

7. Omerbegović M. Short-term parameters of heart rate variability during balanced anaesthesia with administration of two different inhalation anaesthetics. *Med Arch*, 2014, vol. 68, suppl. 4, pp. 268-271.

8. Padley J., Ben-Menachem E. Low pre-operative heart rate variability and complexity are associated with hypotension after anesthesia induction in major abdominal surgery. *J Clin Monit Comput.*, 2018, vol. 32, suppl. 2, pp. 245-252

9. Reimer P., Máca J., Szturz P., Jor O., Kula R., Ševčík P., Burda M., Adamus M. Role of heart-rate variability in preoperative assessment of physiological reserves in patients undergoing major abdominal surgery. *Ther Clin Risk Manag.*, 2017, vol. 13, pp. 1223-1231.

10. Sakata K, Yoshimura N., Tanabe K., Kito K., Nagase K., Iida H. Prediction of hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean section by altered heart rate variability induced by postural change. *Int J Obstet Anesth.*, 2017, vol. 29, pp. 34-38.

11. Tsugayasu R., Handa T., Kaneko Y., Ichinohe T. Midazolam more effectively suppresses sympathetic activations and reduces stress feelings during mental arithmetic task than propofol. *J Oral Maxillofac Surg*, 2010, vol. 68, suppl. 3, pp. 590-596.

12. Smith A., Owen H., Reynolds K. Can short-term heart rate variability be used to monitor fentanyl-midazolam induced changes in ANS preceding respiratory depression? *J Clin Monit Comput.*, 2015, vol. 29, suppl. 3, pp. 393-405.

13. Dogan Y., Eren G., Tulubas E., Oduncu V., Sahin A., Ciftci S. The effect of sedation during transoesophageal echocardiography on heart rate variability: a comparison of hypnotic sedation with medical sedation. *Kardiol Pol.*, 2016, vol. 74, suppl. 6, pp. 591-597.

14. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 1996, vol. 93, suppl. 5, pp. 1043-1065.

Submitted 10.09.2018

Reviewer prof. Yu. I. Karpenko, date of review 10.09.2018

УДК 616-005.1-08-039.74-072

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.3

**О. О. Тарабрін, І. І. Тютрін, П. О. Тарабрін,
Д. С. Володичев, Р. Є. Сухонос, О. С. Сулов,
І. В. Твердовський, І. М. Кузьмич, І. Л. Басенко**

ТЕХНОЛОГІЯ НИЗЬКОЧАСТОТНОЇ П'ЄЗОТРОМБООЕЛАСТОГРАФІЇ У МОНІТОРИНГУ ПРОТИТРОМБОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-005.1-08-039.74-072

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.3

О. А. Тарабрин, И. И. Тютрин, П. О. Тарабрин, Д. С. Володичев, Р. Е. Сухонос, А. С. Сулов, И. В. Твердовский, И. Н. Кузьмич, И. Л. Басенко

ТЕХНОЛОГИЯ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБООЕЛАСТОГРАФИИ В МОНИТОРИНГЕ ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Представлена информация о новой технологии оценки гемостатического потенциала цельной крови в процессе коагуляции — низкочастотной пьезотромбозластографии, позволяющей проводить интегративную оценку его ха-

© О. О. Тарабрін, І. І. Тютрін, П. О. Тарабрін та ін., 2018

рактистик. На примере оценки эффектов антиагрегантов (ингибитора ЦОГ-1 — ацетилсалициловой кислоты, блокатора АДФ-рецепторов тромбоцитов — клопидогрела) и антикоагулянтов (нефракционированного гепарина — гепарината натрия, низкомолекулярного гепарина — эноксапарина) продемонстрированы возможности оперативной и персонифицированной оценки их фармакодинамики. Получены новые данные о специфических и плеiotропных эффектах противотромботических лекарственных средств. Специфическим эффектом гемостатического потенциала в ответ на прием антиагрегантов является снижение агрегационной активности форменных элементов крови, проявляющееся повышением суспензионной стабильности крови и снижением интенсивности контактной коагуляции. Плеiotропные эффекты антиагрегантных препаратов проявляются тенденцией к изменению гемостатического потенциала в сторону структурной и хронометрической гипокоагуляции. По результатам оценки фармакодинамики антикоагулянтов выявлено время их максимального действия на гемостатический потенциал, а также длительность антикоагулянтного эффекта. Специфическим ответом гемостатического потенциала после введения антикоагулянтов является развитие структурной и хронометрической гипокоагуляции, реализующейся за счет снижения протеолитического этапа фибриногенеза и активности процессов латеральной сборки фибрина.

Ключевые слова: низкочастотная пьезотромбоэластография, гемостатический потенциал, противотромботическая терапия, персонификация.

UDC 616-005.1-08-039.74-072

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.3

O. O. Tarabrin, I. I. Tyutrin, P. O. Tarabrin, D. S. Volodychev, R. Ye. Sukhonos, O. S. Suslov, I. V. Tverdovsky, I. M. Kuzmich, I. L. Basenko

TECHNOLOGY OF LOW-FREQUENCY PIEZOTROMBOELASTOGRAPHY IN ANTITROMBOTIC TREATMENT MONITORING

The article presents information about new technology for whole blood haemostatic potential evaluation in haemocoagulation process — low-frequency piezotromboelastography, that allows to perform integrative evaluation of its characteristics. According to data, which was received for antiplatelet (COX-1 inhibitor — acetylsalicylic acid, platelets ADP-receptors blocker — clopidogrel) and anticoagulant (unfractionated heparin — heparinate, LMWH — enoxaparine) agents, affordances for perioperative and personalized evaluation of their pharmacodynamic were shown. New data about specific and pleiotropic effects of antitrombotic drugs was received. Specific response of haemostatic potential to intake of antiplatelet agents is decrease hemocytes aggregation activity, that representing as increase in blood suspense stability and decrease of contact coagulation intensity. Pleiotropic effect of antiplatelet treatment is represented as tendency of haemostatic potential shift to structural and chronometric hypocoagulation. As results of anticoagulant drugs pharmacodynamic evaluation, their maximal duration of action on haemostatic potential was revealed as well as the duration of anticoagulant effect. Specific response of haemostatic potential to intake of anticoagulant agents is a development of structural and chronometric hypocoagulation, which occur due to decrease of proteolytic stage of fibrinogenesis and inhibition processes of lateral assembly of fibrin activity.

Key words: low-frequency piezotromboelastography, haemostatic potential, antitrombotic therapy, personalization.

Загальноприйняті методи дослідження гемостазу, на підставі яких призначається та коригується протитромботична терапія, як і раніше виконують свою функцію, однак їхній результат, специфічний щодо окремих ланок гемостазу, не дає ці-

лісної характеристики системи регуляції агрегатного стану цільної крові (РАСК). У рамках нового тренду “Pointofcaretest” усе більше уваги акцентовано на «глобальних» тестах оперативної/інтегративної оцінки плазмового та клітинного компонентів цільної крові, що беруть участь у реалізації фібриногенезу (від ініціації/ампліфікації до формування поперечно-зшитого фібрину (ПЗФ) і його можливого лізису).

Спроба оцінити гемостатичний потенціал (ГП) — інтегративну складову процесу гемокоагуляції, що забезпечує необхідну плинність крові та зупиняє її екстравазацію при порушенні проникності й uszkodженні судинної стінки, була проведена у 80-х рр. минулого століття з використанням «глобального» тесту тромбоеластографії (ТЕГ). Однак інформативність ТЕГ виявилася високою лише у відношенні останніх етапів фібриногенезу — латерального збирання фібрину, утворення ПЗФ, стабілізації згустка та його лізису.

Нова технологія — низькочастотна п'єзотромбоеластографія (НПТЕГ) може позиціонуватися як метод вибору при оцінці всіх етапів фібриногенезу. Це стандартизований тест з єдиною чутливістю шкали всіх приладів, оціненою фірмою-виробником за в'язкістю Н20 (const) і гліцерину 95 % (const) при температурі 37 °С. Технологія дозволяє графічно відображати зміну в часі в'язкісних характеристик зразка цільної крові, що визначаються інтенсивністю напрацювання фібрину і процесом його полімеризації — біохімічними перетвореннями фібриногену — фінального продукту процесу згортання.

Основа методу НПТЕГ — аналіз змін в'язко-пружних властивостей досліджуваного зразка крові, що відбуваються в процесі гемокоагуляції — перехід крові від рідкого стану в твердоеластичний. Динаміка досліджуваного процесу визначається змінами агрегатного стану зразка, що вивчається, і реєструється у вигляді інтегрованої кривої, кожна точка якої (А) визначається станом системи в певний момент (Д).

Зміни опору досліджуваного зразка реєструються голкою-резонатором, яка закріплена на п'єзоелектричному датчику (ПЕД) — головному вимірювальному елементі комплексу, що виконує дві функції: перетворення вхідної напруги низькочастотного гармонійного сигналу в механічні коливання, які передаються на голку-резонатор, та перетворення механічних коливань у напругу вихідного сигналу, який, проходячи через операційний підсилювач, передається на персональний комп'ютер (ПК), де автоматично обробляється з використанням інформаційно-комп'ютерної системи «ІКС гемо-3».

Метою роботи була демонстрація можливості моніторингу ПТ цільної крові для персоналізованої оцінки ефективності засобів протитромботичної терапії.

Матеріали та методи дослідження

Визначення параметрів кінетики генерації фібрину і виведення їх на дисплей ПК проводяться в режимі реального часу. Зміни агрегатного стану крові, що виникають у результаті трансформації в'язко-пружної рідини (пре-гелю) у в'язко-пружне тіло (пост-гель), реєструються у вигляді інтегрованої кривої, виведеної на дисплей ПК (рис. 1).

До показників НПТЕГ належать: А0 — початкове значення амплітуди в момент часу t_0 ; t_1 — період реакції (час у хвилинах від початку дослідження до досягнення мінімальної амплітуди НПТЕГ — А1); А1 — максимальне зниження амплітуди за час t_1 (період реакції); t_2 — час досягнення амплітуди А2 НПТЕГ, хв; А2 — збільшення амплітуди НПТЕГ на 100 відн. од.; t_3 — час згортання крові (ЧЗК) — точка

Амплітуда, відн. од.

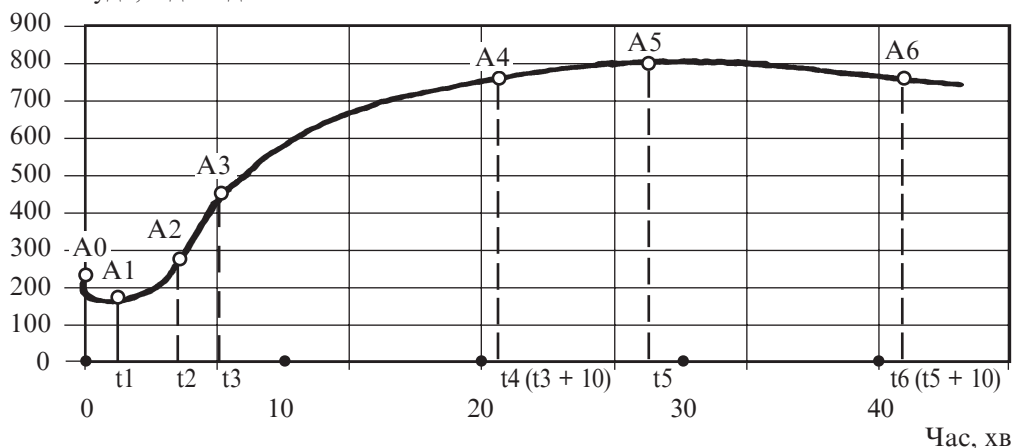


Рис. 1. Реєстровані та розрахункові параметри, які використовуються в НПТЕГ:

ІКК — інтенсивність контактної коагуляції: $ІКК = (A_1 - A_0)/t_1$;

КТА — константа тромбінової активності: $КТА = 100/(t_2 - t_1)$;

ІКД — інтенсивність коагуляційного драйву: $ІКД = (A_3 - A_0)/t_3$;

ІПЗ — інтенсивність полімеризації згустка: $ІПЗ = (A_4 - A_3)/t_4(const)$;

ІТЗ — інтенсивність тотального згортання: $ІТЗ = MA/t_6$;

ІРЛЗ — інтенсивність ретракції та лізису згустка: $ІРЛЗ = (A_5 - A_6) \cdot 100/A_5$;

КСПА — коефіцієнт сумарної протизгортальної активності: $КСПА = ІКД/ІПЗ$

желювання (ТЖ), хв, визначається автоматично при зміні тангенса кута нахилу кривої на 60 % щодо осі абсцис; A3 — величина амплітуди НПТЕГ у ТЖ, відн. од.; A4 — значення амплітуди НПТЕГ через 10 хв після досягнення ТЖ, відн. од.; A5 — максимальна амплітуда НПТЕГ, час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустка; t5 — час досягнення максимальної амплітуди НПТЕГ (A5); A6 — значення амплітуди НПТЕГ через 10 хв після досягнення максимальної амплітуди, відн. од.

Розрахункові показники НПТЕГ: ІКК — інтенсивність контактної коагуляції. Визначається як частка від ділення різниці амплітуд (A1 – A0) на період реакції t1. Даний показник відображає переважно агрегаційну активність формених елементів крові, I і II фаз коагуляції або її суспензійну стабільність (ССК); ІКД — інтенсивність коагуляційного драйву — визначається як частка від ділення різниці амплітуд (A3 – A1) на час згортання крові t3. Даний показник характеризує переважно протеолітичний етап III фази гемокоагуляції. А частина кривої НПТЕГ поблизу ТЖ (зміна tg кута кривої на ~ 60 %) відображає початок процесу полімеризації, який у ТЖ (ЧЗК) приводить до утворення фібринового гелю — основного структурного каркаса гемостатичного згустка; КТА — константа тромбінової активності — визначається як частка від ділення амплітуди НПТЕГ: $A_2 = (100 const)$ на час $(t_2 - t_1)$.

Використання при аналізі НПТЕГ даного показника зумовлено необхідністю визначення універсального критерію оцінки інтенсивності протеолітичного етапу фібриноутворення; ІПЗ — інтенсивність полімеризації згустка — визначається як частка від ділення різниці амплітуд НПТЕГ (A4 – A3) на постійну часову, що дорів-

нює 10 хв. Даний показник в основному характеризує полімеризаційний етап ІІІ фази гемокоагуляції.

У зв'язку з тим, що процес зміни в'язко-пружних властивостей згустка при полімеризації фібрину й утворенні поперечних міжмолекулярних (ковалентних) зв'язків досить тривалий, а момент переходу в стабілізаційний етап є досить умовним, для уніфікації аналізу НПТЕГ застосуємо постійний часовий інтервал, що дорівнює 10 хв від моменту реєстрації ТЖ (ЧЗК). Це дозволяє оцінювати та порівнювати початковий етап полімеризації згустка — формування в'язко-пружного гелю (пост-гелю); максимальна амплітуда (МА) кривої характеризує максимальну щільність згустка і визначається як різниця величин ($A_5 - A_1$), відн. од., — показник, що відображає активність тромбоцитів і кількісну/якісну характеристику ПЗФ; ІТЗ визначається як частка від ділення МА на момент часу t_5 — показник, що дозволяє оцінити інтенсивність усіх етапів фібриногенезу від ініціації до формування ПЗФ; ІРЛЗ визначається у відсотках, на які зменшується амплітуда реєстрованої кривої протягом 10 хв після досягнення МА: $(A_5 - A_6) : A_5 \cdot 100\%$. Цей показник в інтегративі характеризує сукупність дії плазміну, лейкоцитарних протеаз (гранулоцитарної еластази, катепсину G, моноцитарного катепсину D, комплементу), еритроцитарних кіназ, що знаходяться в даному об'ємі крові (0,5 мл); КСПА, відн. од., визначається як частка від ділення ІКД на ІПЗ.

Ця активність крові є ключовою ланкою регуляції процесу згортання і зумовлена функціонуванням кількох груп інгібіторів: дезагрегантів (N02; PGI₂, ц-АМФ/цГМФ), специфічних (серпіни) і неспецифічних інгібіторів серинових протеаз (α₂-макрोगлобулін), інгібіторів активних комплексів факторів згортання (TFPI), інгібіторів коферментів (протейні С і S, тромбомодулін) і продуктів деградації фібрину. Даний показник запропонований у зв'язку з тим, що пікові значення функціонування протизгортальної системи виявляються переважно у І і ІІ фазах згортання, а також на етапі протеолізу ІІІ фази до початку процесу активної полімеризації згустка (ТЖ).

Аналіз НПТЕГ при гіпо- та гіперкоагуляційному зрушенні стану системи РАСК ґрунтується на порівнянні НПТЕГ, що реєструється, з референтними показниками нормокоагуляційного стану (рис. 2). В оцінці ефектів лікарських засобів (ЛЗ) протитромботичної спрямованості зіставляються результати вихідних графіків НПТЕГ і графіків НПТЕГ після прийому досліджуваного ЛЗ.

Дослідження проведено за участі здорових добровольців відповідно до вимог Гельсінської декларації. У дослідженні взяли участь 36 здорових добровольців (17 жінок, 19 чоловіків у віці від 20 до 35 років). Після підписання інформованої згоди з метою стандартизації преаналітичного етапу проводили взяття венозної крові трикомпонентним силіконованим шприцем в об'ємі 1 мл без накладання джгута. Інтервал між взяттям крові та переміщенням її в разову кювету не перевищував 20 с. Пластикові кювети, що знаходяться в термостаті АРП-0.1м, заповнювалися до вимірювальної риски (~ 0,45 мл), після чого починалося дослідження.

Для демонстрації можливості моніторингу ефективності протитромботичної терапії методом НПТЕГ було проведено дослідження з використанням антиагрегантів (інгібітор ЦОГ-1 тромбоцитів — ацетилсаліцилова кислота (АСК) + гідроксид магнію і блокатор АДФ-рецепторів — клопідогрель) й антикоагулянтів (представники сімейства гепаринів: гепаринат натрію — нефракціонований гепарин і беміпарин — низькомолекулярний гепарин). Для інгібування ЦОГ-1 тромбоцитів застосовували Кардіомагніл перорально дозою 75 мг по АСК (10 добровольців) і в дозуванні 150 мг по АСК (1 доброволець). Для інгібування АДФ-рецепторів тром-

Амплітуда сигналу, відн. од.

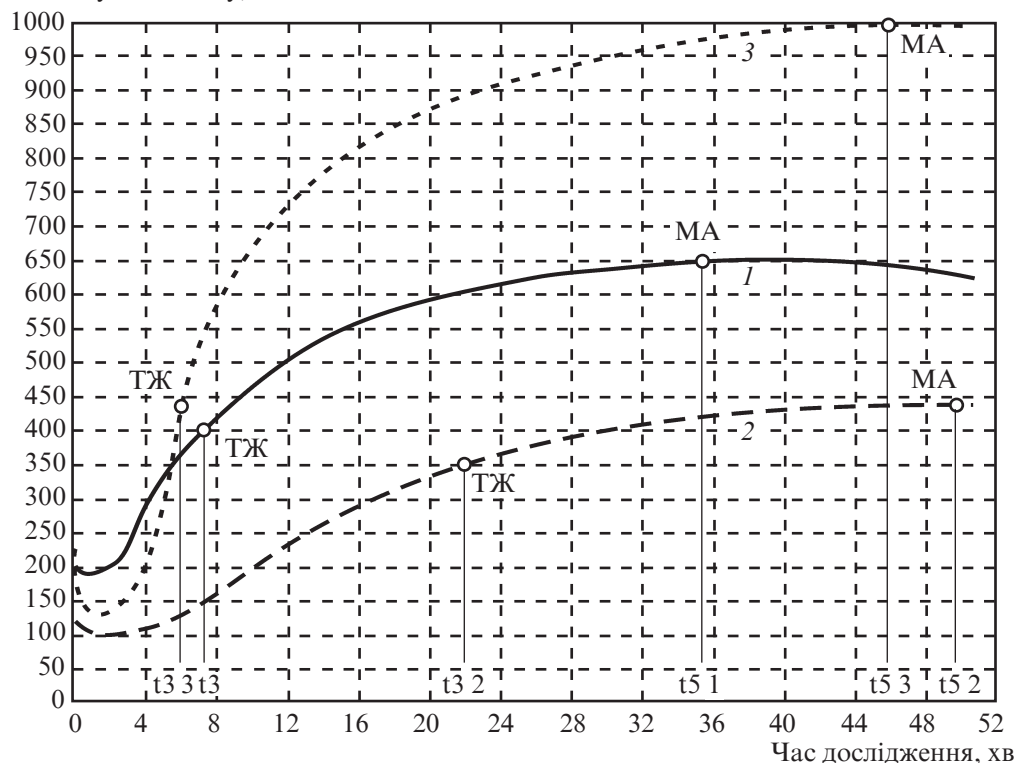


Рис. 2. НПТЕГ при нормо- (1), гіпо- (2) та гіперкоагуляційному (3) стані

боцитів застосовували клопідогрель перорально в дозуванні 150 мг (11 добровольців). До групи із застосуванням гепаринату натрію в дозуванні 5000 МО підшкірно увійшли 11 добровольців, до групи із застосуванням беміпарину в дозуванні 40 мг підшкірно — 11 добровольців.

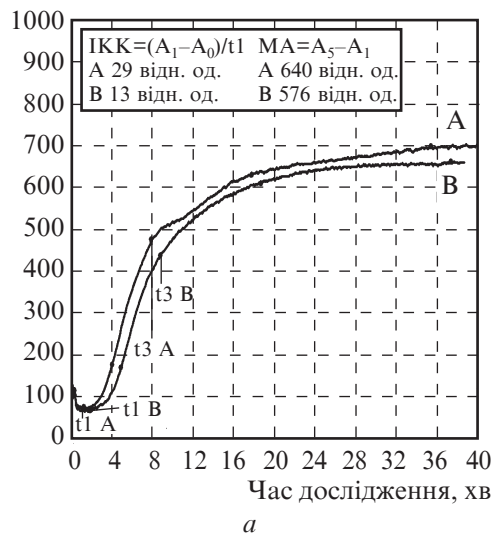
З урахуванням того, що дослідження має демонстраційний характер, статистичну обробку представленої інформації не проводили.

Результати дослідження та їх обговорення

Для демонстрації ефекту антиагреганта на рис. 3 представлені вихідна НПТЕГ і НПТЕГ, зареєстрована через 2 год після прийому 150 мг АСК. Одноразовий прийом АСК викликає виражені зміни в параметрах початкового етапу кривої НПТЕГ, які характеризуються підвищенням згортальної системи крові (ЗСК); для наочності див. масштабовану в програмі «ІКС гемо-3» початкову частину НПТЕГ, рис. 3, б: збільшення t_1 з 0,85 до 1,9 хв і зниження ІКК з 29 до 13 відн. од.), що демонструє специфічний ефект використовованого ЛЗ. При цьому реєструється тренд ГП до структурної та хронометричної гіпокоагуляції (приріст ЧЗК з 7,5 до 8,4 хв; зниження А3, А4 і МА з 476 до 445, з 640 до 602 і з 640 до 576 відн. од. відповідно).

На рис. 4 наведені дані, отримані у 10 здорових добровольців через 2 год від моменту прийому 75 мг Кардіомагнілу (АСК + гідроксид магнію) перорально. Пред-

Амплітуда сигналу,
відн. од.



Амплітуда сигналу,
відн. од.

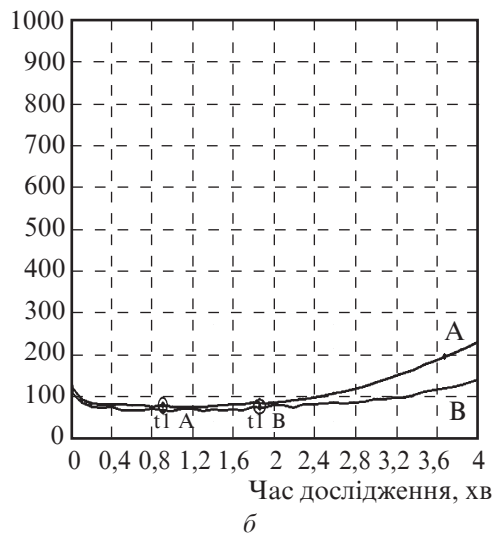
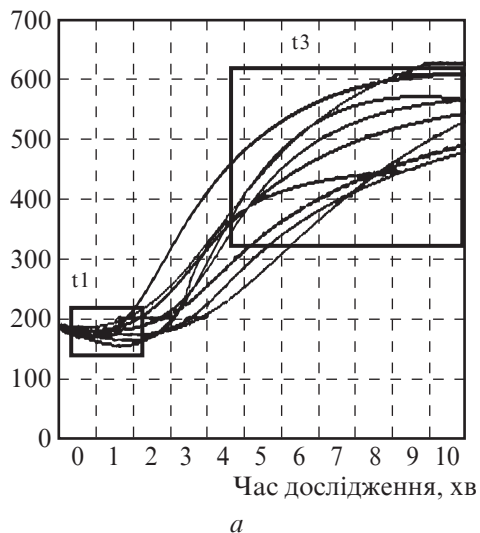


Рис. 3. НПТЕГ цільної крові здорового добровольця до (А) і через 2 год (В) після одноразового прийому 150 мг Кардіомагнілу (АСК + гідроксид магнію) перорально (а); масштабовані НПТЕГ крові здорового добровольця до (А) і через 2 год (В) після прийому 150 мг Кардіомагнілу (б)

Амплітуда сигналу,
відн. од.



Амплітуда сигналу,
відн. од.

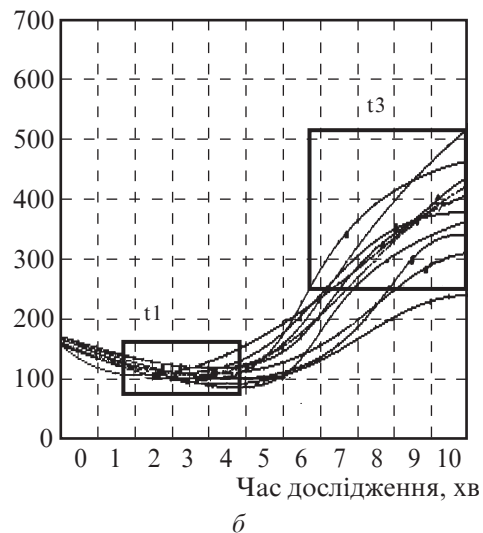


Рис. 4. Масштабовані в програмі «ІКС гемо-3» початкові ділянки НПТЕГ (0–10 хв) 10 здорових добровольців до (а) і через 2 год (б) після перорального прийому 75 мг Кардіомагнілу (АСК + гідроксид магнію)

Амплітуда сигналу,
відн. од.

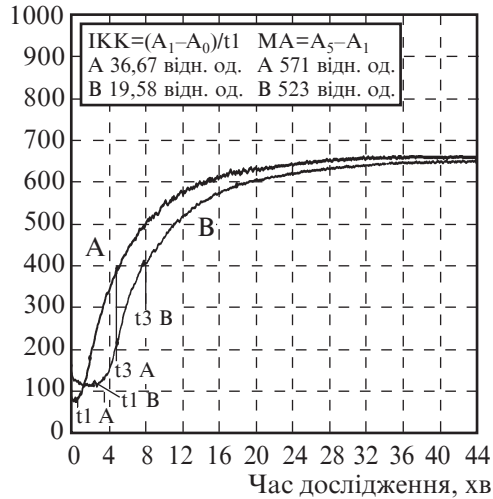


Рис. 5. НПТЕГ крові умовно-здорового добровольця до (А) і через 12 год після (В) одноразового прийому 150 мг клопідогрелю перорально

зовий прийом антиагреганта, як і при використанні Кардіомагнілу в 2 дозах, з'явилися виражені зміни в характеристиках початкового етапу НПТЕГ. Однак, як видно з представлених графіків, прийом клопідогрелю супроводжується змінами ГП на всіх етапах фібриногенезу. У зв'язку з реєстрацією специфічного ефекту ЛЗ відмічається підвищення ЗСК (приріст з 0,6 до 2,4 хв) і зниження ІКК з 36 до 19 відн. од., що демонструють зменшення агрегаційної активності формених елементів крові (ФЕК), і тромбоцитів зокрема.

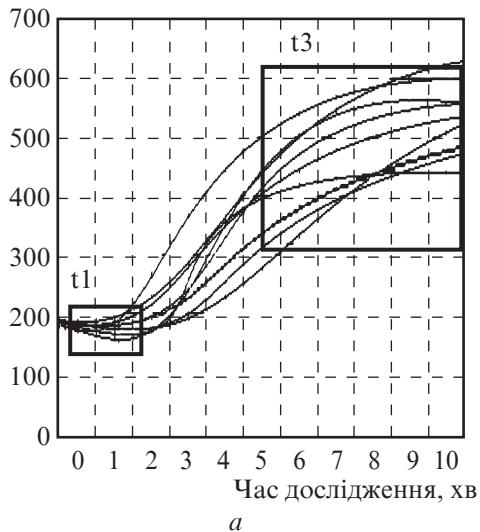
Також формується виражена гіпокоагуляція, що характеризується ослабленням інтенсивності протеолітичного етапу фібриногенезу (зниження КТА з 67 до 38 відн. од. та ІКД з 62 до 36 відн. од.), зумовлює зрушення ТЖ «вправо» (збільшення t₃ з 5 до 8 хв). Також відмічається зниження активності процесу латерального збирання фібрину (зниження ІПЗ з 21 до 18 відн. од.), яка уповільнює стабілізацію ПЗФ.

На рис. 6 представлені зміни, що відбуваються на початкових етапах гемокоагуляції у 10 здорових добровольців (а — вихідні дані; б — через 12 год після перорального прийому 150 мг клопідогрелю — навантажувальна доза). Як і у відповідь на прийом АСК, прийом клопідогрелю викликає приріст t₁ з діапазону 0,25–1,20 хв від початку (ліва частина рис. 6) до діапазону 1,5–4,0 хв (права частина рис. 6). У відповідь на навантажувальну дозу клопідогрелю спостерігаються значно більші зміни часу згортання крові (t₃). Так, якщо вихідні значення t₃ визначаються в діапазоні від 5,0 до 8,0 хв у 8 добровольців (ліва частина рис. 6), то після прийому лікарського засобу t₃ починає визначатися лише з 6,75 хв та по досягненні 10,0 хв (штучне обмеження демонстраційного графіка) реєструється лише у 2 волонтерів (права частина рис. 6).

ставлені графіки НПТЕГ наочно демонструють приріст значень t₁ від діапазону 0,40–1,25 хв (рис. 4, а) до діапазону 1,75–3,80 хв (рис. 4, б), що характеризує збільшення суспензійної стабільності цільної крові у відповідь на прийом ЛЗ. Підтвердженням впливу АСК на коагуляційну активність є зареєстровані зміни ЧЗК (t₃), діапазон визначення якого початково у 8 волонтерів представлений 4,79–6,5 хв (рис. 4, а). Одноразовий прийом АСК призводить до збільшення t₃ до діапазону від 6,7 хв, і до 10-ї хвилини цей показник визначається в аналізованій пробі лише у 4 волонтерів. При цьому простежується пряма залежність вираженості приросту t₃ від збільшення t₁ у відповідь на прийом антиагреганта. Початково ця залежність для даної вибірки не виявлена.

На рис. 5 представлені графіки НПТЕГ початково і через 12 год після прийому здоровим добровольцем усередину 150 мг клопідогрелю. Відповіддю на ра-

Амплітуда сигналу,
відн. од.



Амплітуда сигналу,
відн. од.

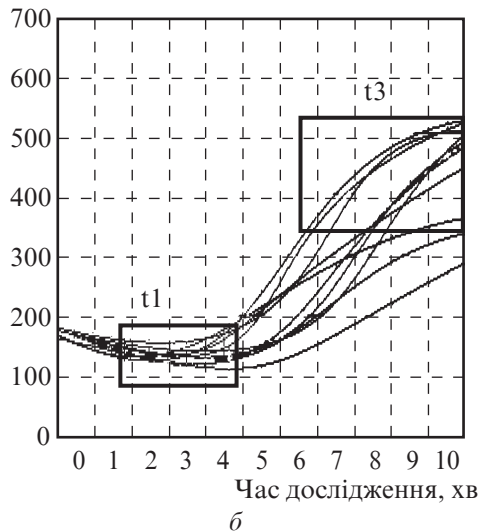


Рис. 6. Масштабовані в програмі «ІКС гемо-3» початкові ділянки НПТЕГ (0–10 хв) 10 здорових добровольців до (а) та через 12 год (б) після перорального прийому 150 мг клопідогрелю

Враховуючи, що пряма дія АСК і клопідогрелю перешкоджає агрегації тромбоцитів, а також, як наслідок цього, пригніченню вивільнення речовин, що стимулюють процес гемокоагуляції та продукування тромбіну, то найвираженіший ефект їхньої дії очікується на початкових етапах згортання крові. Методом НПТЕГ було виявлено, що найбільш інформативними показниками оцінки їхньої дії є такі характеристики, як суспензійна стабільність цільної крові (t_1) та інтенсивність контактної коагуляції ФЕК (ІКК). Блокуючи агрегаційну активність тромбоцитів, дані препарати впливають і на етап пропagaції фібриногенезу, в основному за рахунок відсутності поверхні, необхідної для повноцінної взаємодії активованих факторів згортання між собою. Таким чином, за рахунок впливу на тромбоцитарну ланку гемостазу відбувається зниження інтенсивності тромбіну — основного ензиму гемокоагуляції, що відображається на кривій НПТЕГ структурною та хронометричною гіпокоагуляцією, яка спостерігається після одноразового прийому антиагрегантів.

Другий етап дослідження включав демонстрацію моніторингу дії антикоагулянтних препаратів. На рис. 7 наведені графіки НПТЕГ як приклад зміни характеристик гемостатичного потенціалу здорового добровольця після підшкірного введення гепаринату натрію дозою 5000 ОД. Максимальний антикоагулянтний ефект препарату реєструється на 10-й хвилині (зниження КТА з 54,9 до 10,3 відн. од.). При цьому відмічається підвищення ЗСК (приріст t_1 з 1,25 до 1,8 хв). Також не реєструється t_3 протягом періоду дослідження, представленого на графіку (18 хв). Антикоагулянтний ефект, знижуючись, зберігається до 180-ї хвилини. На 240-й хвилині вже реєструється хронометрична гіперкоагуляція (зниження t_2 до 2,4 хв від вихідної 2,8 хв, зниження t_3 до 3,2 хв від вихідної 4,6 хв), структурно досягаючи вихід-

Амплітуда сигналу,
відн. од.

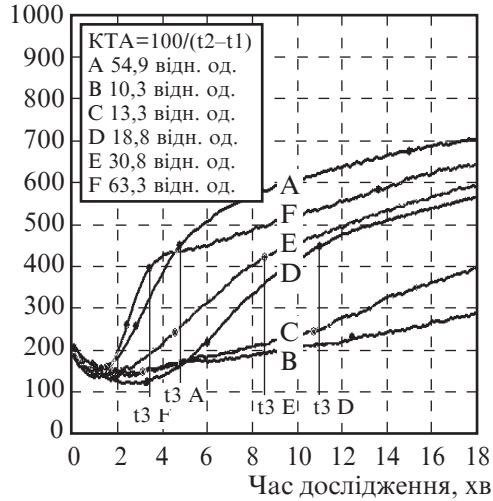
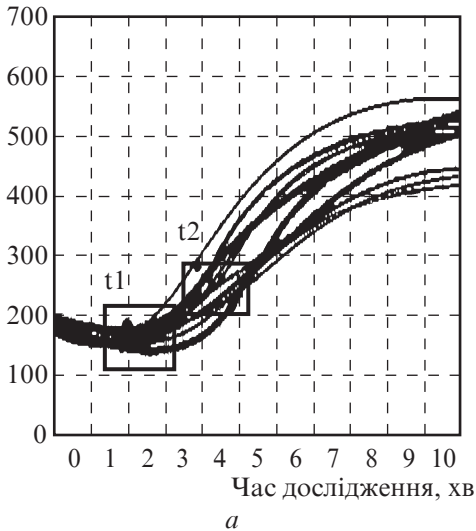


Рис. 7. Масштабовані в програмі «ІКС гемо-3» початкові ділянки НПТЕГ крові здорового добровольця: після введення 5000 МО гепаринату натрію підшкірно: А — вихідна; В — через 10 хв; С — через 30 хв; D — через 120 хв; Е — через 180 хв; F — через 240 хв

Амплітуда сигналу,
відн. од.



ного рівня (ІКД 70 відн. од. при початковому значенні в 63,8 відн. од.). Активність процесу латерального збирання фібрину залишається дещо зниженою (ІПС 18,8 відн. од., при початковому значенні 21,2 відн. од.). На цьому тлі має місце компенсаторне посилення протизгортальної активності крові (КСПА 3,7 відн. од. при початковому значенні 3,0 відн. од.).

Дослідження, виконане за участі 10 здорових добровольців (рис. 8), демонструє реакцію ГП на максимумі дії ЛЗ. При цьому оцінка інтенсивності протеолітичного етапу фібриногенезу проводиться порівнянням t_1 , t_2 і КТА — універсального критерію даного етапу гемокоагуляції. При цьому, як видно з порівняння вихідних даних (рис. 8, *a*) з результатами, отриманими при введенні гепаринату натрію (рис. 8, *б*), при мінімальних девіаціях t_1 найбільш виражених змін зазнає t_2 . Спостерігається приріст останнього від діапазону з 3,8–4,9 хв до діапазону 8,0–10,0 хв, що ха-

Амплітуда сигналу,
відн. од.

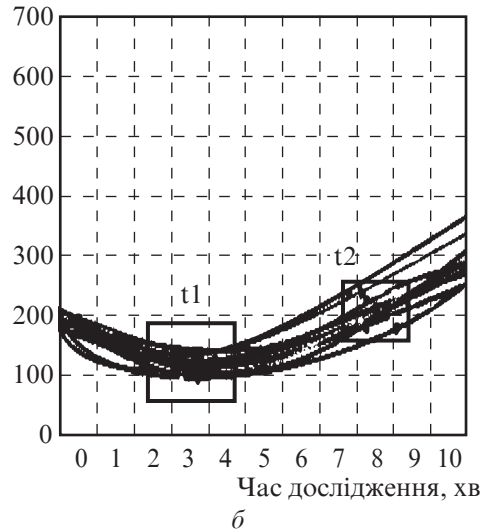


Рис. 8. Масштабовані програмою «ІКС гемо-3» ділянки НПТЕГ (0–11,5 хв), записані у 10 здорових добровольців до (*a*) і через 10 хв (*б*) після підшкірного введення 5000 МО гепаринату натрію

рактизує кратне зниження тромбінової активності, отже, протеолітичного етапу фібриногенезу.

У відповідь на введення 2500 МО цибору (беміпарину) підшкірно (рис. 9) зміна ГП характеризується розвитком структурної (зниження МА) та хронометричної (збільшення t_3) гіпокоагуляції. Максимальний антикоагулянтний ефект спостерігається в проміжку між 3-ю і 6-ю годиною після введення препарату (зниження КТА з 66,6 до 25,31 і до 12,98 відн. од. відповідно). Також за цей період реєструється максимальне зниження активності протеолітичного етапу фібриногенезу (зниження вихідного рівня ІКД від 55,17 до 16,14 відн. од. на 3-тю годину та 17,41 відн. од. на 6-ту годину відповідно), наслідком якого є збільшення ЧЗК (збільшення t_3 з 6 до 17 хв на 6-ту годину дослідження). Антикоагулянтна дія препарату прогресивно знижується, до 24-ї години спостереження ГП практично не відрізняється від початкового. Необхідно відзначити, що виражені прояви гіпокоагуляційної дії цибору в діапазоні 3–6 год присутні у 100 % випадків, а ось з 6-ї до 24-ї години цей ефект препарату реєструється не завжди.

Вкрай важливою є оцінка ГП на протеолітичному етапі фібриногенезу (ініціація, ампліфікація/пропагація), тому що в переважній більшості спостережень t_3 , що реєструється з 12-ї години після введення препарату, практично повертається до початкового рівня при збереженні загального гіпокоагуляційного тренду ГП («зсув вправо і вниз»). Подібні зміни реєструють і для таких показників, як КТА та ІКД.

Виражені варіації індивідуальної чутливості після одноразового підшкірного введення 2500 МО беміпарину в «однорідній» групі з 10 волонтерів виключили можливість відображення об'єднаних графіків моніторингу ГП. Проте оцінені гіпокоагуляційні ефекти цього ЛЗ у 100 % випадків фіксуються на 3-й і 6-й годині дослідження, що підтверджується зниженням КТА на 3-й годині в діапазоні 35–60 %, на 6-й годині в діапазоні 20–60 %, на 12-й годині — в діапазоні 10–15 %.

Висновки

1. Наведено дані про глобальну технологію — НПТЕГ, що дозволяє проводити інтегративну оцінку стану ГП цільної крові пацієнта.

2. На прикладі демонстрації ефектів антиагрегантів (інгібітора ЦОГ-1 — АСК + гідроксиду магнію, блокатора АДФ рецепторів тромбоцитів — клопидогрелю) та антикоагулянтів (нефракціонований гепарин — гепаринат натрію, низькомолеку-

Амплітуда сигналу, відн. од.

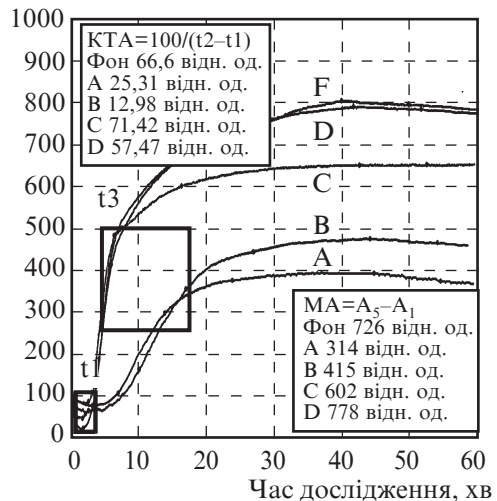


Рис. 9. Динаміка гемостатичного потенціалу крові умовно-здорового добровольця після одноразового підшкірного введення 2500 МО цибору (беміпарину): F — фонові НПТЕГ до введення препарату; A — НПТЕГ через 3 год; B — через 6 год; C — через 12 год; D — через 24 год після введення препарату

лярний гепарин — беміпарин) продемонстровані можливості оперативної та персоніфікованої оцінки впливу лікарських препаратів на ГП при використанні технології НПТЕГ.

Ключові слова: низькочастотна п'єзотромбоеластографія, гемостатичний потенціал, протитромботична терапія, персоніфікація.

ЛІТЕРАТУРА

1. Tarabrin O. A. Low frequency hemoviscoelastography — new method diagnostics coagulation disorders after surgery. *Intensive care medicine*. 2006. Vol. 32, № 1. P. 64.

2. Tyutrin I. I., Udut V. V., Solov'ev M. A., Tarabrin O. O. New technology of oral anticoagulants pharmacodynamics (acting) assessment. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*. 2015. Vol. 5, № 1. P. 44–51.

3. Solov'ev M. A., Udut V. V., Tutrin I. I. Innovation technology evaluation of effectiveness of antiagregates, anticoagulants, and fibrinolytics. *Journal of Clinical and Experimental Cardiology*. 2014. Vol. 5, № 3. P. 196.

4. Роль и место низкочастотной пьезотромбоэластографии в экспресс-оценке функционального состояния системы гемостаза у беременных / В. Н. Запорожан и др. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*. 2013. № 2. P. 13–22.

5. Состояние системы РАСК у беременных с преэклампсией по данным «глобального теста» низкочастотной пьезотромбоэластографии в экспресс-оценке функционального состояния системы гемостаза / В. Н. Запорожан и др. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*. 2014. № 1/3. P. 5–14.

6. Тарабрін О. О., Тютрін І. І., Удут В. В., Тарабрін П. О. Низькочастотна п'єзотромбоеластографія цільної крові (алгоритми діагностики та корекції гемостатичних розладів): практичний порадник. Одеса: ПФ «Університетська книга», 2018. 200 с.

7. Тютрин И. И., Удут В. В., Клименкова В. Ф. Состояние системы гемостаза у беременных с преэклампсией по данным «глобального» теста низкочастотной пьезотромбоэластографии. *Патогенез*. 2013. Т. 11, № 4. С. 54–58.

8. Реалии и перспективы глобальных тестов в оценке функционального состояния про- и антикоагулянтной системы / В. В. Удут и др. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015. Т. 159, № 2. С. 162–165.

REFERENCES

1. Tarabrin O.A. Low frequency hemoviscoelastography - new method diagnostics coagulation disorders after surgery. *Intensive care medicine*, 2006, no. 1, vol. 32, p.64.

2. Tyutrin I.I., Udut V.V., Solovyev M.A., Tarabrin O.O. New technology of oral anticoagulants pharmacodynamics (acting) assessment. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*, 2015, no. 1, vol. 5, pp. 44-51.

3. Solovyev M.A., Udut V.V., Tutrin I.I. Innovation technology evaluation of effectiveness of antiagregates, anticoagulants, and fibrinolytics. *Journal of Clinical and Experimental Cardiology*, 2014, no. 3, vol. 5, p. 196.

4. Zaporozhan V.M., Tyutrin I.I., Udut V.V., Tarabrin O.O., Klimentkova V.F. *Rol' i mesto nizkochastotnoy p'yezotromboelastografii v ekspress-otsenke funktsional'nogo sostoyaniya sistemy gemostaza u beremennykh* [The role and place of low-frequency piezothromboelastography in the rapid assessment of the functional state of the hemostasis system in pregnant women]. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*, 2013, no. 2, pp. 13-22.

5. Zaporozhan V.N., Tyutrin I.I., Udut V.V., Tarabrin O.A., Kamenkova V.F. *Sostoyaniye sistemy RASK u beremennykh s preeklampsiyey po dannym "global'nogo testa" nizkochastotnoy p'yezotromboelastografii v ekspress-otsenke funktsional'nogo sostoyaniya sistemy gemostaza* [The

state of the RASB system in pregnant women with pre-eclampsia according to the “global test” of low-frequency piezotromboelastography in the rapid assessment of the functional state of the hemostasis system]. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*, 2014, no. 1, vol. 3, pp. 5-14.

6. Tarabrin O.O., Tyutrin I.I., Udut V.V., Tarabrin P.O. *Nizkочастотна p'yezotromboelastografіya tsilnoi krovі (algoritmy diahnostryky ta korektsiyi hemostatychnykh rozladiv)* (Low-frequency hemoviscoelastography of the whole blood (algorithms of diagnostics and correction of coagulation disorders)), Odessa, Universitetska kniga Publ., 2018, 200 p.

7. Tyutrin I.I., Udut V.V., Klimentkova V.F. *Sostoyaniye sistemy gemostaza u beremennykh s preeklampsiyey, po dannym “global'nogo” testa nizkочастотnoy p'yezotromboelastografii* [The state of the hemostasis system in pregnant women with preeclampsia, according to the “global” test of low-frequency piezotromboelastography]. *Pathogenesis*, 2013, no. 4, vol. 11, pp. 54-58.

8. Udut V.V., Tyutrin I.I., Soloviev M.A., Klimentkova V.F., Malyugin E.F., Karchagina O.S., Borodulina E.V., Turenko A.V. *Realii i perspektivy global'nykh testov v otsenke funktsional'nogo sostoyaniya pro- i antikoagulyantnoy sistemy* [The realities and perspectives of global tests in assessing the functional state of the pro- and anticoagulant system]. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 2015, no. 2, vol. 159, pp. 162-165.

Надійшла до редакції 13.09.2018

Рецензент канд. мед. наук, доц. С. І. Вороницьцев, дата рецензії 17.09.2018

УДК 617.586:616.379-008.64:616-089.5-031.83

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.4

Р. В. Філімонов, Ю. Ю. Кобеляцький

РЕГІОНАРНА АНЕСТЕЗІЯ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ

*ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»,
Запоріжжя, Україна,*

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

УДК 617.586:616.379-008.64:616-089.5-031.83

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.4

Р. В. Филимонов, Ю. Ю. Кобеляцкий

РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ, ТРЕБУЮЩИХ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Проводится сравнение таких видов регионарной анестезии (РА), как односторонняя спинальная анестезия (ОСА), традиционная спинальная анестезия (СА) и блокада седалищного нерва (БСН) при оперативных вмешательствах у больных с синдромом диабетической стопы (СДС). Проанализированы эффективность, надежность и безопасность данных видов РА. Определяется оптимальный вариант РА для пациентов с СДС. Регионарная анестезия является основным методом выбора при операциях на стопе по сравнению с методиками общей анестезии. Вследствие влияния РА на симпатическую систему у больных улучшаются репаративные процессы оперируемой конечности и происходит положительное влияние на углеводный обмен.

© Р. В. Філімонов, Ю. Ю. Кобеляцький, 2018