

ния», номер государственной регистрации 20190038 от 24.01.2019 г.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Thompson RF, Maity A. Radiotherapy and the Tumor Microenvironment: Mutual Influence and Clinical Implications. *Adv Exp Med Biol.* 2014;772:147-65.
2. Walton EL. Radiotherapy and the tumor microenvironment: The "macro" picture. *Biomedical Journal.* 2017;40:185-88.
3. Witz IP. The Tumor Microenvironment: The Making of a Paradigm. *Cancer Microenvironment.* 2009;2:9-17.
4. Son B, Lee S, Youn H, Kim E, Kim W, Youn B. The role of tumor microenvironment in therapeutic resistance. *Oncotarget.* 2016;8-12.
5. Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, Kułach N. Tumor Microenvironment as A "Game Changer" in Cancer Radiotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3212-24.
6. Hampton KK, Stewart R, Napier D, Claudio PP, Craven RJ. PGRMC1 Elevation in Multiple Cancers and Essential Role in Stem Cell Survival. *Advances in Lung Cancer.* 2015;04:37-51.
7. Якушина ВД, Васильева ОА, Рязанцева НВ, Новицкий ВВ, Савельева ОЕ. Галектин-1: роль в формировании особенностей врожденного и приобретенного иммунитета. *Мед Иммунология.* 2012;14(1-2):21-32.
8. Зиновкин ДА. Роль воспалительного компонента опухолевого микроокружения эндометриальной аденокарциномы тела матки при различных исходах заболевания. *Опухоли Женской Repродуктивной Системы.* 2016;12(1):73-78.
9. Зиновкин ДА. Роль стромального компонента эндометриальной аденокарциномы тела матки в прогнозе 5-летней выживаемости после радикального оперативного лечения. *Евразийский Онкол Журн.* 2016;3(10):644-51.
10. Kuo P, Le Q-T. Galectin-1 links tumor hypoxia and radiotherapy. *Glycobiology.* 2014;24:921-25.

#### REFERENCES

1. Thompson RF, Maity A. Radiotherapy and the Tumor Microenvironment: Mutual Influence and Clinical Implications. *Adv Exp Med Biol.* 2013:147-65.
2. Walton EL. Radiotherapy and the tumor microenvironment: The "macro" picture. *Biomedical Journal.* 2017;40:185-88.
3. Witz IP. The Tumor Microenvironment: The Making of a Paradigm. *Cancer Microenvironment.* 2009;2:9-17.
4. Son B, Lee S, Youn H, Kim E, Kim W, Youn B. The role of tumor microenvironment in therapeutic resistance. *Oncotarget.* 2016;8-12.

5. Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, Kułach N. Tumor Microenvironment as A "Game Changer" in Cancer Radiotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3212-24.

6. Hampton KK, Stewart R, Napier D, Claudio PP, Craven RJ. PGRMC1 Elevation in Multiple Cancers and Essential Role in Stem Cell Survival. *Advances in Lung Cancer.* 2015;04:37-51.

7. Yakushina VD, Vasil'eva OA, Ryazanceva NV, Novickij VV, Savel'eva OE. Galektin-1: rol' v formirovanii osobennostej vrozhdennogo i priobretennogo immuniteta. *Med Immunologiya.* 2012;14(1-2):21-32. (in Russ.)

8. Zinovkin DA. Rol' vospalitel'nogo komponenta opuholevogo mikrookruzeniya endometrioidnoj adenokarcinomy tela matki pri razlichnyh iskhodah zabolevaniya. *Opuholi Zhenskoy Reprodukivnoy Sistemy.* 2016;12(1):73-78. (in Russ.)

9. Zinovkin DA. Rol' stromal'nogo komponenta endometrioidnoj adenokarcinomy tela matki v prognoze 5-letnej vyzhivaemosti posle radikal'nogo operativnogo lecheniya. *Evrasijskij Onkol Zhurn.* 2016;3(10):644-51. (in Russ.)

10. Kuo P, Le Q-T. Galectin-1 links tumor hypoxia and radiotherapy. *Glycobiology.* 2014;24:921-25.

#### Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,  
г. Гомель, ул. Ланге, 5,  
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,  
кафедра патологической анатомии,  
Тел. моб.: +375 29 1827416,  
e-mail: zinych007@yandex.ru  
Зиновкин Дмитрий Александрович

#### Сведения об авторах

Зиновкин Д.А., ассистент кафедры патологической анатомии  
УО «Гомельский государственный медицинский университет».

#### Address for correspondence

246000, The Republic of Belarus,  
Gomel, Lange Str., 5,  
Gomel State Medical University,  
Department of Pathology,  
Mob.tel.: +375 29 1827416,  
e-mail: zinych007@yandex.ru  
Zinovkin Dmitry Aleksandrovich

#### Information about the authors

Zinovkin D.A., Assistant of the department of Pathology EE  
«Gomel State Medical University».

Поступила 22.08.2019

УДК 616.12-089-005.1:547.466.26

## ВЛИЯНИЕ МАЛЫХ ДОЗ АМИНОКАПРОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА КРОВОПОТЕРЮ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Д. В. Осипенко, А. А. Скороходов, А. А. Силанов

#### Учреждение

«Гомельский областной клинический кардиологический центр»  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** изучить эффективность применения малых доз аминокaproновой кислоты (АКК) (8–12 г) при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) с оценкой влияния на кровопотерю, число трансфузий, осложнений и показатели тромбоэластометрии.

**Материалы и методы.** В проспективном, рандомизированном исследовании участвовали 113 пациентов, которым проводились плановые операции на сердце в условиях ИК. Были сформированы две группы: 1-я группа (n = 51) — пациентам внутривенно вводили болюс АКК — 75 мг/кг с титрованием — 30 мг/кг/ч во время ИК; 2-я группа (n = 62) — контрольная.

**Заключение.** Введение малых доз АКК (10,2 (8,9; 11,4) г) способствует уменьшению объема отделяемого по дренажам на 30 %, снижению частоты трансфузий на 38 % в течение 36–48 ч после операции, без увеличения числа осложнений.

**Ключевые слова:** аминокaproновая кислота, кардиохирургия, искусственное кровообращение, кровопотеря, препараты крови.

**Objective:** to study the effectiveness of the application of low doses of epsilon-aminocaproic acid (EACA) (8–12 g) during cardiac operations under cardiopulmonary bypass (CPB) with the assessment of the effect on blood loss, number of transfusions, complications, and thromboelastometry parameters.

**Material and methods.** The prospective, randomized study included 113 patients undergoing routine cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. Two groups were formed: group 1 (n = 51) — an EACA bolus of 75 mg/kg was administered intravenously with titration of 30 mg/kg/h during CPB; group 2 (n = 62) was the control group.

**Conclusion.** The introduction of low doses of EACA (10.2 (8.9; 11.4) g) reduces the thoracic-drainage volume by 30 %, reduces the frequency of donor blood transfusions by 38 % within 36–48 hours after the surgery without increasing the number of complications.

**Key words:** epsilon-aminocaproic acid, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, blood loss, blood products.

**D. V. Osipenko, A. A. Skorokhodov, A. A. Silanov**

**The Effect of Low Doses of Epsilon-Aminocaproic Acid on Blood Loss Following Cardiac Surgery under Cardiopulmonary Bypass**

**Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Jul-Sep; Vol 61 (3): 70-76**

### **Введение**

У 10–20 % пациентов после кардиохирургических вмешательств имеется расстройство гемостаза, что требует переливания препаратов крови, у 2–3 % из них выполняются повторные операции для остановки кровотечения [0].

Фибринолиз считается второй по частоте причиной повышенной кровоточивости после искусственного кровообращения (ИК). При интраоперационном применении аминокапроновой кислоты (АКК) снижается кровопотеря и частота трансфузий компонентов крови после операций с ИК вследствие подавления фибринолиза [9].

Однако до настоящего времени в многочисленных исследованиях по применению АКК при операциях с ИК не определены оптимальные дозы и длительность введения препарата [1]. Доза АКК, предлагаемая для введения в периоперационный период, составляет 10–40 г и разделяется на высокую (более 30 г) и низкую (менее 18 г) [6, 1].

Вопрос об эффективности применения малых доз АКК во время операций с ИК не изучен, требуется исследование данной проблемы.

### **Цель работы**

Изучить эффективность применения малых доз аминокапроновой кислоты (8–12 г) при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения с оценкой влияния на кровопотерю, число трансфузий, осложнений и показатели тромбэластометрии.

### **Материалы и методы**

Исследование является проспективным, рандомизированным, одобрено Комитетом по этике медицинского учреждения. У каждого из пациентов перед оперативным вмешательством было получено информированное согласие на участие в исследовании.

За период с 10.10.2018 г. по 01.07.2019 г. в исследовании участвовали 113 пациентов обоего пола в возрасте старше 18 лет, поступивших в учреждение «Гомельский областной

клинический кардиологический центр» с целью планового оперативного вмешательства на коронарных сосудах и/или клапанах сердца.

Критерии исключения из исследования:

- 1) экстренные/срочные показания к оперативному вмешательству;
- 2) отказ пациента от участия в исследовании;
- 3) наличие в анамнезе аллергической реакции на применяемый в исследовании препарат;
- 4) заболевание почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>;
- 5) уровень фибриногена менее 1,5 г/л;
- 6) прием ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля в течение 7 дней до оперативного вмешательства.

По методике простой рандомизации были сформированы две группы пациентов.

1-я группа (n = 51) — пациентам после введения нефракционированного гепарина внутривенно вводили нагрузочную дозу аминокапроновой кислоты в дозировке 75 мг/кг с дальнейшим непрерывным титрованием ее со скоростью 30 мг/кг/ч во время проведения ИК.

2-я группа (n = 62) — пациентам во время проведения ИК внутривенно вводилось плацебо (раствор NaCl 0,9 % в объеме 200 мл).

Пациентов после поступления в операционную подключали к системе мониторинга: ЭКГ, пульсоксиметрия, ЧСС, АД неинвазивное. Устанавливали внутривенный катетер, канюлю в лучевую артерию для измерения инвазивного АД. После вводной анестезии выполняли постановку мочевого катетера, назогастральное дренирование желудка, катетеризацию центральной вены. В целях антибиотикопрофилактики внутривенно вводили цефазолин — 2 г, профилактику образования стресс-язв осуществляли внутривенным введением ранитидина — 50 мг.

Для вводной анестезии пациентам внутривенно вводили фентанил (1–3 мкг/кг), мидазолам (5–15 мг) и пропофол (1,5–2,5 мг/кг); мио-

релаксация при интубации трахеи обеспечивалась внутривенным введением дитилина (1,5 мг/кг). После интубации трахеи проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме вентиляции по объему с потоком газов 1 л/мин, концентрацией кислорода — 40 %, с поддержанием нормокапнии (выдыхаемое  $\text{CO}_2$  35–45 мм рт. ст.). Поддержание анестезии до и после проведения ИК осуществляли с помощью ингаляции севофлюрана (0,5–1 МАК), во время ИК — внутривенным титрованием пропофола (2–10 мг/кг/ч). Анальгезию проводили путем непрерывной инфузии фентанила (5–10 мкг/кг/ч). Миорелаксацию обеспечивали болюсным введением ардуана или атракурия.

Все оперативные вмешательства выполнялись двумя или тремя хирургами, которые использовали стандартные техники реваскуляризации миокарда и/или протезирования клапанов сердца через срединный стернотомический доступ. Во время ИК применяли непульсирующий кровоток роликовым насосом в условиях нормотермии (36,0 °C) с потоком крови 2,2–2,6 л/мин/м<sup>2</sup>. Объем первичного заполнения контура ИК составлял 1400 мл и включал: раствор трисоль — 800 мл, альбумин 10 %-ный — 200 мл, сормантол — 300 мл,  $\text{NaHCO}_3$  4 %-ный — 50 мл, нефракционированный гепарин — 10 000 ЕД, преднизолон — 1 г. Защиту миокарда проводили антеградной и ретроградной холодной (7–9 °C) кровяной кардиopleгией (соотношение кровь : кардиopleгический раствор = 4:1) каждые 20–25 мин.

Антикоагуляцию осуществляли внутривенным введением нефракционированного гепарина в дозировке 450 ЕД/кг до достижения активированного времени свертывания крови (АВСК) более 480 с. Инактивацию гепарина проводили протамином в соотношении 1 мг гепарина к 0,8 мг протамина, под контролем АВСК (не более  $\pm 10$  % от исходных значений).

Во время антикоагуляции интраоперационно пациентам проводилась реинфузия крови в контур аппарата ИК. После завершения введения протамина, а также в послеоперационный период реинфузия дренажной крови не выполнялась.

Показаниями для переливания компонентов крови в исследовании были:

- 1) эритроциты — явления анемического синдрома и уровень гемоглобина менее 80 г/л и/или уровень гематокрита менее 20 %;
- 2) концентрат тромбоцитов — активное кровотечение и количество тромбоцитов  $< 50\,000 \times 10^9$ ;
- 3) свежемороженая плазма (СЗП) — активное кровотечение и протромбиновое время  $> 1,5$  контрольного значения;
- 4) криопреципитат — активное кровотечение и уровень фибриногена  $< 1,5$  г/л.

Оценку фибринолиза после ИК проводили с помощью тромбозометра ROTEM® у 13 пациентов 1-й группы и 12 пациентов 2-й группы, выбранных случайным образом. В соответствии с методикой, принятой в тесте Ex-tem, определяли следующие параметры: максимальная плотность сгустка (MCF) — представляет собой максимальную величину амплитуды формирования сгустка; индекс лизиса (LI30, LI45, LI60) — характеризует степень лизиса сгустка в разное время исследования (30, 45, 60 мин соответственно).

Интраоперационную кровопотерю рассчитывали по методике гемоглобинового баланса. Объем циркулирующей крови рассчитывали по методике Nadler et al с учетом пола, массы тела и роста [9]. Потери гемоглобина (в граммах) оценивали по формуле:

$$Hb\ loss = BV \times (Hb\ i - Hb\ e) \times 0,001 + Hb\ t,$$

где:  $Hb\ loss$  (г) — количество потерянного гемоглобина,  $Hb\ i$  (г/л) — концентрация гемоглобина до операции,  $Hb\ e$  (г/л) — концентрация гемоглобина через 18–24 ч после операции,  $Hb\ t$  (г/л) — общее количество гемоглобина, полученного с трансфузией эритроцитов [4].

Объем кровопотери оценивали по формуле:

$$\text{Объем кровопотери} = 1000 \times Hb\ loss / Hb\ i$$

При расчете принимали, что одна единица перелитых эритроцитов имеет объем 250 мл и содержит 52 г гемоглобина.

В послеоперационный период оценивали: уровень гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, показателей коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное соотношение (МНО), фибриноген), СКФ на следующих этапах: первый этап — госпитализация пациента; второй этап — поступление пациента в отделение интенсивной терапии; третий этап — утро после операции; четвертый этап — утро вторых суток после операции; пятый этап — выписка пациента из стационара.

Проводился учет: 1) объема отделяемого по дренажам, использованных препаратов крови за 36–48 ч нахождения пациента в отделении интенсивной терапии; 2) количество осложнений: повторные операции, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, смерть и т.д.; 3) длительность госпитализации пациента в отделении интенсивной терапии и стационаре.

Статистический анализ проводили с помощью программы BioStat 6 (AnalystSoft Inc., США). Проверку данных на нормальность распределения осуществляли визуально по гистограмме и с использованием теста Шапиро–Уилка. При нормальном распределении дан-

ные представляли в виде среднего значения (М), стандартного отклонения (SD); для оценки достоверности сдвига значений в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента (равенство дисперсий в группах проверяли по критерию Левена). Если распределение в группах отличалось от нормального, применяли методы описательной статистики с вычислением медианы (Me), первого ( $Q_1$ ) и третьего квартиля ( $Q_3$ ), что соответствует 25-му и 75-му процентилю; для оценки достоверности сдвига значений в двух независимых группах использовали критерий Манна-Уитни.

Для оценки долей использовали критерий  $\chi^2$  (при значениях менее 5 — точный критерий Фишера). Для оценки рисков определяли относительный риск (RR), 95 % доверительные интервал (95 % CI), рассчитывали количество пациентов, которых необходимо лечить (NNT). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

У пациентов двух групп не было статистически значимых различий по основным антропометрическим параметрам и характеристикам операции (таблица 1).

Таблица 1 — Общая характеристика пациентов двух групп (М  $\pm$  SD; Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ))

Параметр	1-я группа, n = 51	2-я группа, n = 62	p
Возраст, лет	59,2 $\pm$ 7,6	58,2 $\pm$ 10,1	0,556 <sup>1</sup>
Масса, кг	82,4 $\pm$ 15,3	79,5 $\pm$ 15,5	0,312 <sup>1</sup>
Рост, см	171,5 $\pm$ 8,4	171,0 $\pm$ 6,7	0,695 <sup>1</sup>
Индекс массы тела	28,0 $\pm$ 4,7	27,1 $\pm$ 4,6	0,340 <sup>1</sup>
Соотношение по полу (муж/жен)	43/8	48/14	0,357 <sup>3</sup>
Тип операции (реваскуляризация миокарда/протезирование клапанов), n	31/20	46/16	0,128 <sup>3</sup>
Длительность операции, мин	285,0 (260; 340)	300,0 (275; 330)	0,411 <sup>2</sup>
Длительность искусственного кровообращения, мин	99,0 (74; 123)	98,5 (80; 118)	0,824 <sup>2</sup>

Примечание. Для статистического анализа использован: 1 — t-критерий Стьюдента; 2 — критерий Манна-Уитни; 3 — критерий  $\chi^2$ .

При госпитализации не обнаружено статистически значимых различий лабораторных

показателей между пациентами 1-й и 2-й групп (таблица 2).

Таблица 2 — Лабораторные показатели в группах пациентов до операции (М  $\pm$  SD; Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ))

Параметр	1-я группа, n = 51	2-я группа, n = 62	P
D-димеры, нг/мл	390,0 (282,0; 697,0)	398,0 (250,0; 591,0)	0,944 <sup>2</sup>
Гемоглобин, г/л	141,6 $\pm$ 12,8	138,8 $\pm$ 13,4	0,263 <sup>1</sup>
Гематокрит, %	40,7 $\pm$ 3,8	39,4 $\pm$ 3,6	0,082 <sup>1</sup>
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,6 $\pm$ 0,4	4,6 $\pm$ 0,4	0,458 <sup>1</sup>
Тромбоциты, $10^{12}/л$	202,0 (176,0; 230,0)	208,5 (156,0; 253,0)	0,979 <sup>2</sup>
Лейкоциты, $10^9/л$	7,9 (6,4; 9,0)	7,7 (6,3; 8,8)	0,988 <sup>2</sup>
АЧТВ, сек	28,4 (26,5; 31,3)	29,5 (27,4; 31,9)	0,100 <sup>2</sup>
МНО	1,1 (1,0; 1,1)	1,1 (1,0; 1,1)	0,522 <sup>2</sup>
Фибриноген, г/л	3,4 (2,9; 4,1)	3,2 (2,7; 3,6)	0,062 <sup>2</sup>
Креатинин, мкмоль/л	85,9 (74,0; 104,8)	82,5 (71,0; 90,70)	0,248 <sup>2</sup>
СКФ*, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	84,3 (65,9; 96,4)	82,4 (68,9; 101,2)	0,612 <sup>2</sup>

Примечание. Для статистического анализа использован: 1 — t-критерий Стьюдента; 2 — критерий Манна-Уитни; \* — для расчета СКФ использовали формулу MDRD [8]

Суммарная доза введенной пациентам аминокaproновой кислоты в 1-й группе составила 10,2 (8,9; 11,4) г.

Интраоперационная инфузия в 1-й группе пациентов составила 2205 (1600; 3500) мл или 8,0 (4,6; 9,0) мл/кг/ч, диурез 550 (325; 1000) мл или 1,4 (1,1; 3,2) мл/кг/ч. Во 2-й группе пациентов объем инфузии составил 2750 (2250; 3475) мл или 8,2 (6,0; 10,3) мл/кг/ч, диурез 450

(325; 700) мл или 1,2 (1,0; 2,0) мл/кг/ч. В группах пациентов не обнаружено статистически значимых различий объемов инфузии и диуреза ( $p > 0,05$ ; критерий Манна-Уитни).

Расчетная интраоперационная кровопотеря за 18–24 ч в 1-й и 2-й группах пациентов составила 1223 (953; 1526) мл и 1252 (1065; 1520) мл соответственно, без статистически значимых различий ( $p = 0,259$ ; критерий Манна-Уитни).

При анализе данных коагулограммы при поступлении из операционной статистически значимых различий значений АЧТВ между 1-й и 2-й группой пациентов не обнаружено (соответственно, 34,2 (29,4; 39,4) с и 36,3 (32,1; 44,6) с;  $p = 0,07$ ; критерий Манна–Уитни). У пациентов 1-й группы обнаружен достоверно больший уровень фибриногена, чем у пациентов 2-й группы (соответственно, 2,9 (2,5; 3,2) г/л и 2,4 (2,0; 3,1) г/л;  $p = 0,005$ ; критерий Манна–Уитни).

Статистически значимых различий в параметрах MCF, LI30, LI45, LI60 теста Extem между 1-й и 2-й группой пациентов при поступлении их в отделение интенсивной терапии не выявлено (таблица 3).

За время нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии объем отделяемого по дренажам после оперативного вмешательства был достоверно меньшим в 1-й группе, чем во 2-й группе (таблица 4).

Таблица 3 — Показатели тромбэластометрии в группах пациентов (Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>))

Показатели теста Extem	1-я группа, n = 12	2-я группа, n = 13	p
MCF, мм	61,5 (55,0; 62,5)	59,0 (53,0; 63,0)	0,544
LI30, %	100 (100; 100)	100 (100; 100)	0,765
LI45, %	97,0 (96,0; 99,5)	98,0 (97,0; 100)	0,514
LI60, %	93,5 (93,0; 97,5)	95,0 (93,0; 98,0)	0,828

Примечание. Для статистического анализа использован критерий Манна–Уитни

Таблица 4 — Объемы отделяемого по дренажам после операции (Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>))

Этап исследования	1-я группа, n = 51	2-я группа, n = 62	p
Третий, мл	200 (200; 300)	350 (300; 470)	0,0001
Третий, мл/кг	2,7 (1,9; 3,8)	4,42 (3,5; 6,7)	0,0001
Четвертый, мл	200 (150; 300)	215 (200; 300)	0,218
Четвертый, мл/кг	2,5 (2,0; 3,3)	2,8 (2,2; 3,8)	0,078
Первые 36–48 ч, мл	420 (350; 570)	600 (500; 750)	0,0001
Первые 36–48 ч, мл/кг	5,3 (4,3; 6,8)	7,3 (6,1; 10,8)	0,0001

Примечание. Для статистического анализа использован критерий Манна–Уитни

При оценке уровня гемоглобина и гематокрита обнаружены статистически большие показатели у пациентов 1-й группы, чем у пациентов 2-й группы: на третьем этапе исследования, соответственно, 107,5 ± 11,3 г/л и 102,8 ± 11,2 г/л ( $p = 0,030$ ) и 29,8 ± 3,6 % и 28,5 ± 3,2 % ( $p = 0,042$ ); на четвертом этапе исследования, соответственно, 96,0 ± 11,9 г/л и 91,0 ± 10,3 г/л ( $p = 0,015$ ) и 26,9 ± 3,5 % и 25,6 ± 3,0 % ( $p = 0,043$ ).

При анализе СКФ и других лабораторных показателей различий между группами на этапах исследования не обнаружено ( $p > 0,05$ ; критерий Манна–Уитни).

За период нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии трансфузия препаратов крови проводилась 5 (9,8 %) пациентам 1-й группы. В 1-й группе пациентов проводилась трансфузия только эритроцитов в объеме 345 (250; 480) мл. Во 2-й группе за период нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии препараты крови использовались у 16 (25,8 %) пациентов. Проводилась трансфузия эритроцитов у 11 пациентов в объеме 550 (450; 850) мл, трансфузия СЗП — у 8 пациентов в объеме 830 (745; 1230) мл (у 3 пациентов трансфузия СЗП проводилась с трансфузией эритроцитов), криопреципитат в количестве 8 доз применялся у 2 пациентов (совмест-

но с трансфузией СЗП). Частота использования компонентов крови в 1-й группе пациентов была достоверно меньше по сравнению со 2-й группой пациентов ( $p = 0,029$ , критерий  $\chi^2$ ).

В 1-й группе осложнения зарегистрированы у 9 пациентов. Нарушение мозгового кровообращения не привело к летальному исходу или инвалидизации пациента; случай кровотечения, требовавший повторного оперативного вмешательства, имел место через 5 суток и был связан с кровотечением из артериального сосуда вследствие прорезывания лигатуры.

Во 2-й группе осложнения зарегистрированы у 15 пациентов. Нарушения мозгового кровообращения и один случай острого инфаркта миокарда не привели к летальному исходу или инвалидизации. Эпизод кровотечения, требовавший повторной операции, имел место в течение первых суток. Единственный летальный исход был обусловлен периоперационным инфарктом миокарда и прогрессированием острой левожелудочковой недостаточности.

За период госпитализации пациентов не выявлено статистически значимых различий в числе осложнений между 1-й и 2-й группой.

Медиана длительности нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии для пациентов 1-й и 2-й группы составила 2 суток

(min 1 сутки, max 5 суток); в стационаре для пациентов 1-й группы — 6 (6; 12) суток, 2-й группы — 7 (4; 11) суток, статистически значимых различий не выявлено (соответственно,  $p = 0,895$  и  $p = 0,785$ ; критерий Манна–Уитни).

В представленном нами исследовании введение малых АКК (10,2 (8,9; 11,4) г; болюс 75 мг/кг и титрование 30 мг/кг/ч во время ИК), в сравнении с применением плацебо, привело к сокращению объема отделяемого по дренажам (на 30 %) в первые 36–48 часов после операции (420 (350; 570) мл и 600 (500; 750) мл;  $p = 0,0001$ ).

Эти данные согласуются с результатами Greilich и соавт., в исследовании которых зарегистрировано снижение объема дренажного отделяемого (на 26 %) в первые 24 часа наблюдения после операции в группе пациентов с АКК при сравнении с применением плацебо (соответственно, 640 (435; 795) мл и 870 (671; 1019) мл). Авторами использовалась следующая схема введения АКК: болюсное введение — 100 мг/кг, 5 г в первичное заполнение контура ИК, далее 30 мг/кг/ч до момента окончания операции; суммарная доза — 26,5 г (95 % CI; 24,5–28,5 г) [5].

Kikura и соавт. в своей работе также указали на уменьшение потерь по дренажам (на 31 %) в первые 24 часа после операции при сравнении применения АКК с плацебо (соответственно,  $650 \pm 261$  мл и  $940 \pm 627$  мл;  $p = 0,003$ ). Использовали следующую методику введения АКК: болюсное введение — 100 мг/кг, 10 г в первичное заполнение контура ИК, далее 1 г в час до момента завершения оперативного вмешательства; суммарная доза составила 21,5 г [7].

В нашем исследовании применение АКК в сравнении с применением плацебо было связано со статистически значимым снижением частоты использования препаратов крови за первые 36–48 часов после операции (RR 0,38; 95 % CI 0,15–0,97;  $p = 0,029$ ). Так, в группе пациентов с АКК трансфузия проводилась у 5 (9,8 %) пациентов, а в группе контроля — у 16 (25,8 %). Снижение объема трансфузии связано с более стабильным гемостазом в группе с применением АКК, что приводило к более высоким значениям гемоглобина ( $96,0 \pm 11,9$  г/л и  $91,0 \pm 10,3$  г/л;  $p = 0,015$ ) и гематокрита ( $26,9 \pm 3,5$  % и  $25,6 \pm 3,0$  %;  $p = 0,043$ ) по сравнению с применением плацебо. Следовательно, для исключения одного случая применения препаратов крови в послеоперационный период необходимо превентивное применение АКК во время ИК у 6 пациентов. Вышеперечисленные данные сходны с результатами Кокрановского обзора применения антифибринолитических препаратов, в котором указано на снижение потребности в трансфузии препаратов крови (RR 0,70, 95 % CI 0,52–0,93;  $p = 0,015$ ) [6].

При применении тромбоэластометрии ROTEM® после операций с ИК не выявлено признаков повышенного лизиса сгустка ни в одной из групп, что может быть связано с возможностью регистрации данного метода только значительно выраженного фибринолиза.

В представленном нами исследовании применение АКК не вызывало ухудшения функции почек, а также не способствовало увеличению количества тромботических осложнений и летальности, что согласуется с данными литературных источников [9, 6].

Таким образом, в нашей работе применение АКК в дозе на 50 % меньшей, чем рекомендуется в литературных источниках, приводит к сходным клиническим результатам: уменьшению отделяемого по дренажам и снижению частоты использования препаратов крови.

### Заключение

1. Введение малых доз аминокaproновой кислоты (10,2 (8,9; 11,4) г; болюс 75 мг/кг и титрование 30 мг/кг/ч во время искусственного кровообращения) приводит к уменьшению объема отделяемого по дренажам (на 30 %) и снижению частоты использования препаратов крови (на 38 %) в течение 36–48 часов после операций на сердце.

2. Для исключения одного случая трансфузии компонентов крови в послеоперационный период необходимо превентивное введение аминокaproновой кислоты по разработанному нами методу у 6 пациентов.

3. Интраоперационное применение аминокaproновой кислоты в дозе 10,2 (8,9; 11,4) г не вызывает ухудшения функции почек и не способствует увеличению количества тромботических осложнений и летальности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Миллер Р. Анестезия Рональда Миллера. В 4 т. Санкт-Петербург: Человек; 2015. 1666 с.
2. Островский ЮП, Валентюкевич АВ, Жигалкович АС. Кардиохирургия: справочник. Москва, РФ: Мед лит; 2014. 512 с.
3. Eberle B, Mayer E, Hafner G, Heinemann J, Dahm M, Prellwitz W, et al. High-dose epsilon-aminocaproic acid versus aprotinin: antifibrinolytic efficacy in first-time coronary operations. *Ann Thorac Surg*. 1998 Mar;65(3):667-73.
4. Gao F-Q, Li Z-J, Zhang K, Sun W, Zhang H. Four Methods for Calculating Blood-loss after Total Knee Arthroplasty. *Chin Med J*. 2015 Nov 5;128(21):2856-60.
5. Greilich PE, Jessen ME, Satyanarayana N, Whitten CW, Nuttall GA, Beckham JM, et al. The effect of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin on fibrinolysis and blood loss in patients undergoing primary, isolated coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Anesth Analg*. 2009 Jul;109(1):15-24.
6. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD001886.
7. Kikura M, Levy JH, Tanaka KA, Ramsay JG. A double-blind, placebo-controlled trial of epsilon-aminocaproic acid for reducing blood loss in coronary artery bypass grafting surgery. *J Am Coll Surg*. 2006 Feb;202(2):216-22.

8. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.

9. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery.* 1962 Feb;51(2):224-32.

10. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Boliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Jan 1;53(1):79-111.

#### REFERENCES

1. Miller R. Anesteziya Ronal'da Millera. V 4 t. Sankt-Peterburg, RF: Chelovek; 2015. 1666 p. (in Russ.)

2. Ostrovskiy YuP, Valentyukovich AV, Zhigalkovich AS. Kardiokhirurgiya: spravochnik. Moskva, RF: Med lit; 2014. 512 p. (in Russ.)

3. Eberle B, Mayer E, Hafner G, Heinermann J, Dahm M, Prellwitz W, et al. High-dose epsilon-aminocaproic acid versus aprotinin: antifibrinolytic efficacy in first-time coronary operations. *Ann Thorac Surg.* 1998 Mar;65(3):667-73.

4. Gao F-Q, Li Z-J, Zhang K, Sun W, Zhang H. Four Methods for Calculating Blood-loss after Total Knee Arthroplasty. *Chin Med J.* 2015 Nov 5;128(21):2856-60.

5. Greilich PE, Jessen ME, Satyanarayana N, Whitten CW, Nuttall GA, Beckham JM, et al. The effect of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin on fibrinolysis and blood loss in patients undergoing primary, isolated coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Anesth Analg.* 2009 Jul;109(1):15-24.

6. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jan 19;(1):CD001886.

7. Kikura M, Levy JH, Tanaka KA, Ramsay JG. A double-blind, placebo-controlled trial of epsilon-aminocaproic acid for reducing blood loss in coronary artery bypass grafting surgery. *J Am Coll Surg.* 2006 Feb;202(2):216-22.

8. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.

9. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery.* 1962 Feb;51(2):224-32.

10. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Boliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Jan 1;53(1):79-111.

#### Адрес для корреспонденции

246046, Республика Беларусь,  
г. Гомель, ул. Медицинская, 4,  
Учреждение «Гомельский областной клинический кардиологический центр», отделение анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии.

Тел./факс: (0232) 43-48-01, 43-59-44, 43-47-64

Тел. моб.: +375 29 6146598

e-mail: Osipenko081081@mail.ru

Осипенко Дмитрий Васильевич

#### Сведения об авторах

Осипенко Д.В., к.м.н, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр».

Скороходов А.А., врач-кардиохирург кардиохирургического отделения учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр».

Силанов А.А., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр».

#### Address for correspondence

246046, Republic of Belarus,  
4 Meditsinskaya Street, Gomel,  
Gomel Regional Clinical Cardiology Center,  
Anesthesiology and Intensive Care Ward.

Tel./fax: (0232) 43-48-01, 43-59-44, 43-47-64

Mob.tel.: +375 29 6146598

e-mail: Osipenko081081@mail.ru

Osipenko Dmitry Vasilievich

#### Information about the authors

Osipenko D.V., MD, PhD, anesthesiologist of the Anesthesiology and Intensive Care Ward of Gomel Regional Clinical Cardiology Center.

Silana A.A. MD, anesthesiologist of Anesthesiology and Intensive Care Ward of Gomel Regional Clinical Cardiology Center.

Skorokhodov A.A., MD, Cardiothoracic Surgeon of the Cardiosurgery Department of Gomel Regional Clinical Cardiology Center.

Поступила 19.08.2019

УДК [616.711.6-007.17-053+613.65:616.721.7]-079.4

## DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF AGE-RELATED DYSTROPHIC CHANGES AND CHANGES ARISING FROM FUNCTIONAL OVERLOAD ON THE LUMBO-SACRAL LIGAMENTS

A. M. Yurkovskiy<sup>1</sup>, S. L. Achinovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Republic of Belarus

**Objective:** to develop a method for the differential diagnosis of age-related dystrophic changes and also changes arising from functional overload on the iliolumbar, long dorsal sacroiliac and sacrotuberous ligaments.

**Material and methods.** The iliolumbar, long dorsal sacroiliac ligaments and sacrotuberous ligaments taken from 101 corpses including 65 men and 36 women aged 24–83.

**Results.** The data describing the intensity of the dystrophic changes in the iliolumbar, long dorsal sacroiliac and sacrotuberous ligaments for different age periods have been collected.

**Conclusion.** The comparison of a particular patient's results on Bonar scale with the permissible age-related changes makes it possible to differentiate between the age-related changes and those resulting from the functional overload.

**Key words:** histopathological changes, iliolumbar ligament, long dorsal sacroiliac ligament, sacrotuberous ligament.