

## ВПЛИВ ПОЧАТКУ ТРОМБОПРОФІЛАКТИКИ НА ЧАСТОТУ ГЕМОРАГІЧНИХ І ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ТРАВМОЮ

Рівень Анти-Ха-активності сироватки, головного показника ефективності профілактики НМГ, зростав уже через добу після початку тромбoproфілактики в групах пацієнтів з до- та післяопераційним початком введення антикоагулянтів. Післяопераційний старт тромбoproфілактики з використанням беміпарину показує високу ефективність при зниженні ризику інтраопераційних кровотеч.

**Ключові слова:** тромбoproфілактика, низькомолекулярні гепарини, анти-Ха-активність, беміпарин.

## INFLUENCE OF EARLY THROMBOPROPHYLAXIS IN THE HEMORRHAGIC AND THROMBOTIC COMPLICATIONS RATE IN PATIENTS WITH TRAUMA

The level of anti-Xa-activity of serum, the main indicator of low molecular weight heparin's effectiveness prevention, increased one day after initiation of thromboprophyllaxis in both groups of patients. Postoperative start of thromboprophyllaxis with bemiparin reveals high efficacy in reducing the risk of intraoperative bleeding.

**Key words:** thromboprophyllaxis, low molecular weight heparins, anti-Xa-activity, bemiparin.

## УДК 616.1:616-006

И. И. Тютрин, *д-р мед. наук, проф.*,В. В. Удут, *д-р мед. наук, проф.*,

В. Ф. Клеменкова,

Т. А. Семиглазова

## НИЗКОЧАСТОТНАЯ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЯ — ЭКСПРЕСС-МЕТОД ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

*Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия, ФГБУ «НИИ Фармакологии» СО РАМН, Томск, Россия*

## Введение

Несмотря на стремительное развитие клинко-лабораторной диагностики в современной медицине, интегративная оценка функционального состояния одной из основополагающих гомеостатических систем организма — системы гемостаза — остается весьма и весьма условной. Существующие ныне тесты для оценки сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев, методы определения физиологических антикоагулянтов, маркеры активации фибринолиза дают лишь фрагментарную информацию, не позволяющую судить о состоянии гемостаза как о единой системе, функционирующей комплексно и неразрывно внутри своих звеньев [3; 5; 8]. По сути, сегодня мы пытаемся получить представление о системе гемостаза у конкретного индивида в ситуа-

ции напряжения и взаимодействия всех функциональных звеньев по немногим доступным для определения тестам, которые, как отдельные хаотичные и разрозненные куски мозаики, не дают представления о цельной картине. Длительность пробоподготовки, использование цитратной плазмы, низкая чувствительность рутинных тестов к дефициту плазменных факторов свертывания, отсутствие унификации и стандартизации методики в ряде случаев приводят к несопоставимым результатам и делают невозможной оценку истинного состояния гемостатического потенциала [1; 4; 8].

Инструментальные методы исследования (например тромбозластография — ТЭГ) привлекают особое внимание клиницистов в связи с исключительными возможностями оперативной оценки функциональ-

ного состояния гемостаза и характера взаимодействия составляющих ее звеньев, простотой выполнения и экономичностью [2; 6; 7; 9; 10]. Однако общее число исследований с использованием ТЭГ в целом не превышает 10–15 % от общего количества работ по оценке системы гемостаза согласно общепринятым биохимическим методикам. На наш взгляд, этому способствуют несколько причин:

— отсутствие отечественных приборов, в полной мере удовлетворяющих ученых;

— высокая стоимость зарубежных приборов;

— недостаточная чувствительность и стандартизация инструментальных исследований [5].

Некоторых из перечисленных недостатков лишена низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ).

Основанный на принципе НПТЭГ, комплекс АРП-01М

«МЕДНОРД» позволяет изучать реологические свойства цельной крови, осуществлять регистрацию и контроль самых незначительных изменений ее агрегатного состояния, вычислять амплитудные и хронометрические константы, определять интенсивность процессов, характеризующих основные этапы гемокоагуляции и фибринолиза, получать результаты стандартных реологических характеристик в виде графиков и таблиц показателей.

**Цель** настоящей работы — определение референтных величин анализируемых данных НПТЭГ у здоровых добровольцев, а также оценка возможности использования метода для контроля за дезагрегантной, антикоагулянтной и тромболитической терапией.

#### Материалы и методы исследования

В Областной клинической больнице и клинике НИИ фармакологии проведены исследования у 136 здоровых добровольцев после подписания ими информированного согласия, из которых 80 человек — мужчины, 56 — женщины в возрасте от 24 до 50 лет.

Влияние на гемостатический потенциал дезагрегантов и антикоагулянтов изучали у 40 больных с ПТФС, распределенных в группы по 5 человек, которым назначали следующие дезагреганты: кардиомагнил — 150 мг; трентал — 100 мг; курантил — 50 мг, клопидогрель — 150 мг; антикоагулянты: продакса — 110 мг; ксарелто — 100 мг; клексан — 40 мг; варфарин — 2,5 мг/сут.

Все исследования гемостатического потенциала (ГП) проводили дважды — до и через 8 ч после однократного приема препаратов.

Кровь для изучения брали из кубитальной вены (цельная нестабилизированная кровь) в количестве 1,5 мл по общепри-

нятой в коагулологии методике, сухой силиконированной иглой с просветом 1 мм, немедленно (в течение 6–10 с) помещали в кювету прибора АРП-01М «МЕДНОРД», прогретую до 37 °С. Анализировали 10 показателей НПТЭГ.

Оценка агрегационных функций тромбоцитов проводили на агрегометре «Биола» с использованием в качестве индукторов агрегации АДФ, адреналина, коллагена. При определении влияния антикоагулянтов изучали показатели АЧТВ, ТВ, МНО. Статистическую обработку результатов исследований проводили при помощи программы SPSS 13.0 for Windows и непараметрических методов Краскола — Уоллиса (Me; LQ; UQ).

#### Результаты исследования и их обсуждение

Референтные значения показателей НПТЭГ, записанные у здоровых добровольцев в условиях покоя в интервале 8.00–9.00, приведены в табл. 1.

Анализ функционального состояния ГП у обследуемых, разделенных по гендерному признаку, не выявил статистически значимых различий изучаемых показателей, что позволило объединить всех в одну группу, референтные значения показателей которой представлены в табл. 1.

В табл. 2 приведены данные НПТЭГ, записанные до и после приема дезагрегантов, имеющие статистически значимые отличия.

Таблица 1

Референтные значения основных показателей низкочастотной пьезотромбоэластографии у здоровых добровольцев

Показатель	Me	LQ	UQ
A0 — начальный показатель агрегатного состояния крови	193	142	236
T1 — время контактной фазы коагуляции	1,3	0,8	1,6
ИКК — интенсивность контактной фазы коагуляции	-20	-37	-14
T2 — время достижения константы тромбина	4	3,5	4,8
КТА — константа тромбиновой активности	33,33	22,22	38,46
ВСК (ТЗ) — время свертывания крови	8	5,7	10,8
ИКД — интенсивность коагуляционного драйва	35,13	31,93	42,55
ИПС — интенсивность полимеризации сгустка	19,9	15,6	28
МА — максимальная плотность сгустка	541	472	655
ИТС — интенсивность тотального свертывания крови	17,04	14,68	20,12
ИРЛС — интенсивность ретракции и лизиса сгустка	0,35	-0,98	0,9

Таблица 2

Влияние приема дезагрегантов на показатели низкочастотной пьезотромбоэластографии у больных с посттромбофлебитическим синдромом (p<0,05)

Препарат	Показатель НПТЭГ, Me; LQ; UQ	
	T1: 0,6; 0,3; 0,8	ИКК: -52,3; -72,4; -38,2
Кардиомагнил, 150 мг	2,25; 1,1; 3,3	-32,3; -38,5; -22,2
Трентал, 100 мг	1,6; 0,9; 2,1	-29,1; -34,2; -18,9
Курантил, 50 мг	1,5; 0,8; 2,2	-33,2; -36,6; -20,1
Клопидогрель, 150 мг	2,1; 1,05; 2,95	-20; -37,1; -9,2

**Влияние приема антикоагулянтов на показатели низкочастотной пьезотромбоэластографии у больных с посттромбофлебитическим синдромом ( $p < 0,05$ )**

Показатели НПТЭГ, Ме; LQ; UQ	Клексан, 40 мг	Дабигатран, 110 мг	Ксарелто, 100 мг	Варфарин, 2,5 мг через 4 ч	Варфарин, 2,5 мг через 28 ч
T2: 2,7; 1,9; 3,1	4,8; 4,1; 6,3	4,2; 3,6; 5,8	3,9; 3,1; 5,2	3,1; 2,1; 4,0	4,05; 3,2; 5,1
КТА: 62,5; 53,3; 72,8	38,6; 30,1; 49,2	38,8; 31,2; 49,1	40,0; 34,1; 48,1	58,8; 49,6; 68,1	38,2; 30; 48
T3 — 5,7; 3,7; 6,2	10,4; 8,8; 14,2	8,6; 7,8; 12,1	—	—	—
ИКД — 99,82; 89,2; 112,1	49,8; 41,1; 58,8	—	—	—	—
ИПС — 37,7; 31,1; 44,3	26,1; 18,9; 34,2	—	—	—	—
МА — 883,4; 801,4; 965	466,8; 412,2; 500,1	—	—	—	—

Как видно из данных результатов, исследуемые препараты оказывают влияние на ГП, вызывая увеличение времени контактной фазы коагуляции более чем в 2 раза ( $p < 0,001$ ), а интенсивности в 1,5–2 раза ( $p < 0,001$ ). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий других показателей НПТЭГ, во всех случаях регистрировали усиление константы тромбиновой активности и снижение ИКД и МА. Таким образом, можно констатировать, что показатели T1 и ИКК могут использоваться для оценки воздействия дезагрегантов на ГП. Ни в одном случае при оценке агрегационной активности тромбоцитов по Born статистически значимых различий изучаемых показателей до и после приема препаратов через 8 ч не зарегистрировано.

В табл. 3 приведены показатели НПТЭГ до и после приема антикоагулянтов, имеющие статистически значимые различия.

Как видно из представленных в табл. 3 результатов, наиболее выраженное влияние на все этапы гемокоагуляции имеет клексан. Однократное подкожное введение препарата изменяет протеолитическую, полимеризационную и стабилизационную фазы фибринообразования ( $< КТА$ ;  $> T2$ ;  $> T3$ ;  $< ИКД$ ;  $< ИПС$ ;  $< МА$ ;  $p < 0,05$ ).

Динамика показателей НПТЭГ при приеме дабигатрана и ксарелто свидетельствует о воздействии последних только на на-

чальный этап тромбообразования, что, вероятно, связано с механизмом их действия (блокада  $Pa$ ,  $Xa$ ). Статистически значимая динамика показателей T1, КТА при приеме варфарина наблюдалась только после двукратного приема 2 доз через 28 ч. Ни в одном случае статистически значимых изменений показателей АЧТВ, ТВ, МНО не зарегистрировано.

Отсутствие влияния оральных антикоагулянтов на структуру сгустка, по нашему мнению, диктует необходимость сочетанного применения препаратов при выборе противотромботической терапии с обязательным контролем оценки эффективности их действия.

### Выводы

1. Метод НПТЭГ, позволяющий осуществлять комплексную оценку ГП цельной крови, имеет ряд существенных преимуществ (стандартизация, отсутствие пробоподготовки, исследование в режиме on-line) и может быть рекомендован для экспресс-оценки ГП в клинической практике.

2. Показатели НПТЭГ — T1 и ИКК — позволяют оценивать дезагрегантный эффект препаратов в цельной крови и могут служить контролем при проведении противотромботической терапии.

3. Контроль за эффективностью проведения антикоагулянтной терапии может осуществляться с использованием метода

НПТЭГ. При проведении гепаринотерапии предпочитают показатели T2, КТА, T3, ИКД, ИПС, МА; при лечении оральными антикоагулянтами — T2, КТА.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокарев И. Н.* Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова, Т. В. Козлова. — М.: Медицинское информационное 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. Свиринов. — М.: Триада, 2005. — 227 с.
4. *Особенности* преаналитического этапа исследования системы гемостаза / А. Н. Мамаев, А. Ж. Гильманов, Т. В. Вавилова, А. П. Момот // *Гемостазиология*. — 2011. — № 1. — С. 54–59.
5. *Момот А. П.* Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А. П. Момот. — СПб.: Формат, 2006. — 208 с.
6. *Пат. 2282855 РФ, МПК G 01 33/49.* Способ оценки функционального состояния системы гемостаза / И. И. Тютрин, Ю. А. Сорокожердиев, М. Н. Шписман [и др.]. — № 2004111224/15; заявл. 10.10.2005; опубл. 27.08.2006, Бюл. № 24.
7. *Шписман М. Н.* Инструментальная диагностика нарушений гемокоагуляционного гомеостаза при ожоговом шоке / М. Н. Шписман, И. И. Тютрин, М. Ш. Евескин // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2003. — № 4. — С. 103–110.

8. *Venous Thromboembolism, Thrombophilia, 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.

9. *Thromboelastography*. Present and future perspectives in clinical practice / P. Di Benedetto, M. Baciarello, L. Cabetti [et al.] // *Minerva An-*

*esthesiol*. – 2003. – Vol. 69. – P. 501–515.

10. *Thromboelastography* / H. Reikvam, E. Steien, B. Hauge [et al.] // *Transfusion and Apheresis Science*. – 2009. – Vol. 40 (2). – P. 119–123.

УДК 616.1:616-006

И. И. Тютрин, В. В. Удут, В. Ф. Клеменкова, Т. А. Семиглазова

**НИЗКОЧАСТОТНАЯ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЯ — ЭКСПРЕСС-МЕТОД ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

Освещены вопросы определения референтных величин анализируемых показателей низкочастотной пьезотромбоэластографии у здоровых добровольцев, а также проведена оценка возможности использования метода для контроля за дезагрегантной и антикоагулянтной терапией.

**Ключевые слова:** низкочастотная пьезотромбоэластография, гемостатический потенциал, антитромботическая терапия.

UDC 616.1:616-006

I. I. Tyutrin, V. V. Udut, V. F. Klemenkova, T. A. Semiglazova

**LOW-FREQUENCY HAEMOVISCOELASTOGRAPHY — QUICK METHOD FOR ESTIMATING THE FUNCTIONAL STATE OF THE HEMOSTATIC SYSTEM**

The article deals with questions of definition of the reference values of the analyzed indicators of low-frequency haemoviscoelastography in healthy volunteers and assessed the possibility of using the method for the control of antiplatelet and anticoagulant therapy.

**Key words:** low-frequency haemoviscoelastography, hemostatic potential, anticoagulant therapy.

УДК 616.12-089-08-039.35-005.1-08:616.61-78

Д. Л. Шукевич,  
Г. П. Плотников, *д-р мед. наук*,  
Е. В. Григорьев

## ВАРИАНТЫ АНТИКОАГУЛЯЦИИ ПРИ ПРОДОЛЖЕННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ В КАРДИОХИРУРГИИ

*Лаборатория критических состояний ФГБУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, Россия*

### Введение

В настоящее время продолженная заместительная почечная терапия (ПЗПТ) является базовой при лечении полиорганной недостаточности (ПОН) любой этиологии [1; 2]. В то же время сама процедура оказывает большое влияние на гемостаз пациента при тенденции к гиперкоагуляции в контуре гемопроцессора и/или к потреблению факторов свертывания и тромбоцитов с возвратом крови с гипокоагуляционным потенциалом [3]. Наряду с различными видами гепаринов для антикоагуляции при проведении ПЗПТ применяют и цитрат-содержащие растворы, но данных об эффективности и безопаснос-

ти этой методики у пациентов после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения недостаточно [4].

**Цель** исследования — сравнение безопасности гепариновой и цитратной антикоагуляции при ПЗПТ у пациентов после кардиохирургических вмешательств.

### Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 86 пациентов после кардиохирургических вмешательств (клинические характеристики приведены в табл. 1).

Пациенты разделены на две группы — с цитратной (Гц,

n=24) и гепариновой (Гг, n=62) антикоагуляцией (группы сопоставимы, для каждого параметра  $p > 0,05$ ). Во всех случаях проводилась продолженная гемофильтрация на аппарате “PRISMAflex”, бикарбонатным замещающим раствором “Primasol 2”, доза гемофильтрации ( $37,5 \pm 12,5$ ) мл/кг·ч (min 35, max 50) в режиме пре/постдилюции. Средняя продолжительность антикоагуляции ( $78,7 \pm 14,3$ ) ч. Гепаринизация высокомолекулярным гепарином при непрерывном введении, цитрат (раствор “Prisma-citrat” 10/2) предилюционно по методике производителя с введением постдилюционно замещающего раствора. Контрольные точки исследования — перед началом ПЗПТ и каждые