

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА КРИТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

Научно-исследовательский институт фармакологии им. Е.Д. Гольдберга
(Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 3);

Сибирский государственный медицинский университет (Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2)

Целью исследования явилась демонстрация практического использования «глобального» лабораторного теста – низкочастотной пьезотромбоэластографии в оценке и мониторинге гемостатических нарушений при критических состояниях (геморрагический шок, посттравматические тромбогеморрагические осложнения). Технология низкочастотной пьезотромбоэластографии в режиме «point-of-care test» дает информацию о всех трех фазах свертывания крови с интегративной оценкой состояния сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, противосвертывающего звеньев гемостаза и суммарной фибринолитической активности. Показано, что оценка гемостатического потенциала цельной крови – интегративной активности сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, противосвертывающего и фибринолитического звеньев системы гемостаза, определяющих во временном срезе реологические свойства крови и возможность ограничения экстравазации ее клеточного и жидкостного компонентов при повреждении сосудистой стенки, выполненная 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.

Введение

Острая массивная кровопотеря, неизбежно сопровождающая различные чрезвычайные ситуации природного и техногенного характера, а также ведение военных действий, наряду с травматическим шоком, являются не только ведущей причиной смерти, но и формирования синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) – закономерного исхода перенесенных критических состояний. Летальность у больных, перенесших критическое состояние, осложнившееся СПОН, остается высокой и колеблется, по данным разных авторов, от 35 до 75 %, не имея тенденции к уменьшению [1–4, 8].

Независимо от причин дисбаланса доставки и потребления кислорода тканями (синдром длительного раздавливания, геморрагический и токсико-инфекционный шок, эклампсия, отравления и т.д.), неизбежное развитие синдрома системного воспалительного ответа сопровождается выбросом огромного количества медиаторов, негативно сказываясь на функции системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК), нарушения которой зачастую выступают основой патогенеза фатальных осложнений [3, 5].

Исходя из этого постулата, своевременная, основанная на объективных данных, коррекция

Соловьев Максим Александрович – врач-ординатор отд-ния терапевт. лекарственного мониторинга клиники Науч.-исслед. ин-та фармакологии им. Е.Д. Гольдберга Сиб. отд-ния РАМН (634028, Россия, г. Томск, ул. Ленина, д. 3), канд. мед. наук, e-mail: m.a.solovyev@mail.ru.

Тютрин Иван Илларионович – проф. каф. анестезиологии и реаниматологии Сиб. гос. мед. ун-та (Россия, г. Томск, ул. Ивана Черных, д. 96), д-р мед. наук, проф., e-mail: ityutrin@yandex.ru.

Удут Владимир Васильевич – руков. лаб. физиологии, молекулярной и клинич. фармакологии Науч.-исслед. ин-та фармакологии им. Е.Д. Гольдберга Сиб. отд-ния РАМН (634028, Россия, г. Томск, ул. Ленина., д. 3), д-р мед. наук проф., засл. деят. науки РФ, чл.-кор. РАМН, e-mail: udutv@mail.ru.

Клименкова Валентина Федоровна – врач-анестезиолог-реаниматолог Областного перинатального центра (Россия, г. Томск, ул. Ивана Черных, д. 96/1), e-mail: melnichuk@mail15.com.

Прим. ред. Решение о публикации статьи принято в связи с возможностью определения нарушений гемостаза у постели пациента с помощью отечественного тромбоэластографа АРП-01М (зарубежные аналоги стоят 800–1000 тыс. руб., комплекс АРП-01М – в 2 раза меньше). К сожалению, в статье не указаны разрешающие способности отечественного прибора по сравнению с зарубежными, 12 пациентов – не репрезентативная группа. Результаты статьи могут рассматриваться как предварительные, требующие совершенствования доказательной базы.

гемостазиологических нарушений может не только предупредить прямые (тромботические, геморрагические) осложнения, но и обеспечить ненаступление СПОН. 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 PАСК – низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) цельной крови позволяет осуществлять оценку гемостатического потенциала (ГП) – «интегративной составляющей полного цикла гемокоагуляции, обеспечивающей необходимую текучесть и предупреждение экстравазации клеточных и жидкостных компонентов циркулирующей крови при повреждении сосудистой стенки» [7].

Цель работы – демонстрация возможности оценки функционального состояния системы PАСК в цельной крови методом НПТЭГ, в режиме «point-of-care test» при массивной кровопотере.

Материалы и методы

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

Стандартизацию этапа пробоподготовки обеспечивали забором 1 мл крови из кубитальной вены без наложения жгута в 3-компонентный силиконизированный 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» (Россия, регистрационное свидетельство ФРС № 2010/09767).

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

– начального этапа коагуляции (ИКК-интенсивность контактной коагуляции в о. е.);



Рис. 1. Измерение состояния гемостаза на аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд».

- тромбиновой активности (КТА-константа тромбиновой активности в о.е., ИКД-индекс коагуляционного драйва в о.е.);
- интенсивности полимеризации сгустка (ИПС в о.е.);
- времени (мин) образования поперечно сшитого фибрина (t_5);
- максимальной плотности сгустка (МА в о.е.);
- коэффициента суммарной противосвертывающей активности (КСПА в о.е.);
- интенсивности ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС в %);
- определения «точки желирования» в мин (t_3 – время свертывания крови).

Определение и расчет анализируемых показателей представлен на рис. 2: ИКК = $(A_0 - A_1)/t_1$; КТА = $100/t_2$; ИКД = $(A_3 - A_0)/t_3$; ИПС = $(A_4 - A_3)/t_4(\text{const})$; КСПА = ИКД/ИПС; ИТС = MA/t_6 ; ИРЛС = $[(A_5 - A_6) \cdot 100]/A_5$.

Полученные данные обработали 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 $Me[Q_1; Q_4]$ (где Me – медиана, Q_1 – нижний квартиль, Q_4 – верхний квартиль). Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни при $p < 0,05$.

Результаты и их анализ

Из результатов, представленных в таблице, показано, что статистически значимые различия оцениваемых параметров системы PАСК у

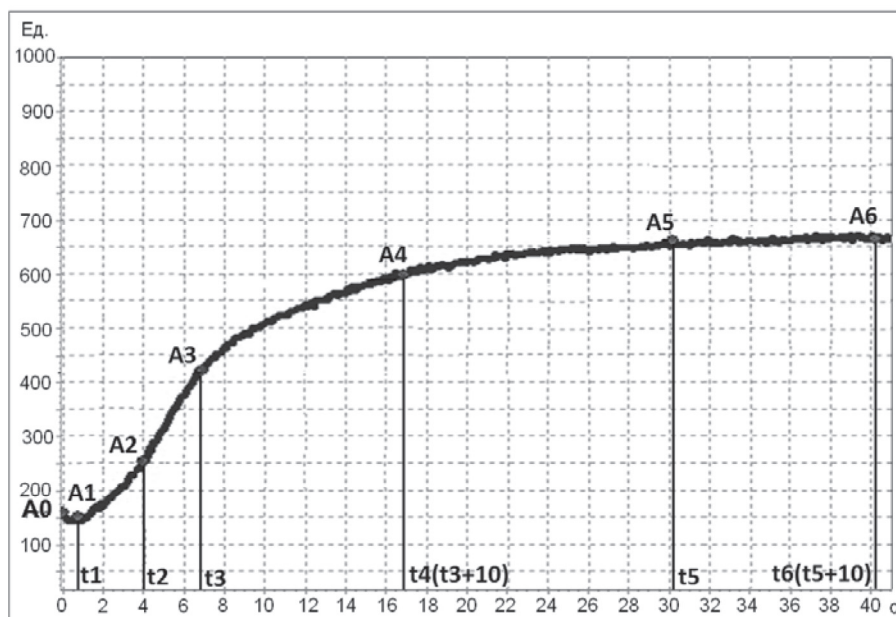


Рис. 2. Алгоритм определения и расчета анализируемых показателей НПТЭГ.

больных с массивной кровопотерей от таковых здоровых лиц определяются во всех звеньях, отражающих фазность свертывания цельной крови и процесс фибриногенеза (инициация, амплификация, пропация, латеральная сборка и образование поперечно-сшитого фибрина): сосудисто-тромбоцитарном, коагуляционном, противосвертывающем 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. 3 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 крово-

потере снижена за счет внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови (ИКК не определяется). Тромбиновая активность резко усилена как на этапе амплификации ($KTA = 100$ о.е.), так и пропации (ИКД = 82 о.е.) фибриногенеза. Суммарная противосвертывающая активность усилена адекватно регистрируемой тромбинемии ($KCPA = 3,98$ о.е.). Полимеризационный и стабилизационный этап фибриногенеза усилены (ИПС = 21 о.е.; $t_5 = 24$ 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 развития или купирования тромбеморрагических осложнений, возможность определения которой в режиме «point-of-care test» до настоящего времени отсутствовала. НПТГ позволяет в режиме реального времени оценивать состояние агрегационной активности форменных элементов крови и ее суспензионную стабильность – ключевые составляющие начального этапа коагуляции по показателям $\Delta A0-1$; t_1 и ИКК.

На рис. 4 представлены характерные НПТЭГ и ее масштабированный участок, регистрируемые при усиленной агрегационной активности форменных элементов крови (А) и при ее внутрисосудистой активации (В) в сравнении с НПТГ здорового добровольца (С). Как видно из приведенных данных графика А, повышенная агрегационная активность форменных элементов крови (ИКК = 95 о.е.) регистрируется при зна-

Референтные значения анализируемых параметров НПТГ

Показатель	Группа, Ме [Q_1 ; Q_4]	
	1-я	2-я
A0, о.е.	187 [146; 212,5]	156 [130; 194]
A1, о.е.	148 [109; 177]	-
T1	0,9 [0,6; 1,3]	-
ИКК, о.е.	-27,25 [36; 16,15]	-
KTA, о.е.	29,4 [25; 38]	75,5 [54,5; 84,5]
T3	7,6 [5,9; 9,2]	4,9 [4; 5,9]
ИКД, о.е.	37,6 [32,5; 43,5]	86,6 [73,2; 95,5]
ИПС, о.е.	16,75 [13,65; 19,65]	20,75 [19,45; 24,25]
T5	34 [27; 38]	22,15 [20,1; 25,32]
MA, о.е.	502,5 [466,5; 560,5]	635 [587; 767,5]
KCPA, о.е.	2,35 [1,9; 2,8]	4,58 [3,9; 5,85]
ИРЛС, %	0,9 [0,1; 2,5]	4,1 [2,45; 8,5]

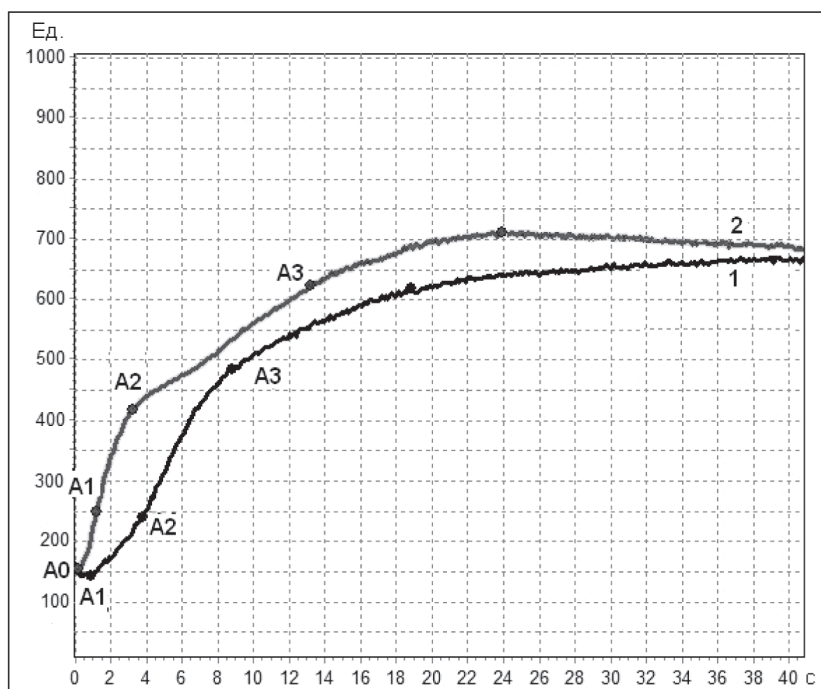


Рис. 3. НПТЭГ здорового добровольца (1) и больного (2) с массивной кровопотерей (около 2000 мл). $A_0 - A_3$ – агрегатное состояние на этапе фибриногенеза.

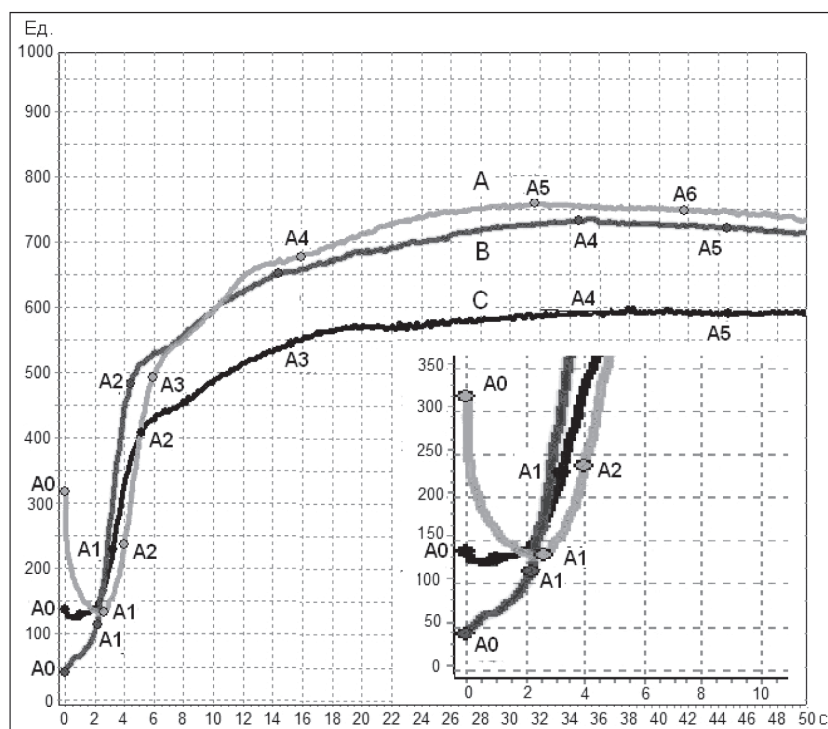


Рис. 4. НПТЭГ и ее масштабированный участок на этапе инициации фибриногенеза при усиленной агрегационной активности форменных элементов крови (А) и ее внутрисосудистой активации (В) и НПТЭГ у здорового добровольца (С).

чительном снижении амплитуды НПТГ в точке достижения t_1 ($\Delta A = 195$ о.е.). При внутрисосудистой активации свертывания крови (график В) и, в частности, на начальной стадии тромбо-

геморрагического синдрома, ΔA и ИКК *ex vivo* не определяются в силу присутствующего *in vivo* фибриногенеза на стадиях инициации и, возможно, амплификации.

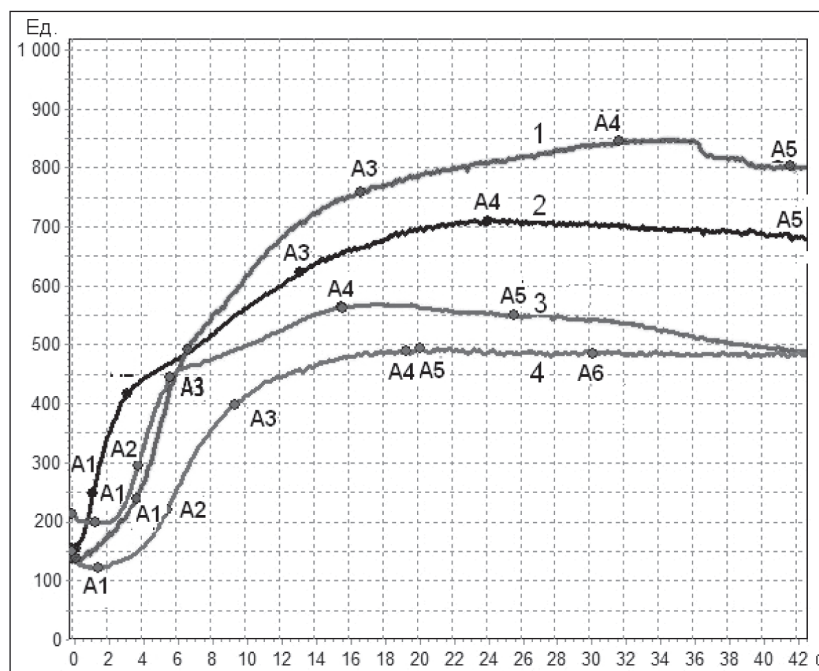


Рис. 5. Динамика НПТЭГ, регистрируемая при массивной кровопотере в процессе развития и коррекции тромбогеморрагического синдрома.

Таким образом, судя по полученным результатам, показатели $\Delta A_0 - 1$; t_1 и ИКК метода НПТЭГ в алгоритме оценки гемостатического потенциала позволяют не только контролировать агрегационную активность форменных элементов крови и ее суспензионную стабильность, но и оценивать эффективность дезагрегантной терапии.

На рис. 5 представлены данные НПТЭГ, регистрируемые с дискретностью в 30 мин у больной N на фоне развития и коррекции тромбогеморрагического синдрома при массивной кровопотере (около 4000 мл). Как видно из динамики приведенных НПТЭГ, оцениваемый гемостатический потенциал в ходе проводимой терапии претерпевает существенные изменения: от исходной структурной и хронометрической гиперкоагуляции со сдвигом «влево и вверх» с внутрисосудистой активацией фибриногенеза (см. рис. 5, графики 1, 2) до структурной гипокоагуляции и хронометрической гиперкоагуляции с резко усиленной литической активностью крови (см. рис. 5, график 3) и без таковой (см. рис. 5, график 4). ИРЛС на этих этапах мониторинга составили 8,6 и 7,4 % соответственно.

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

Приведенный конкретный пример изменения гемостатического потенциала на этапах трансфузионной коррекции массивной кровопотери не столько демонстрирует эффективность эмпирически подобранной схемы лечения (базирующейся лишь на восполнение объема экстраразата 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 системы РАСК – НПТЭГ позволяет в режиме реального времени («point-of-care test») осуществлять динамический контроль процесса гемокоагуляции на всех этапах фибриногенеза (инициации, амплификации, пропации, латеральной сборки), а также ретракции и лизиса поперечно-сшитого фибрина, открывая информацию о присутствующих нарушениях гемостатического потенциала.

Литература

1. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З. Селективная деконтаминация и детоксикация желудочно-кишечного тракта в неотложной абдо-

минальной хирургии и интенсивной терапии // Вестн. интенсивной терапии. – 1995. – № 1. – С. 8–11.

2. Гуманенко Е.К., Немченко Н.С., Бояринцев В.В. Нарушения в системе гемостаза при тяжелых ранениях и травмах. – СПб. : Фолиант, 2006. – 94 с.

3. Зильбер А.П. Полиорганная недостаточность как новый вид патологии: клиническая физиология, интенсивная терапия, профилактика // Актуал. пробл. мед. критич. состояний. – 2000. – № 7. – С. 71–91.

4. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы (ч. 1) // Вестн. интенсивной терапии. – 1999. – № 2. – С. 8–13.

5. Руднов В.А. Инфузионно-трансфузионная терапия как компонент интенсивной терапии сепсиса // Consilium medicum. – 2005. – № 1. – Хирургия (прилож.). – С. 54–57.

6. Тюрин И.И., Удут В.В., Шписман М.Н. Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств : метод. руководство. – Томск, 2013. – С. 5–8.

7. Удут В.В., Тютрин И.И. Новые технологии оценки эффективности антитромботических лекарственных средств // Тез. докл. XXII съезда Физиол. об-ва им. И.П. Павлова. – Волгоград, 2013. – С. 535.

8. Шок : теория, клиника, организация протившоковой помощи / Г.С. Мазуркевич [и др.] ; под ред. Г.С. Мазуркевич, С.Ф. Багненко. – СПб. : Политехника, 2004. – 538 с.

Soloviev M.A., Tyutrin I.I., Udut V.V., Klimenkova V.F. Experience of diagnosis and monitoring of critical hemostasis disorders // *Mediko-biologicheskie i socialno-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynyh situatsiyah* [Medical-Biological and Social-Psychological Issues of Safety in Emergency Situations]. – 2013. – N 4. – P. 55–60.

The institute of pharmacology E.D. Goldberg of Tomsk scientific center of Siberian department of Russian academy of medical sciences (Russia, Tomsk, Lenin Avenue, 3);
Siberian State Medical University (Russia, Tomsk, Moscovski Trakt, 2)

Abstract. The aim of the study was to demonstrate the practical use of «global» laboratory test – low-frequency piezothromboelastography in assessing and monitoring hemostatic disorders in critical conditions (hemorrhagic shock, posttraumatic thrombosis and hemorrhagic complications). Technology of low-frequency piezothromboelastography in «point – of – care test» mode provides information on all three phases of coagulation with an integrative assessment of the state of vascular-platelet, coagulation, anticoagulant components of hemostasis and total fibrinolytic activity. It is shown that the evaluation of hemostatic potential of whole blood – the integrative activity of vascular-platelet, coagulation, fibrinolytic and anticoagulant hemostasis defining actual rheological properties of blood and its ability to limit extravasation of cellular and liquid components when vascular wall is damaged using low-frequency piezothromboelastography makes it possible to reveal critical hemostatic disorders and develop adequate approach for their correction.

Keywords: hemostasis, thrombosis and hemorrhagic disorders, low-frequency piezothromboelastography, hemostatic potential, personification of therapy.

Solov'ev Maksim Aleksandrovich – Ph, attending physician offices drug monitoring The institute of pharmacology E.D. Goldberg of Tomsk scientific center of Siberian department of Russian academy of medical sciences (634028, Russia, Tomsk, Lenin Avenue, 3); e-mail: m.a.solovyev@mail.ru.

Tyutrin Ivan Illarionovich – DM, Prof., Department of Anesthesiology and Intensive Care of Siberian State Medical University (634050, Russia, Tomsk, Moscovski Trakt, 2); e-mail: ityutrin@mail.ru.

Udut Vladimir Vasil'evich – DM, Prof., Physiology Laboratory, Molecular and Clinical Pharmacology The institute of pharmacology E.D. Goldberg of Tomsk scientific center of Siberian department of Russian academy of medical sciences (634028, Russia, Tomsk, Lenin Avenue, 3), member of the Russian Academy of Medical Science; e-mail: udutv@mail.ru.

Klimenkova Valentina Fedorovna – doctor Regional Perinatal Center (Russia, Tomsk, Ivana Chernyh Str., 96/1); e-mail: melnichuk@mail15.com.