

9. *Economic evaluation of enoxaparin as post discharge prophylaxis for deep vein thrombosis in elective hip surgery* / L. M. Davies [et al.] // *Value Health*. – 2001. – Vol. 3, N 6. – P. 397–406.

10. *Hirsh J. The Sixth (2000) ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis* / J. Hirsh, J. E. Dalen, G. Guyatt // *CHEST*. – 2001. – Vol. 119. – P. 1–2.

REFERENCES

1. Simbirtsev A. S. The role of cytokines in the regulation of physiological functions of the immune system. *Physiology and pathology of the immune system*. 2004; 10: 3-9.

2. Beloborodov V.B. Immunopathology of severe sepsis and its correction. *Vestnik intensivnoi terapii* 2010; 4: 3-8.

3. Makatsaria A.D. *Trombogemorragicheskie oslozhnenia v akushersko-ginekologicheskoi praktike : rukovodstvo dlya vrachey* [Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice. doctor's manual] Moscow. Ltd. "Medical News Agency"; 2011: 1056.

4. Guyton A.K., Holl Dz. E. *Meditinskaya Fiziologia* [Medical Physiology] transl. from Engl., ed by V. I. Kobrin. Moscow. Logosphere 2008; 1296: 509-521.

5. Wiley-Blackwell, Inc. Used with permission from Arend WP, Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis, *J. Arthritis Care and Research*, Blackwell Publishing Ltd. 2007.

6. Verhamme P., Hoylaerts M.F. Hemostasis and inflammation: two of a kind? *J. Thromb* 2009; 7: 15.

7. Cohen H.J., Pieper C.F., Harris T., Rao K.M., Currie M.S. The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community-dwelling elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52: 201-208.

8. Van der Poll T. Tissue factor as an initiator of coagulation and inflammation in the lung. *Critical Care* 2008, 12 (Suppl. 6): S3.

9. Davies L.M. et al. Economic evaluation of enoxaparin as post discharge prophylaxis for deep vein thrombosis in elective hip surgery. *Value Health* 2001; 3 (6): 397-406.

10. Hirsh J., Dalen J.E. , Guyatt G. The Sixth (2000) ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis. *CHEST* 2001; 119: 1-2.

Надійшла 15.08.2014

УДК 615.47:616-072.7+616-036.882-08

В. Ф. Клименкова¹, М. А. Соловьев², В. А. Иванова³

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА КРИТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

¹ ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», Одесса, Украина,

² ФГБУ «НИИ фармакологии», Томск, Российская Федерация,

³ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 615.47:616-072.7+616-036.882-08

В. Ф. Клименкова, М. А. Соловьев, В. А. Иванова

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА КРИТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

Актуальность. Острая массивная кровопотеря наряду с травматическим шоком являются не только ведущими причинами смерти, но и формирования

синдрома полиорганной недостаточности — закономерного исхода перенесенных критических состояний.

Цель. Демонстрация практического использования «глобального» лабораторного теста — низкочастотной пьезотромбоэластографии в оценке и мониторинге гемостатических нарушений при критических состояниях (геморрагический шок, посттравматические тромбогеморрагические осложнения).

Материалы и методы. Исследовали 120 условно здоровых добровольцев и 12 больных с массивной кровопотерей в объеме от 1000 до 4000 мл.

Результаты. Определены статистически значимые различия оцениваемых параметров системы РАСК у больных с массивной кровопотерей от таковых здоровых лиц во всех звеньях, отражающих процесс свертывания цельной крови и процесс фибриногенеза (инициация, амплификация, пролонгация, латеральная сборка и образование поперечно сшитого фибрина): сосудисто-тромбоцитарном, коагуляционном и фибринолитическом.

Выводы. Показано, что анализ гемостатического потенциала цельной крови методом низкочастотной пьезотромбоэластографии в оперативном режиме позволяет выявить критические нарушения гемостаза и сформировать адекватную тактику их коррекции.

Ключевые слова: гемостаз, тромбогеморрагические нарушения, низкочастотная пьезотромбоэластография, гемостатический потенциал, персонализация терапии.

UDC 615.47:616-072.7+616-036.882-08

V. F. Klimenkova, M. A. Solovyov, V. A. Ivanova

EXPERIENCE IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF CRITICAL HEMOSTATIC DISORDERS

Background. Acute massive blood loss, along with traumatic shock are not only the leading cause of death, but also the formation of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) — the logical outcome of the past critical states.

Aim. To demonstrate the practical use of “global” laboratory test — the low-frequency piezothromboelastography in assessing and monitoring hemostatic disorders in critical conditions (hemorrhagic shock, posttraumatic thrombohemorrhagic complications).

Materials and methods. There were examined 120 conditionally healthy volunteers and 12 patients with massive blood loss in the volume from 1000 to 4000 ml.

Results. There were identified statistically significant differences in the estimated parameters of the RASK system in patients with massive blood loss from those of healthy individuals in all links, reflecting the process of whole blood clotting and genesis of fibrin (initiation, amplification, extension, lateral assembly and the formation of cross-linked fibrin) vascular-platelet, coagulation and fibrinolytic.

Conclusions. It is shown that the analysis of the hemostatic potential of whole blood by low-frequency piezothromboelastography in real time mode allows you to identify critical hemostatic disorders and to establish an adequate management of their correction.

Key words: hemostasis, thrombo-hemorrhagic disorders, low-frequency piezothromboelastography, hemostatic potential, the personification of therapy

Острая массивная кровопотеря наряду с травматическим шоком являются не только ведущими причинами смерти, но и формирования синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) — закономерного исхода перенесенных критических состояний [1; 2]. Летальность у больных, перенесших критическое состояние, осложнившееся СПОН, остается очень высокой и колеблется, по данным разных авторов, от 35 до 75 %, не имея тенденции к уменьшению [Лейдерман И. Н., 1999; Гельфанд Б. Р., Зильбер А. П., 2000].

Независимо от причин (синдром длительного раздавливания, геморрагический синдром, токсико-инфекционный шок, эклампсия, отравления и т. д.), в основе патогенеза СПОН лежит дисбаланс между доставкой и потреблением кислорода при развитии синдрома системного воспалительного ответа, сопровождающегося выбросом огромного количества медиаторов, что неизбежно сказывается на функции системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК), нарушения которой зачастую выступают основой патогенеза фатальных осложнений [Зильбер А. Н., Руднов В. А., 2005].

Исходя из этого постулата, своевременная, основанная на объективных данных, коррекция гемостазиологических нарушений может не только предупредить прямые (тромботические, геморрагические) осложнения, но и обеспечить ненаступление СПОН [3–5]. Вместе с тем, существующие методы оценки гемостаза в цитратной крови (клоттинговые, амидолитические, иммуноферментные) не только запаздывают по времени в силу технологии реализации, но и фрагментарны по своей сути, а существующие «глобальные» тесты исключают получение информации по I, II и даже III фазе свертывания крови. Получается, что основными методами коррекции перечисленных критических состояний остается либо восполнение возникшего дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК), либо медикаментозное его приведение в соответствие с объемом циркуляторного русла без оперативного учета гемостазиологических нарушений [6].

Внедрение в клиническую практику «глобального» теста оценки системы РАСК — низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) цельной крови позволяет осуществлять оценку гемостатического потенциала (ГП) — *«интегративной составляющей полного цикла гемокоагуляции, обеспечивающей необходимую текучесть крови и восстановление целостности сосудистой стенки при ее повреждении»* [Тютрин И. И., Удут В. В., Шписман М. Н., 2013].

Целью настоящей работы явилась демонстрация возможности оценки функционального состояния системы РАСК в цельной крови методом низкочастотной НПТЭГ, в режиме “point-of-care test” при массивной кровопотере.

Материалы и методы исследования

Исследовали 120 условно здоровых добровольцев и 12 больных с массивной кровопотерей в объеме от 1000 до 4000 мл. Коррекция дефицита ОЦК осуществлялась: кристаллоидами, препаратами желатина (3 % гелаплазма), аутоэритроцитами, свежзамороженной плазмой, эритроцитарной массой, тромбоконцентратом.

Стандартизацию этапа пробоподготовки соблюдали забором 1 мл крови из кубитальной вены без наложения жгута в трехкомпонентный силиконированный шприц (V=2,5 мл) и немедленным (10–12 с) началом исследования.

Функциональное состояние системы гемостаза оценивали методом НПТЭГ на аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд» (Российская Федерация, регистрационное свидетельство ФРС № 2010/09767).

Определяли ГП с использованием компьютерной программы ИКС «ГЕМО-3», включающей оценку:

- начального этапа коагуляции (ИКК — интенсивность контактной коагуляции, о. е.);
- тромбиновой активности (КТА — константа тромбиновой активности, о. е., ИКД — индекс коагуляционного драйва, о. е.);

- интенсивности полимеризации сгустка (ИПС, о. е.);
- времени образования поперечно сшитого фибрина (t_5 , мин);
- максимальной плотности сгустка (МА, о. е.);
- коэффициента суммарной противосвертывающей активности (КСПА, о. е.);
- интенсивности ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС, %);
- определение «точки желирования» (время свертывания крови — t_3 , мин).

Определение и расчет анализируемых показателей представлены на рис. 1:

$$\begin{aligned} \text{ИКК} &= (A_1 - A_0)/t_1; \\ \text{КТА} &= 100/t_2; \\ \text{ИКД} &= (A_3 - A_0)/t_3; \\ \text{ИПС} &= (A_4 - A_3)/t_4(\text{const}); \\ \text{КСПА} &= \text{ИКД}/\text{ИПС}; \\ \text{ИТС} &= \text{МА}/t_6; \\ \text{ИРЛС} &= [(A_5 - A_6) \cdot 100]/A_5. \end{aligned}$$

Полученные данные обработаны в среде Microsoft Excel и SPSS 13.0. Проверили нормальность распределения количественных показателей с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Провели статистическое описание групп, включенных в исследование, с использованием непараметрических методов. Оценивали количественные данные, представленные в виде $Me [LQ; UQ]$, где Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль. Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни при $p < 0,05$.

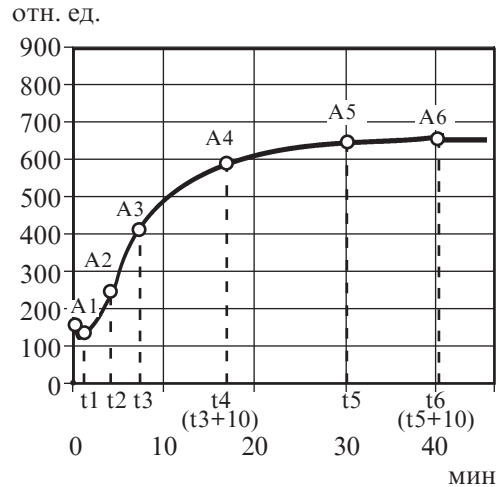


Рис. 1. Алгоритм определения и расчета анализируемых показателей низкочастотной пьезотромбоэластографии

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно результатам, представленным в табл. 1, статистически значимые различия оцениваемых параметров системы РАСК у больных с массивной кровопотерей от таковых у здоровых лиц определяются во всех звеньях, отражающих фазность свертывания цельной крови и процесс фибриногенеза (инициация, амплификация, пролонгация, латеральная сборка и образование поперечно сшитого фибрина): сосудисто-тромбоцитарном, коагуляционном и фибринолитическом. В алгоритме оценки ГП общий тренд НПТЭГ может быть охарактеризован как «сдвиг влево и вверх» при регистрируемой структурной и хронометрической гиперкоагуляции.

На рис. 2 представлена характерная НПТЭГ, регистрируемая при массивной кровопотере. Ее сравнительный анализ с НПТЭГ здорового добровольца демонстрирует, что ГП при массивной кровопотере характеризуется структурной ($MA = 591$ о. е.) и хронометрической ($t_5 = 24$ мин) гиперкоагуляцией при сдвиге НПТЭГ «влево и вверх» — точка желирования ($t_3 = 3,5$ мин). Суспензионная стабильность крови при кровопотере снижена за счет внутрисосудистой агрегации форменных

Таблица 1

**Референтные значения
анализируемых параметров
низкочастотной
пьезотромбоэластографии**

Показатель	Группа Me [LQ; UQ]	
	1-я, n=78	2-я, n=12
A ₀	187 [146; 212,5]	156 [130; 194]
A ₁	148 [109; 177]	—
t ₁	0,9 [0,6; 1,3]	—
ИКК	-27,25 [36; 16,15]	—
КТА	29,4 [25; 38]	75,5 [54,5; 84,5]
t ₃	7,6 [5,9; 9,2]	4,9 [4; 5,9]
ИКД	37,6 [32,5; 43,5]	86,6 [73,2; 95,5]
ПС	16,75 [13,65; 19,65]	20,75 [19,45; 24,25]
t ₅	34 [27; 38]	22,15 [20,1; 25,32]
МА	502,5 [466,5; 560,5]	635 [587; 767,5]
КСПА	2,35 [1,9; 2,8]	4,58 [3,39; 5,85]
ИРЛС	0,9 [0,1; 2,5]	4,1 [2,45; 8,5]

Примечание. 1-я группа — нормокоагуляционный тип; 2-я группа — массивная кровопотеря.

вития или купирования тромбгеморрагических осложнений, возможность определения которой в режиме “point-of-care test” до настоящего времени отсутствовала. В режиме реального времени НПТЭГ позволяет оценивать состояние агрегационной активности форменных элементов крови и ее суспензионную стабильность — ключевые составляющие начального этапа коагуляции — показатели ΔA₀ – A₁; t₁ и ИКК.

На рис. 3 представлены характерные НПТЭГ и их масштабированные участки, регистрируемые при усиленной агрегационной активности форменных элементов крови и при ее внутрисосудистой активации в сравнении с НПТЭГ здорового добровольца.

отн. ед.

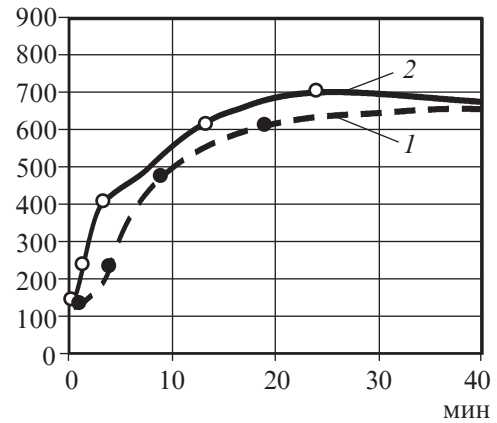


Рис. 2. Низкочастотная пьезотромбоэластография здорового добровольца (1) и больного (2) с массивной кровопотерей (около 2000 мл). A₀ – A₃ — агрегатное состояние на этапе фибриногенеза

элементов крови (ИКК не определяется). Тромбиновая активность резко усилена как на этапе амплификации (КТА = = 100 о. е.), так и пропагации (ИКД = = 82 о. е.) фибриногенеза. Суммарная противосвертывающая активность усилена адекватно регистрируемой тромбинемией (КСПА = 3,98 о. е.). Полимеризационный и стабилизационный этапы фибриногенеза усилены (ИПС = 21 о. е.; t₅ = 24 мин). Суммарная литическая активность крови — в диапазоне референтных величин здоровых лиц.

Следует обратить внимание на то, что важнейшим звеном в изучении системы РАСК является оценка фазы «инициации» фибриногенеза — триггера раз-

Как видно из приведенных данных графика 1, повышенная агрегационная активность форменных элементов крови (ИКК = 95 о. е.) регистрируется при значительном снижении амплитуды НПТЭГ в точке достижения t_1 ($\Delta A = 195$ о. е.). При внутрисосудистой активации свертывания крови (график 2) и, в частности, на начальной стадии тромбгеморрагического синдрома, ΔA и ИКК *ex vivo* не определяется в силу присутствующего *in vivo* фибриногена на стадиях инициации и, возможно, амплификации.

Таким образом, судя по полученным методом НПТЭГ результатам, показатели $\Delta A_0 - A_1$; t_1 и ИКК в алгоритме оценки гемостатического потенциала позволяют не только контролировать агрегационную активность форменных элементов крови и ее суспензионную стабильность, но и оценивать эффективность дезагрегантной терапии [Тютрин И. И., Удуг В. В., Шписман М. Н., 2013].

На рис. 4 представлены данные НПТЭГ, регистрируемые у больной N на фоне развития и коррекции тромбгеморрагического синдрома при массивной кровопотере (около 4000 мл). Как видно из динамики приведенных НПТЭГ, оцениваемый гемостатический потенциал в ходе проводимой терапии претерпевает существенные изменения: от структурной и хронометрической гиперкоагуляции со сдвигом «влево и вверх» с внутрисосудистой активацией фибриногена (см. рис. 4, графики 1, 2) до структурной гипокоагуляции и хронометрической гиперкоагуляции с резко усиленной литической активностью крови (см. рис. 4, график 3) и без таковой (см. рис. 4, график 4). На этих этапах мониторинга ИРЛС составила 8,6 и 7,4 % соответственно.

Указанные изменения регистрируются на фоне колебаний суммарной противосвертывающей активности крови от референтных величин здоровых лиц (см. рис. 4, график 1; КСПА = 1,9 о. е.) до статистически значимого ее повышения (см. рис. 4, графики 2, 4, КСПА = 5 о. е. и КСПА = 4 о. е. соответственно).

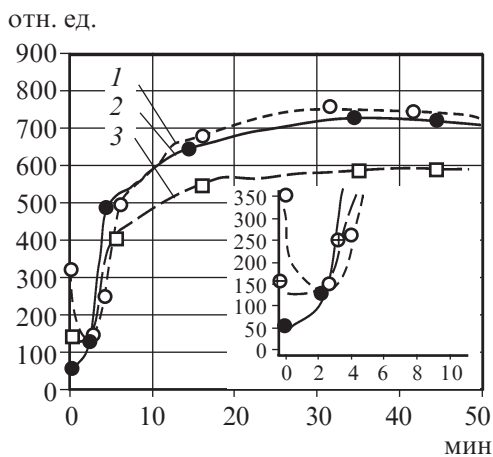


Рис. 3. Низкочастотная пьезотромбоэластография и ее масштабированный участок на этапе инициации фибриногена при усиленной агрегационной активности форменных элементов крови (1) и ее внутрисосудистой активации (2) и низкочастотная пьезотромбоэластография здорового добровольца (3)

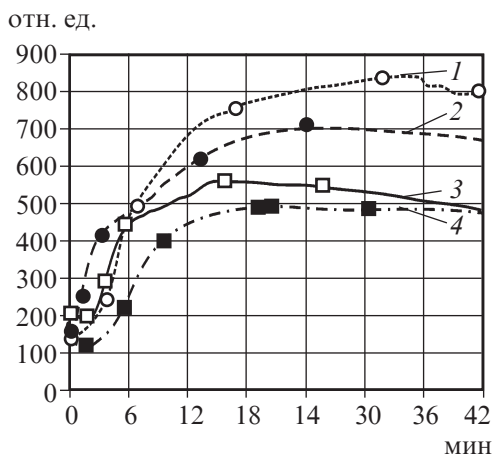


Рис. 4. Динамика низкочастотной пьезотромбоэластографии, регистрируемая при массивной кровопотере в процессе развития и коррекции тромбгеморрагического синдрома

Приведенный конкретный пример изменения гемостатического потенциала на этапах трансфузионной коррекции массивной кровопотери не столько демонстрирует эффективность эмпирически подобранной схемы лечения (базирующейся лишь на восполнении объема экстрavasата с учетом обеспечения должного гематокрита), сколько свидетельствует в пользу возможности и необходимости (при получении оперативных и своевременных данных) применения таргетных, в отношении нарушенных агрегационных и коагуляционных функций эндотелиально-внутрисосудистого континуума, лекарственных средств из арсенала антиагрегантов, антикоагулянтов и фибринолитиков.

Заключение

Таким образом, глобальный метод оценки функционального состояния системы РАСК — низкочастотной пьезотромбоэластографии позволяет в режиме реального времени (“point-of-care test”) осуществить динамический контроль процесса гемокоагуляции на всех этапах фибриногенеза (инициации, амплификации, пропагации, латеральной сборки), а также ретракции и лизиса поперечно сшитого фибрина, открывая информацию о присутствующих нарушениях гемостатического потенциала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И. Н. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова, Т. В. Козлова. — М. : Мед. информ. агентство, 2009. — 416 с.
2. Воробьев В. Б. Анализ состояния гемостаза с использованием новых возможностей дифференцированной электрокоагулографии / В. Б. Воробьев, Н. А. Бехтерева, Т. В. Ускова // Фундаментальные исследования. — 2004. — № 5. — С. 19–21.
3. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свириин. — М. : Триада, 2005. — 227 с.
4. Venous Thromboembolism, Trombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / S. M. Bates, I. Greer, I. Pabinder [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 844–886.
5. Thromboelastography. Present and future perspectives in clinical practice / P. Di Benedetto, M. Baciarello, L. Cabetti [et al.] // Minerva Anestesiol. — 2003. — Vol. 69. — P. 501–515.
6. Thromboelastography / H. Reikvam, E. Steien, B. Hauge [et al.] // Transfusion and Apheresis Science. — 2009. — Vol. 40 (2). — P. 119–123.

REFERENCES

1. Bokarev I.N. Trombosis i protivotromboticheskaya terapiya v klinicheskoy praktike [Thrombosis and antithrombotic therapy in clinical practice]. Moscow, *Meditinskoe informatsionnoe agentstvo*, 2009. 416 p.
2. Vorobyov V.B., Bekhtereva N.A., Uskova T.V. Analysis of hemostasis using new differentiated opportunities electrocoagulography. *Fundamentalnye issledovaniya*, 2004; 5: 19-21.
3. Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratornaya diagnostika sistemy gemostasa [Laboratory diagnosis of hemostatic disorders]*. Moscow, Triada, 2005. 227 p.
4. Bates S.M., Greer I., Pabinder I. et al. Venous Thromboembolism, Trombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 844-886.
5. Benedetto P.Di, Baciarello M., Cabetti L. et al. Thromboelastography. Present and future perspectives in clinical practice. *Minerva Anestesiol.* 2003; 69: 501-515.
6. Reikvam H., Steien E., Hauge B. et al. Thromboelastography. *Transfusion and Apheresis Science* 2009; 40 (2): 119-123.

Поступила 15.08.2014