

3. Reese J. M. Exertional rhabdomyolysis: attrition through exercise, a case series and review of the literature / J. M. Reese, S. D. Fisher, D. P. Robbins // *J Spec Oper Med.* – 2012, Fall. – Vol. 12 (3). – P. 52–56.

4. Xavier B. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury / B. Xavier, P. Esteban, J. M. Grau // *N Engl J Med.* – 2009, July 2. – Vol. 361. – P. 62–72.

REFERENCES

1. Melli G., Chaudhry V., Cornblath D.R. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005, Nov; 84 (6): 377-385.

2. Mikkelsen T.S., Toft P. Prognostic value, kinetics and effect of CVVHDF on serum of the myoglobin and creatine kinase in critically ill patients with rhabdomyolysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005, Jul; 49 (6): 859-864.

3. Reese J.M., Fisher S.D., Robbins D.P. Exertional rhabdomyolysis: attrition through exercise, a case series and review of the literature. *J Spec Oper Med* 2012, Fall; 12 (3): 52-56.

4. Xavier B., Esteban P., and Grau J.M. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2009, July 2; 361: 62-72.

Submitted 23.01.2015

УДК 616.711-007.55-089

М. Н. Лебедева, Е. В. Терещенкова, А. М. Агеенко, А. А. Иванова

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ В ХИРУРГИИ СКОЛИОЗА

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я. Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

УДК 616.711-007.55-089

М. Н. Лебедева, Е. В. Терещенкова, А. М. Агеенко, А. А. Иванова

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ В ХИРУРГИИ СКОЛИОЗА

Актуальность. Корректирующие операции по поводу сколиоза занимают особое место в хирургии деформаций позвоночника. Имеются лишь единичные сообщения об особенностях системы гемостаза у больных сколиозом и отсутствуют надежные прогностические критерии ожидаемого объема интраоперационной кровопотери.

Цель исследования — оценка возможностей метода низкочастотной пьезотромбоэластографии для прогнозирования ожидаемой интраоперационной кровопотери в хирургии сколиоза.

Материалы и методы. Для исследования гемостатического потенциала у 29 больных идиопатическим сколиозом на предоперационном этапе применена технология низкочастотной пьезотромбоэластографии. Динамика исследуемого процесса определялась изменениями агрегатного состояния крови и регистрировалась в виде интегрированной кривой линии низкочастотной пьезотромбоэластограммы.

Результаты. Выявлено два типа состояния гемостатического потенциала, статистически значимо различающихся по объему интраоперационной кровопотери. У 26 больных с гипокоагуляционным типом интраоперационная кровопотеря составила 630 мл, у 3 больных с гиперкоагуляционным типом — 1500 мл.

Выводы. Метод низкочастотной пьезотромбоэластографии у больных сколиозом позволяет своевременно выявлять особо опасные по развитию интраоперационных кровотечений случаи.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз, хирургическая коррекция сколиоза, гемостаз, пьезотромбоэластография, кровопотеря.

UDC 616.711-007.55-089

M. N. Lebedeva, Ye. V. Tereshchenkova, A. M. Ageenko, A. A. Ivanova

FIRST EXPERIENCE OF LOW-FREQUENCY PIEZOELECTRIC THROMBOELASTOGRAPHY APPLICATION IN SCOLIOSIS SURGERY

Actuality. Corrective surgery for scoliosis have a special place in the surgery of spinal deformities. There are only a few reports about the features of the hemostatic system in patients with scoliosis and there are no reliable predictors of the expected volume of intraoperative blood loss.

The aim of the study was to evaluate opportunities of the method of low-frequency piezoelectric thromboelastography for predicting an expected intraoperative blood loss in scoliosis surgery.

Matherials and methods. Preoperative hemostatic potential was investigated in 29 patients with idiopathic scoliosis using technology of low-frequency piezoelectric thromboelastography. The dynamics of the process under investigation was determined by changes in the blood aggregation and recorded as an integral curve of the low-frequency piezoelectric thromboelastogram.

Results. Two types of the state of hemostatic potential were revealed which are significantly different in terms of intraoperative blood loss. Intraoperative blood loss in twenty six patients with hypocoagulable type of hemostatic potential was 630 ml, and in three patients with hypercoagulable type — 1500 ml.

Conclusions. Application of the method of low-frequency piezoelectric thromboelastography in patients with scoliosis allows to identify cases with particularly high risk of intraoperative bleeding development.

Key words: idiopathic scoliosis, surgical correction of scoliosis, hemostasis, piezoelectric thromboelastography, blood loss.

Введение

Корректирующие операции по поводу сколиоза занимают особое место в хирургии деформаций позвоночника. В настоящее время как в странах Европы и Америки, так и в ведущих вертебрологических клиниках России применяются хирургические технологии, которые сложны в техническом исполнении. Фактор неизбежной кровопотери является одной из постоянных составляющих в комплексе патологических воздействий в процессе выполнения подобных операций. При этом обращает на себя внимание тот факт, что объемы интраоперационной кровопотери значительно варьируют [5]. И если вопросы взаимосвязи основных провоцирующих факторов (хирургическая технология, длительность операции, параметры гемодинамики, повышение внутрибрюшного давления) с величиной интраоперационной кровопотери в литературе достаточно освещены [4], то об особенностях системы гемостаза у больных сколиозом встречаются лишь единичные сообщения и отсутст-

вуют надежные прогностические критерии ожидаемого объема интраоперационной кровопотери. В частности, известно, что у пациентов со сколиозом чаще наблюдаются: удлинение протромбинового и тромбинового времени, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение количества X фактора, изменение содержания протеинов С и S [2; 3]. Есть также сведения об особенностях состояния свертывающей системы крови и сосудисто-тромбоцитарного звена при наличии дисплазии соединительной ткани, признаки которой зачастую выявляются у больных с идиопатическим сколиозом. Таковыми являются: гиперкоагуляция, вторичный синдром Виллебранда, различные варианты тромбоцитопении, нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [1].

Оперативная и объективная оценка гемостатического потенциала цельной крови — интегративной составляющей полного цикла гемокоагуляции — с целью своевременной диагностики гемостазиологических расстройств у больных сколиозом является весьма актуальной задачей, особенно при современных диагностических возможностях, в частности, применения метода тромбоэластографии как диагностического теста, позволяющего в режиме реального времени оценить состояние целостной системы гемостаза [6; 7].

Цель исследования — определение возможностей метода низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) для прогнозирования ожидаемой интраоперационной кровопотери в хирургии идиопатического сколиоза.

Материалы и методы исследования

В исследовании гемостатического потенциала цельной крови на предоперационном этапе приняли участие 29 больных с идиопатическим сколиозом III–IV степени. Средний возраст больных составил $(16,9 \pm 6,2)$ года. Для определения референтных величин анализируемых показателей в исследовании также приняли участие 30 здоровых добровольцев соответствующей возрастной группы (контрольная группа).

Всем больным на предоперационном этапе проводилось стандартное исследование следующих показателей: протромбиновое время (ПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное протромбиновое время (АПТВ), содержание фибриногена, количество тромбоцитов.

Для оценки гемостатического потенциала крови — интегративной составляющей полного цикла гемокоагуляции — применен аппаратно-программный комплекс АРП-01М «Меднорд» (Российская Федерация, регистрационное свидетельство ФРС № 2010/09767), действующий на основе регистрации изменения сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы-резонатора, закрепленной на пьезоэлектрическом элементе и опущенной в кювету с кровью пациента [6]. При этом управление электромеханическим трактом осуществляется измерительной схемой аппарата, а все вычисления, вывод графиков и цифровых параметров исследования, а также управление работой комплекса выполняет персональный компьютер, который использует специализированную компьютерную программу «ИКС ГЕМО-3».

Кровь из кубитальной вены получали без наложения жгута (1 мл) в 3-компонентный силиконированный шприц ($V=2,5$ мл, SFM Hospital Products GmbH, Германия) для разовой кюветы из медицинского пластика ($V=0,45$ мл, «Меднорд», Российская Федерация) с немедленным (10–12 с) началом исследования.

Динамика исследуемого процесса определялась изменениями агрегатного состояния крови и регистрировалась в виде интегрированной кривой линии НПТЭГ, каждая точка которой определяется состоянием системы в определенный момент времени проводимого исследования. При этом регистрировались следующие показатели:

- A_0 — начальное значение амплитуды в момент времени t_0 , в относительных единицах (о. е.);
- t_1 — период реакции (время от начала исследования до достижения максимального снижения амплитуды НПТЭГ — A_1), в минутах;
- A_1 — максимальное снижение амплитуды за время « t_1 » (период реакции);
- t_2 — время достижения амплитуды A_2 НПТЭГ, в минутах;
- A_2 — увеличение амплитуды НПТЭГ на 100 о. е. ($A_2 - A_1$), в о. е.;
- t_3 — время свертывания крови (точка желирования), определяется автоматически при измерении t_g угла наклона кривой на 50 %, в минутах;
- A_3 — величина амплитуды НПТЭГ в точке желирования, в о. е.;
- A_4 — значение амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения точки желирования, в о. е.;
- t_5 — время достижения максимальной амплитуды НПТЭГ — A_5 (время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка), в минутах;
- A_6 — значение амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения максимальной амплитуды, в о. е.

Компьютерная программа автоматически выполняла расчеты следующих анализируемых параметров: начальный этап коагуляции — интенсивность контактной коагуляции (ИКК, о. е.); константа тромбиновой активности (КТА, о. е.); интенсивность коагуляционного драйва (ИКД, о. е.); интенсивность полимеризации сгустка (ИПС, о. е.); коэффициент суммарной противосвертывающей активности (КСПА, о. е.); интенсивность ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС, о. е.); максимальная амплитуда сгустка (МА, о. е.). Определение и расчет анализируемых показателей представлен на рис. 1.

Амплитуда, о. е.

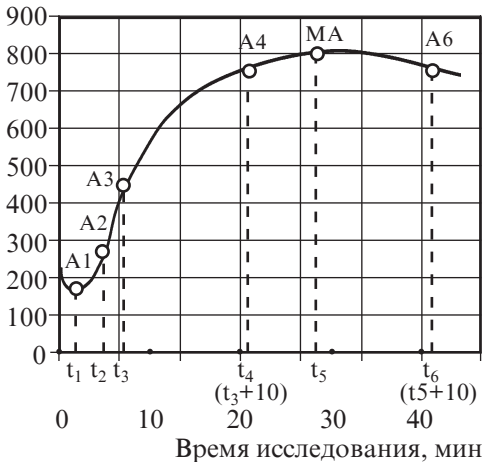


Рис. 1. Низкочастотная пьезотромбоэластография здорового добровольца

Полученные количественные данные были обработаны с помощью программ Microsoft Excel и SPSS 13.0. На первом этапе была проверена нормальность распределения количественных показателей с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Затем было проведено статистическое описание различных групп, включенных в исследование с использованием непараметрических методов. Оценивались 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 (где p — достигнутый уровень значимости).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ функционального состояния системы регуляции агрегатного состояния крови показал, что у обследуемых больных с идиопатическим сколиозом регистрируются два типа гемостатического потенциала, наблюдаемые в 90 и 10 % случаев соответственно.

В табл. 1 представлены анализируемые показатели НПТЭГ здоровых добровольцев и обследованных больных.

Установлено, что у 26 больных наблюдался гипокоагуляционный тип НПТЭГ. При этом при наличии хронометрической (t5) и структурной (МА) нормокоагуляции регистрировались значимые расстройства на протеолитическом этапе фибриногенеза (сдвиг точки желирования (t3) вправо до 11 мин против 7,6 мин в контрольной группе), а также на этапе латеральной сборки — снижение показателя интенсивности полимеризации сгустка до 10 о. е. против 16,75 о. е. у здоровых добровольцев.

Подобное состояние гемостатического потенциала крови — значимой гипокоагуляции наблюдалось нами ранее только при проведении антикоагулянтной терапии гепарином [7].

Характерными и статистически значимыми явились изменения начальных этапов фибриногенеза с тенденцией к угнетению активности фаз инициации и пропагации у больных сколиозом в сравнении с контрольной группой: ИКК — 14 о. е. против 27 о. е., КТА — 25 о. е. против 29,4 о. е., время от начала исследования до достижения максимального снижения амплитуды — 1,2 мин против 0,7 мин соответственно.

Вышеуказанное снижение коагуляционной активности гемостатического потенциала крови манифестировалось статистически значимым усилением противосвертывающей активности, которая оценивалась КСПА, возрастающим до 3,7 о. е. у больных сколиозом против 2,35 о. е. у здоровых добровольцев.

Таблица 1

**Показатели низкочастотной пьезотромбоэластографии
в зависимости от типа гемостатического потенциала крови**

Показатель	Фон, n=30	Гипокоагуляция, n=26	Гиперкоагуляция, n=3
A0, о. е.	187 [146; 212,5]	200	200
A1, о. е.	148 [109; 177]	140 [110; 160]	0
T1, мин	0,7 [0,3; 0,9]	1,2 [0,5; 2,8]**	0
ИКК, о. е.	27,25 [16; 36]	14 [11; 24]*	0
КТА, о. е.	29,4 [25; 38]	25 [22,2; 27]	80
T3, мин	7,6 [5,9; 9,2]	11 [9,4; 14,3]**	7,4
ИКД, о. е.	37,6 [32,5; 43,5]	33 [30; 39]*	50
ИПС, о. е.	16,75 [13,65; 19,65]	10 [8,1; 11,8]**	8,3
T5, мин	34 [27; 38]	32 [30; 37]	23
МА, о. е.	502,5 [466,5; 560,5]	550 [444; 590]*	422
КСПА, о. е.	2,35 [1,9; 2,8]	3,7 [2,9; 4]**	6,4
ИРЛС, о. е.	0,9 [0,1; 2,5]	1,5 [1; 2]	1,83

Примечание. * — уровень значимости $p < 0,001$; ** — уровень значимости $p < 0,05$.

Определенного внимания заслуживает состояние суммарной литической активности крови, оцениваемой показателем ИРЛС. Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений, тенденция к усилению литической активности цельной крови наблюдалась у всех обследованных больных. Подобная ИРЛС в большинстве случаев характерна при гиперкоагуляционном состоянии гемостатического потенциала крови, наличие же ее при гипокоагуляции требует, по нашему мнению, дополнительных исследований и объяснений.

Радикально отличные от вышеописанных изменения гемостатического потенциала наблюдались у трех больных. Несмотря на малое количество наблюдений, схожесть расстройств фибриногенеза позволила нам выделить их в отдельную группу — с гиперкоагуляционным типом гемостатического потенциала. В алгоритме оценки НПТЭГ гемостатический потенциал обследуемых характеризовался хронометрической гипер- (t_5 — 23 мин) и структурной гипокоагуляцией (МА — 422 о. е.).

Отсутствие на кривой НПТЭГ показателей, характеризующих агрегационную активность форменных элементов крови (А0, t_1 , ИКК) свидетельствует о внутрисосудистой активации процесса свертывания крови. Отмечается существенное повышение тромбиновой активности на этапе амплификации (КТА — 80 о. е. против 29,4 у здоровых добровольцев) и на этапе пропации (ИКД — 50 о. е. против 37,6 о. е.). Процесс сопровождается выраженной активацией противосвертывающей системы (КСПА — 6,4 о. е. против 2,35 у здоровых добровольцев) и усилением литической активности крови до 1,83 %, что свидетельствует о сохранении физиологичности реакции гемостатического потенциала (усиление тромботической активности — усиление противосвертывающей активности — суммарная литическая активность). Процесс латеральной сборки фибрина у этих больных еще более угнетается — до 8,3 о. е. против 16,75 у здоровых добровольцев и 10 о. е. у обследованных больных с гипокоагуляционным типом соответственно. На рис. 2 представлены кривые НПТЭГ, характерные для выявленных типов гемостатического потенциала крови.

Следует отметить, что ни у одного больного на этапе предоперационного обследования с использованием стандартных методов исследования системы гемостаза не наблюдались значимые нарушения в системе коагуляции. Однако в выделенных группах была выявлена статистически значимая разница в числе тромбоцитов: при гипокоагуляционном типе — $318 \cdot 10^9/\text{л}$, а при гиперкоагуляционном типе — $430 \cdot 10^9/\text{л}$.

Ретроспективная оценка величины кровопотери в выделенных группах выявила, что данный показатель в группе с гипокоагуляционным типом гемостатического потенциала находится в пределах от 475 до 650 мл, в среднем 630 мл, а в группе с гиперкоагуляционным типом гемостатического потенциала — от 850 до 2150 мл, в среднем 1500 мл ($p < 0,05$).

Выводы

1. Метод низкочастотной пьезотромбоэластографии является оперативным и объективным диагностическим тестом для оценки гемостатического потенциала цельной крови.

2. У больных с идиопатическим сколиозом данный метод позволил выявить два типа гемостатического потенциала цельной крови — гипокоагуляционный в 90 % случаев и гиперкоагуляционный в 10 % случаев при отсутствии каких-либо значимых изменений по данным общепринятых методов исследования гемостаза.

Амплитуда, отн. ед.

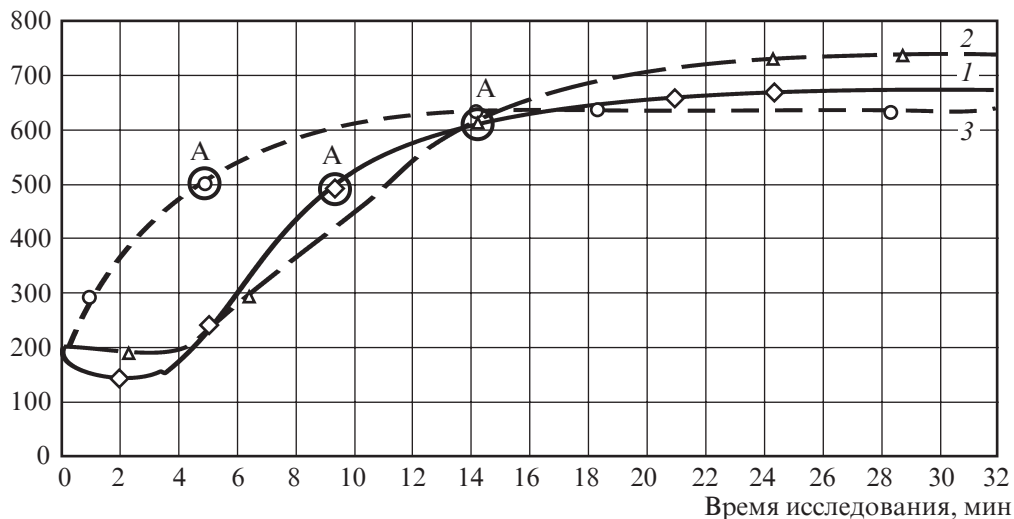


Рис. 2. Низкочастотная пьезотромбоэластография: 1 — здорового добровольца; 2 — гипокоагуляционный тип; 3 — гиперкоагуляционный тип; А — точка желирования

3. Регистрация гиперкоагуляционного типа гемостатического потенциала на предоперационном этапе у больных с идиопатическим сколиозом может служить прогностическим критерием возможной массивной интраоперационной кровопотери.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Ньюдиамед, 2001. — 296 с.
2. Калашникова Е. В. Зависимость величины кровопотери у больных диспластическим сколиозом от вида хирургической коррекции и нарушений системы гемостаза / Е. В. Калашникова, В. М. Екимов, В. А. Кривов // Проблемы хирургии позвоночника и спинного мозга : Всерос. науч.-практ. конф. Новосибирск, 1996 : тез. докл. — Новосибирск, 1996. — С. 83–84.
3. Калашникова Е. В. Нарушение системы гемостаза и генез кровоточивости у больных диспластическим сколиозом / Е. В. Калашникова, Г. А. Суханова // Гематология и трансфузиология. — 1993. — № 38 (9). — С. 15–19.
4. Ретроспективный анализ интраоперационной кровопотери в хирургии идиопатического сколиоза / М. Н. Лебедева, А. М. Агеенко, В. В. Новиков [и др.] // Хирургия позвоночника. — 2012. — № 2. — С. 70–78.
5. Михайловский М. В. Хирургия деформаций позвоночника / М. В. Михайловский, Н. Г. Фомичев. — Новосибирск, 2011. — 592 с.
6. Тютрин И. И. Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств : метод. руководство / И. И. Тютрин, В. В. Удуг, М. Н. Шписман. — Томск : Меднорд-Техника, 2013. — 67 с.
7. Тютрин И. И. Новая технология оценки фармакодинамики антиагрегантов / И. И. Тютрин, В. Ф. Клименкова, В. В. Удуг // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2014. — № 2. — С. 21–25.

REFERENCES

1. Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnostika i kontroliruyemaya terapiya narusheniy gemostaza* [Diagnosis and controlled therapy of hemostatic disorders]. 2nd rev. and ext. ed., Moscow, Nyudamed, 2001. 296 p.
2. Kalashnikova E.V., Ekimov V.M., Krivov V.A. The blood loss dependence on the type of surgical correction and hemostatic disorders in patients with dysplastic scoliosis. Problems of the Spine and Spinal Cord Surgery: Proceedings of All-Russian Scientific and Practical Conference. Novosibirsk, 1996, 83-84 p.
3. Kalashnikova E.V., Sukhanova G.A. Hemostasis system derangement and bleeding genesis in dysplastic scoliosis. *Gematologiya i Transfusiologiya* 1993; 38 (9): 15-19.
4. Lebedeva M.N., Ageenko A.M., Novikov V.V., et al. Retrospective analysis of intraoperative blood loss during surgery for idiopathic scoliosis. *Khirurgia pozvonochnika* 2012; (2): 70-78.
5. Mikhailovsky M.V., Fomichev N.G. *Khirurgia deformatsiy pozvonochnika* [Surgery of Spinal Deformities]. Novosibirsk, 2011. 592 p.
6. Tyutrin I.I., Udut V.V., Shpisman M.N. *Nizkochastotnaya pyezetrobuelastografiya v diagnostike gemostaziologicheskikh rasstroystv: metod. rukovodstvo* [Low-frequency piezoelectric thromboelastography in diagnosing hemostatic disorders (Guidelines)]. Tomsk, Mednord-Technics, 2013. 67 p.
7. Tyutrin I.I., Klimentova V., Udut V.V. A new technology for evaluating pharmacodynamics of antiaggregants. *Ekspertimetal'naiia i klinicheskaiia farmakologiia* 2014; (2): 21-25.

Поступила 18.12.2014

УДК 615.47:616-072.7+615.2.03

І. І. Тютрін, В. В. Удут¹, М. А. Соловійов¹, О. О. Тарабрін²

НОВА ТЕХНОЛОГІЯ ОЦІНКИ ФАРМАКОДИНАМІКИ (ДІЇ) ОРАЛЬНИХ АНТИКОАГУЛЯНТІВ

ДБОЗ ВПО Сибірський державний медичний університет,
Томськ, Російська Федерація,

¹ ФДБЗ «НДІФРМ ім. Є. Д. Гольдберга» СВ РАМН, Томськ, Російська Федерація,

² Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.47:616-072.7+615.2.03

И. И. Тютрин, В. В. Удут, М. А. Соловьев, О. А. Тарабрин

НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОЦЕНКИ ФАРМАКОДИНАМИКИ (ДЕЙ- СТВИЯ) ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Актуальность. В настоящее время пристальное внимание уделяется таргетным пероральным антикоагулянтам, прямому ингибитору тромбина (фактора IIa) — дабигатрана этексилату и ингибитору фактора Ха — ривароксабану, а также методам контроля их влияния на систему гемостаза.

Целью настоящей работы явилась разработка алгоритма оценки антикоагулянтного действия дабигатрана этексилата и ривароксабана, основанного на оценке гемостатического потенциала «глобальным» тестом — низкочастотной пьезоэлектрической тромбозластографией, обеспечивающим оперативность, доступность, информативность, надежность исследования.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 20 здоровых добровольцев и 20 больных посттромбофлебитическим синдромом. Функциональ-