клопидогрелу и АСК на фоне операционной травмы, влияния искусственного кровообращения и активацией всех звеньев гемостаза. Через 1 месяц после КШ с ИК у большинства пациентов сохранялось повышение активности звеньев гемостаза, что проявлялось сохранением повышенного уровня D-димеров 1527±84,2 нг/мл (p=0,02), превышении нормальных показателей теста генерации тромбина (ETP 1330,44±37 нМ*мин; Peak Height 250,2±17 нМ), фактора Виллебранда (142%), сохранении повышенной агрегации тромбоцитов по результатам агрегатограммы у 41 (38,7%) пациента (AUC ADP- теста 76U, AUC ASPI-теста 68U). Количество тромбоцитов, объем тромбоцитов через 1 месяц снизились до предоперационных значений. Через месяц достоверно снизился уровень hsCPБ и миелопероксидазы (с 270,6±18,3 до 211,9±28 пмоль/л) в сравнении с

Таблица 3. Исходные уровни биомаркеров атеротромбоза в группах наблюдения
Table 3. Baseline levels of biomarkers of atherothrombosis in the observation groups

Показатель	КГ1	КГ2	ОГ1	ОГ2	p
Тропонин I, нг/мл	0,06±0,04	0,05±0.01	0,061±0,02	0,08±0,03	н/д
Миелопероксидаза, пмоль/л	270,6±18,3	266,6±10,1	264,6±19,1	259,6±20,8	н/д
hsCPБ, г/л	6,2±0,9	6,6±0,7	5,9±1,2	6,3±0,8	н/д
BNP, пг/мл	121,6±12,1	118,9±18,2	109,5±13,3	104,6±10,5	н/д
ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,9	4,2±1,1	3,8±0,86	4±0,9	н/д

Таблица 4. Показатели агрегатограммы в группах наблюдения (на 5-7 сутки после поступления), предоперационный период
Table 4. Indicators of the aggregatogram in the observation groups (5-7 days after admission), preoperative period

Показатель	КГ1	КГ2	ОГ1	ОГ2	p
AUC ADP-теста, U	59±11,3	61±13,4	62±11,6	58±8,9	н/д
AUC ASPI-теста, U	52,2±8,6	49,8±9,7	50±10,2	53±10	н/д

ранними послеоперационными значениями, однако не достиг нормальных значений (табл. 5).

При операциях коронарного шунтирования на работающем сердце происходит активация системы комплимента, и воспалительный ответ также имеет место, однако его тяжесть и распространенность значительно меньше. По нашим данным при КШ на работающем сердце у пациентов со стандартным антитромботическим лечением на 1 сутки контроля достоверных изменений в сравнении с предоперационным периодом не произошло. В дальнейшем, начиная со 2-х суток, послеоперационный период сопровождался активацией системы гемостаза. После коронарного шунтирования уровень тромбоцитов стал нарастать со 2-х суток с 243,5±15,3*10^9/л до 280*10^9/л (p=0,042), MPV достоверно не изменился и составил 8,9fl, уровень фибриногена увеличился с 4,7±1,3 г/л до 5,3 г/л (p=0,041), уровень Д-димеров до 1228±44 нг/мл (p=0,001), отмечена высокая степень индуцированной агрегации тромбоцитов к 3 суткам (AUC ADP-теста 53U, AUC ASPI-теста 58U), несмотря на проводимую антиагрегантную и антикоагулянтную терапию по стандартным схемам лечения (таблица 6). На 5-7-е сутки после коронарного шунтирования уровень тромбоцитов составил 480*10^9/л (p=0,002), объем тромбоцита (MPV) увеличился до 9,2fl (p=0,01), уровень фибриногена до 6,3 г/л (p=0,03), уровень фактора Виллебранда до 149% (p=0,03), Д-димеров до 1730±74,3 нг/мл (p=0,001), увеличилась степень индуцированной агрегации тромбоцитов (AUC ADP-теста 69U, AUC ASPI-теста 66U) (табл. 6). Показатели теста генерации тромбина (пиковая концентрация тромбина, эндогенный потенциал тромбина) несколько снизились, в сравнении с исходными величинами (на фоне введения низкомолекулярных гепаринов). На 10-е сутки контроля сохранялись вышеописанные изменения. Через 1 месяц после коронарного шунтирования на работающем сердце у большинства пациентов изучаемые лабораторные показатели не достигли референтных значений, что также проявлялось сохранением повышенного уровня D-димеров, сохранении высокой агрегации тромбоцитов, и у части пациентов отмечена активация сосудистого звена гемостаза с увеличением показателей теста генерации тромбина (ETP 1229,63±32 нМ*мин; Peak Height 246,2±27 нМ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что лабораторные проявления активации тромбоцитарного гемостаза при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением (КШ с ИК) происходят на 5-7 сутки, при коронарном шунтировании на работающем сердце (КШ на РС) на 2 сутки послеоперационного периода и сохраняются у большинства пациентов до 1 месяца после операции. Активация плазменного гемостаза имеет лабораторные проявления на 5-7 день послеоперационного периода, причем наиболее выражена при КШ с ИК, в сравнении с КШ на РС (уровень Д-димеров 2769±124,3 против 1730±74,3 нг/мл). Через 1 месяц контроля 38,7% пациентов с

Таблица 5. Изменения лабораторных показателей в раннем послеоперационном периоде при КШ с ИК в контрольной группе
Table 5. Changes in laboratory parameters in the early postoperative period with CABG on pump in the control group

Показатель	исходно	1-3-и сутки	5-7 сутки	10 сутки	1 месяц
PLT,109/л	243,5±15,3	146 ±26*	450 ±21,6 *	472±29,8 *	286,9±23,8*
MPV, fl	8,9±0,5	7,1±0,5*	8,9±0,5	9,1±0,4	8,5±0,3
hsСРБ, г/л	6,2±0,9	176,5 ±29,7*	116,9±18,2*	56,3±8,8*	7,9±1,3
AT III, %	108,3±8,2	94,5±7,4	91,3±7,5	96,3±6,2	110,9±10,4
Д-димеры, нг/мл	287 ±21,1	278,3 ±13,9	2769±124,3*	2584±119*	1527±84,2*
АЧТВ, сек	30,7±2,5	30,7±2,5	31,6±4,7	29,4±1,7	32,2±3,5
МНО	1,06±0,3	1,06±0,3	0,95±0,2	1,0±0,4	1,1±0,2
ПТВ	12,2±2,3	12,2±2,3	13,2±2,7	11,9±2,2	12,9±3,1
Фибриноген, г/л	4,9±1,3	4,9±1,3	6,2±1,3	6,6±3,1*	4,9±2,5
AUC ADP-теста, U	52±10	48±7,2	59±7,6	69±8,9*	54±7,5
AUC ASPI-теста, U	49±8	41±9	46±8,2	76±10,2*	49±9

** - достоверность различий в сравнении с исходными значениями p <0,05*
** - reliability of differences in comparison with the initial values p <0.05*

Таблица 6. Изменения лабораторных показателей в раннем послеоперационном периоде при КШ на РС у пациентов контрольной группы
Table 6. Changes in laboratory parameters in the early postoperative period with CABG off pump in patients of the control group

Показатель	исходно	1-3-и сутки	5-7 сутки	10 сутки	1 месяц
PLT, 109/л	243,5±18	280±20*	480±34,5*	496±36,9*	299,7±21*
MPV, fl	8,8±0,2	8,9±0,5	9,2±0,1*	9,1±0,4	8,7±0,3
hsСРБ, г/л	6,6±0,7	156,5 ±29,7*	98,7±17,3*	46,3±8,8*	7,2±1,3
AT III, %	94,5±7,4	90,5±9,4	91,3±7,5	98,3±6,2	106,3±7,8*
Д-димеры, нг/мл	278,3 ±13,9	1228 ±44*	1730±74,3*	1604±29,3*	927±18,2*
АЧТВ, сек	31,6±4,7	30,7±2,5	29,5±6,7	29,4±1,7	30,2±3,9
МНО	0,95±0,2	0,96±0,3	0,95±0,2	1,0±0,4	1,0±0,2
ПТВ	13,2±2,7	12,2±2,3	13,2±2,7	11,8±3,2	12,1±4,1
Фибриноген, г/л	4,7±1,3	5,3±1*	6,3 ±1,2*	6,6±3,1*	4,9±2,5
AUC ADP-теста, U	55±10	53±7,2	69±7,6*	78±8,9*	56±7,5
AUC ASPI-теста, U	54±8	58±9	66±8,2*	66±10,2*	52±9

** - достоверность различий в сравнении с исходными значениями p <0,05*
** - reliability of differences in comparison with the initial values p <0.05*

нестабильной стенокардией и КШ характеризуются наличием высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне стандартного лечения, из них у 25 (23,6%) сохраняется также повышенная активация плазменного гемостаза, что проявляется в превышении нормального уровня Д-димеров, а также увеличением пиковой концентрации тромбина и эндогенного потенциала тромбина. Полученные данные указывают на целесообразность индивидуального подхода к назначению антитромботической терапии у оперированных лиц с нестабильной стенокардией.

Пациентам из основной группы в послеоперационном периоде проводилась персонифицированная коррекция антитромботической терапии. Ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 75 мг назначалась в первые сутки послеоперационного периода, при КШ с ИК клопидогрел 75 мг назначался на 4-5-е сутки после КШ, при КШ на РС – на 2-е сутки. Агрегатограмма повторно выполнялась через 5 дней назначения двойной антитромбоцитарной терапии. При выявлении высокой остаточной реактивности тромбоцитов пациентам был рекомендован прием оригинального клопидогрела в дозе 75 мг в сутки (в РБ отсутствует тикагрелор и прасугрел) и «непокрытой» АСК в дозе 75 мг в сутки, отмена ингибиторов протонной помпы, отмена нестероидных противовоспалительных средств, коррекция дислипидемии. При высокой остаточной реактивности тромбоцитов, увеличении уровня Д-димеров (более, чем в 3 раза от верхней границы нормы) продолжалось введение низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе (эноксапарин 0,5 мг/кг 2 раза в сутки) до 10–12 дней. Если при контроле импедансной агрегатометрии при выписке не удавалось добиться снижения ВОРТ на фоне модификации схем антитромботической терапии дополнительно назначался ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день на 1 год.

Послеоперационный период у пациентов ОГ также сопровождался изменениями тромбоцитарного и сосудисто-плазменного гемостаза, однако степень активации звеньев гемостаза была менее выражена. Уровень Д-димеров через 5-7 дней не превышал увеличение в 3 раза от верхней границы нормы при КШ с ИК (1580±61,8 нг/мл) и в 2 раза при КШ на РС (987±56,3 нг/мл). Через месяц контроля отмечалась нормализация всех изучаемых показателей у большинства пациентов. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) в раннем послеоперационном периоде выявлена у 17 (42,5%) пациентов. На фоне коррекции антитромботической терапии через 1 месяц ВОРТ выявлена лишь у 4 (10%) пациентов.

Госпитальный период лечения у лиц КГ и ОГ после КШ характеризовался наличием ряда осложнений хирургического вмешательства, причем чаще у пациентов с КШ с ИК: острая сердечная недостаточность (ОСН) развилась в 13,2% случаях в КГ и 5% в ОГ и потребовала назначения в/в кардиотоников. В ОГ летальных исходов не было. В КГ летальность составила 1,9%. Двое пациентов с инфарктами в анамнезе, низкой ФВ (≤35%), умерли в раннем послеоперационном периоде от ОСН на фоне послеоперационного инфаркта миокарда. Послеоперационный крупноочаговый инфаркт миокарда развился у 2 (1,9%) пациентов. Нарушения ритма сердца (пароксизмальная форма фибрилляции предсердий) на госпитальном этапе наблюдались у 11,3% лиц и были купированы медикаментозно (кордарон, новокаинамид, β-блокаторы) (табл. 7). Осложненное течение раннего послеоперационного периода наблюдалось чаще всего у лиц с низкой фракцией выброса (ФВ <35%) (r=0,50; p=0,003), а также сопутствующим сахарным диабетом (r=0,51; p=0,01).

При выписке класс сердечной недостаточности по NYHA уменьшился в КГ с 2,65±0,69 до 1,6±0,4 (p<0,05), в ОГ с 2,5±0,5 до 1,4±0,3 (p<0,05).

При анализе клинических исходов в позднем послеоперационном периоде (через 2 года наблюдения) выявлено, что повторные эпизоды нестабильной стенокардии наблюдались у 22,6% пациентов КГ и у 5% лиц ОГ. Инфаркт миокарда развился у 1,9% пациентов КГ в позднем периоде наблюдения. Летальных исходов в КГ и ОГ не было (табл. 8).

Класс сердечной недостаточности по NYHA к концу периода наблюдения в КГ составил 1,7±0,2, и 1,5±0,3 в ОГ. Пациенты ОГ отличались от пациентов КГ достоверно меньшим числом повторных эпизодов нестабильной стенокардии за 2 года наблюдения (5% против 22,6%). При выполнении корреляцион-

Таблица 7. Сердечно- сосудистые осложнения в раннем послеоперационном периоде (30 суток)
Table 7. Cardiovascular complications in the early postoperative period (30 days)

Показатель	КГ	ОГ	Достоверность
Количество пациентов, n (%)	106	40	-
ОСН, n (%)	14 (13,2%)	2 (5%)	н\д
ИМ, n (%)	2 (1,9%)	-	н\д
Нарушения ритма, n (%)	12 (11,3%)	5 (12,5%)	н\д
Летальность, n (%)	2 (1,9%)	-	н\д
Комбинирован.точка, n (%)	18 (17%)	2 (5%)	н\д

Таблица 8. Клинические исходы заболевания в позднем послеоперационном периоде (через 2 года) у пациентов со стандартной и персонифицированной антитромботической терапией
Table 8. Clinical outcomes of the disease in the late postoperative period (after 2 years) in patients with standard and personalized antithrombotic therapy

Показатель	КГ	ОГ	Достоверность
Количество пациентов, n (%)	106	40	-
Повторный эпизод нестабильной стенокардии, n (%)	24 (22,6%)	2 (5%)	0,024
Стабильная стенокардия ФК 2-3, n (%)	16 (15%)	2 (5%)	н/д
ИМ, n (%)	2 (1,9%)	-	н/д
Летальность, n (%)	-	-	-
СН, класс по NYHA	1,7±0,2	1,5±0,3	н/д

ного анализа повторных сердечно-сосудистых событий (за 2 года наблюдения) у пациентов с КШ (КГ), выявлена сильная корреляционная взаимосвязь развития повторных эпизодов нестабильной стенокардии (поздних осложнений) с уровнем агрегации тромбоцитов, определенных через 1 мес. после коронарного шунтирования (r=0,68; p=0,0001), с величиной эндогенного потенциала тромбина (r=0,7; p=0,0001), пиковой концентрацией тромбина (r=0,69; p=0,0001), уровнем Д-димеров (r=0,59; p=0,001), hsCРБ (r=0,51; p=0,001), МПО (r=0,55; p=0,001), также определенными через 1 месяц после оперативного лечения.

Выявлено, что относительный риск развития повторных коронарных событий при высокой остаточной реактивности тромбоцитов значительно выше, чем у пациентов, чувствительных к антиагрегантам ОР=5,5; доверительный интервал [95%ДИ 2,7-19]; p=0,0001. Необходимо отметить, что у всех пациентов с выявленной двойной резистентностью к клопидогрелу и ацетилсалициловой кислоте 8 (7,5%) развились повторные сердечно- сосудистые осложнения. В данном случае выявлена сильная корреляция между длительно сохраняющейся (6-12 месяцев) двойной резистентностью к клопидогрелу и АСК и повторными коронарными событиями (r=0,74; p=0,0002), при этом относительный риск составил ОР=8,9 в сравнении с пациентами с хорошей чувствительностью к антиагрегантам; доверительный интервал [95%ДИ 6,7-31]; p=0,0001.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время решение вопроса о методе реваскуляризации миокарда и сроках вмешательства при ОКСбпST принимается совместно кардиологами, кардиохирургами и рентгенэндоваскулярными хирургами. Рандомизированных клинических исследований, посвященных срокам коронарного шунтирования и вопросу преимуществ чрескожного коронарного вмешательства или КШ у пациентов с ОКСбпST не проводилось.

Выбор метода АКШ (КШ на РС или КШ с ИК) определяется непосредственно хирургом, выполняющим операцию. При изучении сосудистого, тромбоцитарного и плазменного гемостаза, а также биомаркеров атеротромбоза в послеоперационном периоде выявлено, что активация указанных звеньев гемостаза происходит и при КШ на РС, и при КШ с ИК. При КШ на РС отмечена ранняя активация тромбоцитарного гемостаза (на 2-е сутки), при КШ с ИК на 5-7 сутки. По срокам активации плазменного и сосудистого гемостаза при разных видах КШ различий не отмечено (на 5-7 сутки), однако при коронарном шунтировании в условиях ИК активация плазменного и сосудистого гемостаза выражена в большей степени. Увеличение уровня Д-димеров, фактора Виллебранда связано с поступлением в кровь активаторов плазминогена, имеющихся в сосудистой стенке и разных тканях, повреждение которых происходит во время хирургического вмешательства. Развитие осложнений в отдаленном послеоперационном периоде зарегистрировано у пациентов, имеющих превышение показателей теста генерации тромбина, уровня Д-димеров, высокочувствительного С-реактивного белка, миелопероксидазы, AUC ADP-теста через 1 месяц после коронарного шунтирования.

Включение в систему вторичной медикаментозной профилактики у пациентов с нестабильной стенокардией и выполненным коронарным шунтированием наряду с блокаторами агрегации тромбоцитов антикоагулянта, селективно блокирующего фактор Xa (ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день 1 год), позволяет значимо снизить вероятность развития рецидивов острого коронарного синдрома (исследование ATLAS ACS 2 TIMI-51) [18]. Выявление высокой остаточной реактивности тромбоцитов путем выполнения агрегатограммы у пациентов с нестабильной стенокардией на стационарном и амбулаторном этапах, коррекция антиагрегантной терапии в зависимости от полученных результатов, продленная антикоагулянтная терапия приводит к уменьшению количества повторных коронарных событий в течение 2 лет наблюдения (с 22,6% до 5%). Таким образом:

1. При коронарном шунтировании с искусственным кровообращением у пациентов с нестабильной стенокардией активация тромбоцитарного, плазменного и сосудистого гемостаза происходит на 5-7 сутки послеоперационного периода, что проявляется увеличением количества тромбоцитов, увеличением объема тромбоцитов (MPV), увеличением индуцированной агрегации тромбоцитов (AUC ADP- теста, AUC ASPI-теста), фибриногена, уровня Д-димера (p<0,05), что связано с операционной травмой и активацией внешнего пути свертывания.

2. При коронарном шунтировании на работающем сердце у пациентов с нестабильной стенокардией активация тромбоцитарного гемостаза происходит на 2-сутки послеоперационного периода и достигает максимума на 10 сутки. Активация плазменного гемостаза происходит на 5-7 сутки послеоперационного периода, степень активации гемостаза менее выражена, чем при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением.

3. При стандартном лечении через 1 месяц после коронарного шунтирования у 38,7% пациентов сохранялась повышенная агрегация тромбоцитов по результатам агрегатограммы, у 23,6% из них сохранялось повышение активности сосудистого (миелопероксидаза, фактор Виллебранда) и плазменного звеньев гемостаза, что проявлялось повышенным уровнем D-димеров, превышении нормальных показателей теста генерации тромбина.

4. Развитие повторных сердечно-сосудистых событий (за 2 года наблюдения) у пациентов с коронарным шунтированием имеет сильную корреляционную взаимосвязь с уровнем агрегации тромбоцитов (r=0,68; p=0,0001), с величиной эндогенного потенциала тромбина (r=0,7; p=0,0001), пиковой концентрацией тромбина (r=0,69; p=0,0001), уровнем Д-димеров (r=0,59; p=0,001), hsCРБ (r=0,51; p=0,001), МПО (r=0,55; p=0,001) определенными через 1 месяц после коронарного шунтирования.

5. Двойная резистентность к клопидогрелу и АСК увеличивает риск повторных сердечно-сосудистых осложнений ОР=8,9 в сравнении с пациентами с хорошей чувствительностью к антиагрегантам; доверительный интервал [95%ДИ 6,7-31]; p=0,0001.

6. Пациенты с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием, которым выполнялась персонифицированная коррекция антитромботической терапии отличались от пациентов со стандартным подходом к лечению достоверно меньшим числом повторных кардиоваскулярных событий за 2 года наблюдения (5% против 22,6%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Гелис Л.Г., Медведева Е.А., Лазарева И.В. и соавт. Влияние нарушений клеточно-плазменного гемостаза и уровня биомаркеров на клинические исходы у пациентов с нестабильной стенокардией. Евразийский кардиологический журнал. 2016; 4:26–33. [Gelis L.G., Medvedeva E.A, Russkich I.I. et al. The influence of cell and plasma hemostasis and biomarker levels on clinical outcomes in patients with unstable angina and resistance to antiplatelet agents. Eurasian heart journal. 2016;4:26–33. (in Russ.)].*
2. *Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Российский кардиологический журнал. 2019;24(8):151–226 [2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(8):151–226. (in Russ.)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.*

3. Гелис Л.Г., Островский Ю.П., Медведева Е.А. и соавт. Клиническая оценка инвазивных технологий лечения пациентов с постинфарктной стенокардией. Евразийский кардиологический журнал. 2014;2:49–57. [Gelis L.G., Ostrovskiy Y.P., Medvedeva E.A. et al. Clinical assessment of invasive technology treatment of patients with post-infarction angina. Eurasian heart journal. 2014;2:49–57. (in Russ.)].
4. Ардашев В.Н., Михеев А.А. Ляпкова Н.Б. Постинфарктная стенокардия у больных пожилого возраста: результаты хирургического и медикаментозного лечения. Кардиология. 2002;42(11):21–24. [Ardashev V.N., Mikheev A.A. Lyapkova N.B. Postinfarction angina pectoris in elderly patients: results of surgical and medical treatment. Cardiology. 2002;42(11):21–24. (in Russ.)].
5. Островский Ю.П., Рубахов К.О., Севрукевич В.И. и соавт. Шунтирование коронарных артерий без использования искусственного кровообращения. Кардиология. 2004;44(8):51–54. [Ostrovsky YU.P., Rubakhov K.O., Sevryukevich V.I. et al. Coronary Artery Bypass Surgery Without Cardiopulmonary Bypass. Cardiology. 2004;44(8):51–54. (in Russ.)].
6. Руденко А.В. и соавт. Результаты коронарного шунтирования, выполненного по неотложным показаниям. // Экстренная кардиохирургия. Совместный национальный конгресс ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Украины и РФ: сб. материалов. Киев, 2005. С. 165–171. [Rudenko A.V. et al. The results of coronary bypass surgery performed according to emergency indications. Emergency cardiac surgery. Joint National Congress of the Association of Cardiovascular Surgeons of Ukraine and the Russian Federation: materials. Kiev, 2005. P. 165–171. (in Russ.)].
7. Башлакова Т. Ю. Роль искусственного кровообращения во время операций на сердце / Текст: непосредственный // Молодой ученый. 2016;1:74–76. URL: https://moluch.ru/archive/105/24984. [Bashlakova T. Yu. The role of cardiopulmonary bypass during heart surgery / Text: direct // Young scientist. 2016;1:74–76. URL: https://moluch.ru/archive/105/24984. (in Russ.)].
8. Deppe A.C., Arbash W., Kuhn E.W. et al. Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus on-pump: a systematic review with meta-analysis of over 16,900 patients investigated in randomized controlled trials. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2016;49(4), 1031–1041. DOI: 10.1093/ejcts/ezv268.
9. Clevelend J.C., Shroyer A.L., Chen A.Y. et al. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. Ann. Thorac. Surg. 2001;72(4):1282–1288. DOI: 10.1016/s0003-4975(01)03006-5.
10. Hart J.C., Spooner T.H., Pym J. et al. A review of 1,582 consecutive Octopus off-pump coronary bypass patients. Ann. Thorac. Surg. 2000;70(3):1017–1020. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)01799-9.
11. Lee P.Y., Chen W.H., Ng W. et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. Am. J. Med. 2005;118(7):723–727. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.03.041.
12. Trenk D., Stone G.W., Gawaz M. et al. A randomised trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 59(24):2159–2164. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.026.
13. Bonello L., Tantry U. S., Marcucci R. et al. Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 56(12):919–933. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.047.
14. Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008;4(2):23–29. [Ainetdinova D.H., Udovichenko A.E., Sulimov V.A. Antiplatelet therapy resistance in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2008;4(2):23–29. (in Russ.)].
15. Долгов В.В., Спирин П.В. Определение D-димеров. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.: Триада, 2005. С. 142–143. [Dolgov V.V., Spirin P.V. Determination of D-dimers. Laboratory diagnosis of hemostasis disorders. M.: Triad, 2005. P. 142–143. (in Russ.)].
16. Palareti G., Cosmi B., Legnani C. et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N. Engl. J. Med. 2006;355(17):1780–1789. DOI: 10.1056/NEJMoa054444.
17. Медведева Е.А., Гелис Л.Г., Полонецкий О.Л. и соавт. Клиническая и диагностическая значимость уровня биомаркеров атеротромбоза и нестабильности гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией. Кардиология в Беларуси. 2020;12(2):178–195. [Miadzvedzeva A., Gelis L., Polonetsky O. et al. Clinical and Diagnostic Significance of the Level of Biomarkers of Atherothrombosis and Hemostasis Instability in Patients with Unstable Angina. 2020;12(2):178–195. (in Russ.)]. DOI: 10.34883/PI.2020.12.2.004.
18. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N. Engl. J. Med. 2012; 366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277.