НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РАН
НПО «МЕДНОРД» (г. Томск)

И.И. Тютрин, В.В. Удут

НИЗКОЧАСТОТНАЯ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЯ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ:

алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств

Томск
Издательский Дом Томского государственного университета
2016

УДК 616.151.5-073.213-71(075.8)
ББК Р252.711.3-433-45я73
Т98

Тютрин И.И., Удут В.В.

Т98 Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. – Томск : Издательский Дом Томского государственного университета, 2016. – 170 с.

ISBN 978-5-94621-588-6

В монографии в доступной для практических врачей форме изложены основные сведения о физиологии системы гемостаза, основных алгоритмах использования метода низкочастотной пьезотромбоэластографии для диагностики гемостазиологических расстройств и мониторинга проводимой терапии в широкой клинической практике.

УДК 616.151.5-073.213-71(075.8)
ББК Р252.711.3-433-45я73

ISBN 978-5-94621-588-6
© Тютрин И.И., Удут В.В., 2016
© Томский государственный университет, 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений 6

Предисловие 8

Введение 11

1. НПТЭГ. Алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств 13

1.1. Принцип работы метода НПТЭГ 13

1.2. Отличительные признаки НПТЭГ 14

1.3. Методика проведения исследования 15

1.4. Определяемые параметры НПТЭГ 16

1.5. Предлагаемый алгоритм оценки гемостатического потенциала в пробах цельной крови при использовании метода НПТЭГ 25

1.5.1. Оценка конечного этапа фибриногенеза – времени образования поперечносшитого фибрина (t_5) и его структуры 26

1.5.2. Оценка протеолитического этапа фибриногенеза – переход крови из жидкого, вязкоэластичного состояния (золя) в вязкоупругое состояние сгустка (пост-гель) 27

2. Сравнительный анализ диагностической значимости «глобальных» тестов исследования РАСК (ТЭГ, ТГТ, НПТГ) 38

3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений 53

4. Формирование референтных групп здоровых добровольцев (групп сравнения) 58

5. Оценка гемостатического потенциала РАСК в пробах цельной крови при приеме антиагрегантов 70

5.1. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме ингибитора циклооксигеназы 1-го типа 71

5.2. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме селективного ингибитора АДФ-рецепторов тромбоцитов 76

5.3. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме ингибитора фосфодиэстеразы 80

5.3.1. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме пентоксифиллина 80

5.3.2. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме дипиридамола 84

6. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме антикоагулянтов 92

6.1. Гемостатический потенциал РАСК при применении НФГ (гепарина) 93

6.2. Оценка гемостатического потенциала РАСК при применении НМГ 100

6.2.1. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме эноксапарина 100

6.2.2. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме надропарина 106

6.3. Оценка гемостатического потенциала РАСК при применении таргетных пероральных антикоагулянтов 111

6.3.1. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме ривароксабана 113

6.3.2. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме дабигатрана этексилата 118

6.4. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме других групп антикоагулянтов 129

6.4.1. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме сулодексида 129

6.4.2. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме апиксабана 138

7. Оценка гемостатического потенциала РАСК в различных клинических ситуациях 145

Заключение 160

Литература 165

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВС – активированное время свёртывания

АЧТВ – активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время

АТ III – антитромбин III

АФЭК – агрегация форменных элементов крови

ААФЭК – антиагрегантная активность форменных элементов крови

БКС – большое кесарево сечение

ВСК – время свёртывания крови

ВТЭ – венозная тромбоэмболия

ВТЭО – венозное тромбоэмболическое осложнение

ГП – гемостатический потенциал

ИКК – интенсивность контактной коагуляции

ИКД – интенсивность коагуляционного драйва

ИКС – информационная компьютерная система

ИПС – интенсивность полимеризации сгустка

ИРЛС – интенсивность ретракции и лизиса сгустка

ИТС – интенсивность тотального свёртывания крови

КСПА – коэффициент суммарной противосвёртывающей активности

КТА – константа тромбиновой активности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МГ – макроглобулины

ММ – молекулярная масса

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

НПТЭГ – низкочастотная пьезотромбоэластография

НФГ – нефракционированный гепарин
о.е. – относительные единицы
ОФ – общий фибриноген
ПДФ – продукты деградации фибрина / фибриногена
ПСС – противосвертывающая система
ПСФ – поперечносшитый фибрин
ПТС – посттромботические состояния
РАСК – система регуляции агрегатного состояния крови
РКМФ – растворимые комплексы мономеров фибрина
СВТО – синдром венозных тромбоэмболических осложнений
ССК – суспензионная активность крови
ССФЭК – суспензионная стабильность форменных элементов крови
ТВ – тромбиновое время
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТГВНК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей
ТЖ – точка желирования
ТЭГ – тромбоэластография
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ТЭО – тромботические / тромбоэмболические осложнения
ФТС – фибрин-тромбоцитарная структура (сгустка)
ФЭК – форменные элементы крови
ЦОГ-1 – циклооксигеназа
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
NO – оксид азота
PGI_2 – простациклин
POCT – Point-of-care test

ПРЕДИСЛОВИЕ

Проблема лабораторного контроля системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) как в норме, так и при разнообразных патологических состояниях занимает одно из центральных мест не только в фундаментальных дисциплинах, таких как физиология, патофизиология и фармакология, но и в клинической практике. Состоятельность органного и тканевого кровоснабжения – ключевой позиции нормальной жизнедеятельности и регенерации – во многом определяется изменениями / нарушениями гемостатического потенциала крови, который, в свою очередь, зависит от функционального состояния эндотелиально-внутрисосудистого континуума, обеспечивающего должную текучесть и предупреждение экстравазации жидкостного и клеточного компонентов крови при повреждениях.

Выраженные, нозологически детерминированные специфические либо неспецифические изменения / нарушения РАСК зачастую приводят к развитию тромбогеморрагических осложнений, осложнений, требующих своевременного целевого лечения. Не менее значима и проблема их предупреждения – профилактики.

Оправданное пристальное внимание исследователей к этому мощнейшему гомеостатическому буферу – РАСК – позволило детально расшифровать фундаментальные механизмы её функционирования. Постоянно пополняющиеся фундаментальные представления о собственно процессе гемостаза, активации / ингибиции свертывания крови и лимитирующих его механизмах находят отражение и в лабораторном сопровождении выявления ключевых нарушений этой буферной системы.

На сегодняшний день и клиницисты «вооружены» достаточно весомым набором клотинговых, амидолитических и иммунофер-

ментных методов оценки РАСК. Однако в рутинной клинической практике используется весьма ограниченный набор тестов и методов (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, РКМФ, Д-димеры), результаты которых дают лишь очень приблизительную характеристику гемостатического потенциала. Расширение арсенала методик (эндотелиальные продуценты, уровни ряда факторов свертывания крови), увеличивая диагностическую ценность, сохраняет фрагментарность представлений о процессе, к сожалению, не обеспечивая целостную характеристику РАСК. Скорее всего, существуют и объективные причины затруднительности целостного восприятия функционирования этого буфера. В первую очередь это длительность пробоподготовки биоматериала для исследований гемостаза (стабилизация цельной крови, рекальцификация и т.д.). Ну и, что очень важно, получение информации о процессе свертывания в ходе анализа его составляющих (разделение крови на компоненты) – чем не редукционизм?

Именно поэтому не случаен ренессанс «глобальных» тестов и методов. Взять ту же тромбоэластографию цельной крови… Да, маловато информации («lag time») о начальных фазах гемокоагуляции, однако это уже работа с пробой цельной крови, образцом, содержащим аликвоты всего того, что присутствует в сосудистом русле на момент забора (продуценты эндотелия, факторы свертывания, ингибиторы / активаторы гемостаза и фибринолиза, лекарственные средства и т.д.). В этом контексте особую значимость приобретает и анализ диагностической ценности отечественной разработки – технологии низкочастотной пьезотромбоэластографии. Эта технология, позволившая визуализировать процесс свертывания крови, дает возможность в режиме реального времени оценивать все фазы свертывания и количественно определять интенсивность про- и антикоагулянтного потенциала, а также выступает инструментом оценки фармакодинамики противотромботических лекарственных средств, ключа к профилактике и лечению тромбогеморрагических осложнений.

Последняя модификация аппаратно-программного комплекса АРП-01 «Меднорд» активно внедряется в клиническую практику и, согласно приказу МЗ РФ за № 388н г. от 20 июня 2013 г. «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи» (настоящий приказ вступил в силу с 1 января 2014 г.), где утвержден стандарт оснащения тромбоэластографом структурных подразделений для проведения диагностических и лечебных мероприятий стационарного отделения скорой медицинской помощи больницы (больницы скорой медицинской помощи: кабинет клинико-лабораторной диагностики; палата реанимации и интенсивной терапии), легитимна для проведения исследований системы гемостаза.

Естественно, что этот срок пребывания на клинико-лабораторном «рынке» невелик. Освоение этой технологии требует постоянного обучающего сопровождения, и в этом плане предлагаемая вниманию читателя работа, несомненно, послужит большим подспорьем в анализе и интерпретации получаемых результатов.

Авторы, выступая с 80-х гг. уже прошлого столетия адептами исследования гемостаза в цельной крови, на сегодняшний день, судя по полученным и опубликованным научным результатам, имеют для этого убеждения полное основание. Именно по причине «узкой» тематики представленный труд в списке литературы содержит только авторские результаты, что, с одной стороны, не укладывается в привычные рамки оформления монографии, но с другой – демонстрирует читателю новизну и практическую значимость исследования.

Л.И. Афтанас,
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

ВВЕДЕНИЕ

Если в клинической практике суммировать прямо или косвенно связанные с тромбозами фатальные исходы при самых разнообразных заболеваниях, то станет очевидным, что тромбозы являются главной причиной смертности населения Земли. Открытие в конце XX в. целого ряда ранее неизвестных генетических дефектов системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК), таких как мутация фактора V Лейдена, протромбина; полиморфизм генов ингибитора плазминогена (PAI-1), FVII, FI, ферментов фолатного цикла (MTHFR, MTRR, MTR), тромбоцитарных рецепторов, позволило значительно расширить представления о патогенезе множества заболеваний и сформировать основные причины первичных (генетически обусловленных) и вторичных (приобретенных) тромбофилий.

Новые данные о роли эндотелия в обеспечении функционирования РАСК, его влияния на тонус сосудов, проницаемость, адгезию форменных элементов крови (ФЭК), тромборезистентность сосудистой стенки и ангиогенез позволили рассматривать эндотелиальную дисфункцию как важнейшее звено в патогенезе таких распространенных заболеваний, как атеросклероз, ИБС, гипертоническая болезнь, рак, сахарный диабет, преэклампсия и др.

Внедрение в клиническую практику новых технологий выявления генетических тромбофилий, маркеров эндотелиальной дисфункции, антифосфолипидных антител сделало возможными своевременную диагностику и профилактику тромбозов и тромбогеморрагических осложнений.

В свете вышеизложенного исключительное значение приобретают противотромботическая профилактика и терапия. Однако их эффективность и безопасность во многом зависят от современных

представлений о патогенезе развития тромбофилий и тромбозов, их своевременной диагностики, а также знания фармакологии противотромботических препаратов. Без этого невозможно обеспечить подбор адекватной дозы препарата, дискретность его назначения, оценить эффективность профилактики и лечения, предотвратить в ряде случаев крайне опасные для жизни геморрагические или тромботические осложнения противотромботической терапии.

В этой связи невозможно переоценить роль методов оценки функционального состояния системы РАСК, от оперативности, информативности, доступности, надежности которых в конечном счете зависит успех профилактики и лечения геморрагических, тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Общемировой диагностический тренд персонификации исследований в режиме Point-of-care test (POCT), заставляет по-новому взглянуть на инструментальные методы исследования системы гемостаза, их роль в своевременной и адекватной оценке расстройств последней на всех этапах гемокоагуляции – от инициации / амплификации, пропагации, латеральной сборки, образования ПСФ до ретракции и лизиса.

Мы попытались продемонстрировать возможности одного из новых «глобальных» инструментальных методов исследования РАСК – НПТЭГ – в диагностике, медикаментозной коррекции выявленных расстройств и их мониторинге на различных этапах лечения больных.

Предложенный в 1991 г. И.И. Тютриным метод НПТЭГ был положен в основу аппаратно-программного комплекса АРП-01М «Меднорд» для исследования процесса гемокоагуляции цельной крови (р.с. 29/07050696/4334-02; р.у. NФСР 2010/09767), пат. № 98251; № 107929; № 106518; № 2413953; № 86317; № 2282855; № 40110; № 2184967.

1. НПТЭГ. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

1.1. Принцип работы метода НПТЭГ

Аппаратно-программный комплекс АРП-01М «Меднорд» предназначен для исследования процесса гемокоагуляции цельной крови, оценки изменений вязкоупругих свойств сгустка в ходе полимеризации фибрина и образования поперечных межмолекулярных связей, его ретракции и последующего лизиса (Тютрин, Удут, Шписман, 2013).

Принцип действия аппарата основан на регистрации изменения сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы-резонатора, закрепленной на пьезоэлектрическом элементе и опущенной в кювету с кровью пациента (исследуемой жидкостью). Частота колебаний иглы в воздухе и в жидкости поддерживается равной автоматически. Полезным сигналом является разность амплитуд колебаний иглы в воздухе и в жидкости. Управление электромеханическим трактом осуществляет измерительная схема аппарата, а все вычисления, вывод графиков и параметров исследований, а также управление работой комплекса выполняет ПК, который использует специализированную компьютерную программу «ИКС ГЕМО-3».

На рис. 1 представлена принципиальная схема АРП-01М «Меднорд» (низкочастотный пьезотромбоэластограф, НПТЭГ).

Главным измерительным элементом комплекса является прецизионный пьезоэлектрический датчик (ПЭД), представляющий собой пьезоэлектрический преобразователь, который, с одной стороны, преобразует входное напряжение низкочастотного гармонического сигнала в механические колебания, которые передаются на

пробное тело (игла-резонатор оригинальной конструкции), а с другой стороны, преобразует механические колебания в напряжение выходного сигнала. Последний через выходной операционный усилитель (рис. 1, *3*) поступает на ПК (рис. 1, *6*), где подвергается автоматической обработке с использованием информационно-компьютерной системы «ИКС ГЕМО-3».

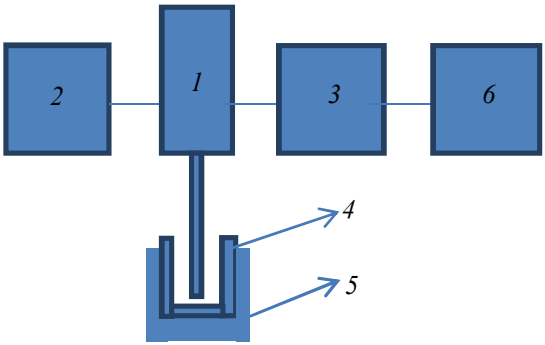


Рис. 1. Структурно-измерительная схема аппарата:
1 – пьезоэлектрический датчик; *2* – генератор импульсов;
3 – выходной операционный усилитель; *4* – измерительная кювета;
5 – термостат; *6* – информационно-компьютерная система «ИКС ГЕМО-3»

1.2. Отличительные признаки НПТЭГ

Прежде чем перейти к рассмотрению методики исследования, нам представляется целесообразным обсудить ряд постулатов, присущих оценке функционального состояния РАСК в пробе цельной крови с использованием метода НПТЭГ.

1. При проведении исследования в режиме РОСТ врач осуществляет скрининговую, интегративную оценку функционального состояния РАСК на всех этапах процесса гемокоагуляции, что требует от него знания современных представлений о физиологии

процесса свертывания крови и фармакодинамике препаратов, используемых для коррекции выявленных расстройств.

2. Выполнение НПТЭГ в анализируемой пробе цельной крови существенно отличается от всех методов исследования гемостаза с использованием цитрата натрия, так как оценивает в конкретный момент времени в конкретной пробе гемостатический потенциал. ГП – *интегративная составляющая процесса гемокоагуляции, которая обеспечивает необходимую текучесть крови и останавливает её экстравазацию при нарушении проницаемости и повреждении сосудистой стенки.*

3. Оценка состояния РАСК осуществляется путем сравнения alicvat проб цельной крови при моделировании Вирховской триады тромбообразования в исследуемой пробе: повреждение сосудистой стенки, изменение коагуляционных свойств, замедление (стаз) тока крови.

1.3. Методика проведения исследования

Процесс включения прибора, калибровка, внесение необходимой информации о пациенте подробно изложены в *руководстве пользователя* (Руководство по эксплуатации, меднорд-техника, 2016).

В целях стандартизации преаналитического этапа исследований мы рекомендуем во всех случаях забор крови из вены производить **трехкомпонентным силиконированным шприцем с резиновой манжетой одного объема (1,0 мл) без наложения жгута**. При соответствующих навыках кратковременное сдавливание вены свободной рукой пациента обеспечивает визуализацию места прокола и в связи с малым объемом крови (1,0 мл) не вызывает проблем забора (рис. 2).

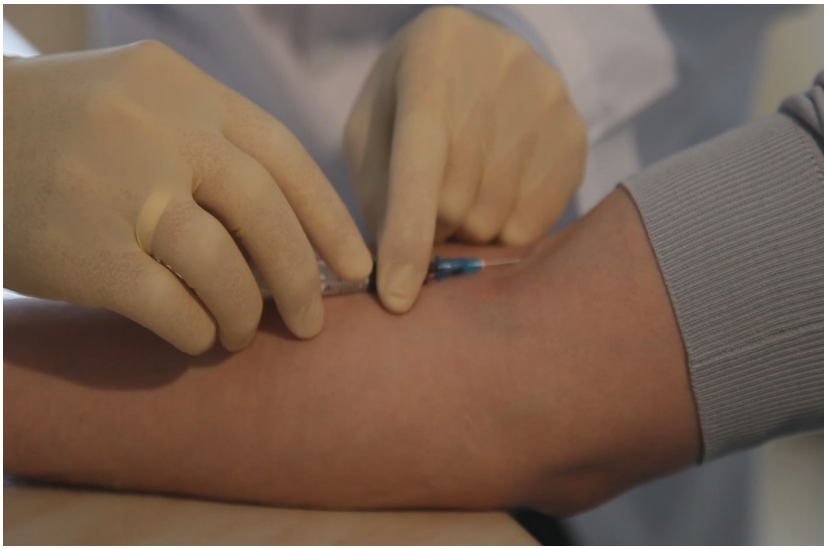


Рис. 2. Забор крови из кубитальной вены

Немедленно (за все время исследований временной интервал между забором крови и помещением ее в измерительную кювету не превышал 10 с), сняв иглу, заполняем до риски (~0,45 мл) разовую кювету (мед. пластик), находящуюся в термостате, и начинаем исследование.

1.4. Определяемые параметры НПТЭГ

В основу анализа графического изображения НПТЭГ положены изменения относительных значений вязкоупругих свойств крови (A_i), происходящие во время коагуляции, за период «повреждение сосудистой стенки – достижение максимальной плотности сгустка в процессе его полимеризации и ретракции».

Динамика исследуемого процесса – переход крови в ходе коагуляции из жидкого состояния в твёрдо-эластичное – определяется изменениями агрегатного состояния крови и регистрируется в виде интегрированной кривой НПТЭГ, каждая точка которой (A_i) определяется состоянием системы в конкретный момент времени исследования (T_i).

На рис. 3 представлен график изменений агрегатного состояния крови (НПТЭГ) здорового добровольца, на котором по оси ординат оценивается амплитуда исследуемого процесса (A_1) в относительных единицах, а по оси абсцисс – время исследования (T_1) в минутах.

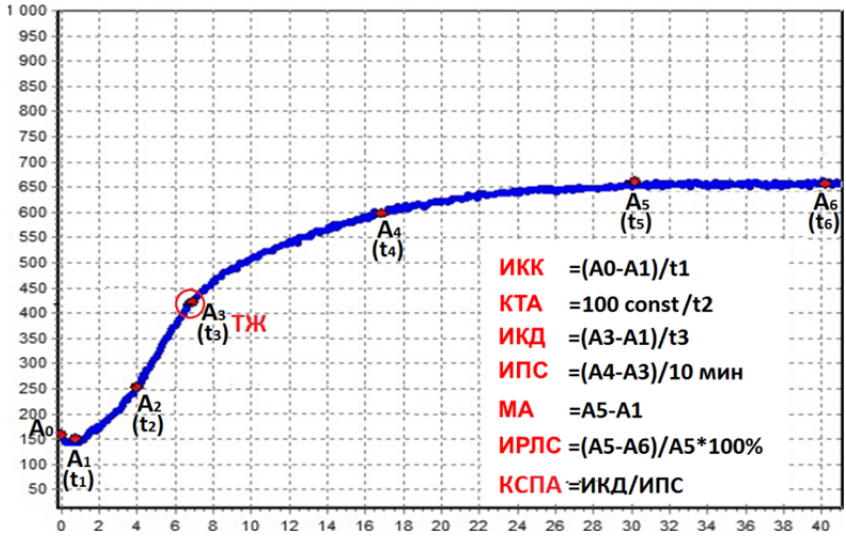


Рис. 3. Показатели НПТЭГ цельной крови здорового добровольца: (A_0–A_5) – амплитуда НПТЭГ на этапах формирования ПСФ, о.е.; A_6 – амплитуда на 10-й минуте лизиса сгустка, о.е.; (t_1–t_5) – временные интервалы этапов фибриногенеза, мин; ТЖ (t_3) – точка желирования (ВСК), мин; МА – максимальная плотность сгустка, о.е.

Определяемые параметры:

A_0 – начальное значение амплитуды в момент времени t_0;

t_1 – период реакции (время в минутах от начала исследования до достижения минимальной аплитуды НПТГ – A_1);

A_1 – max снижение амплитуды за время t_1 (период реакции);

t_2 – время достижения амплитуды A_2 НПТГ, мин;

A_2 – увеличение амплитуды НПТЭГ на 100 о.е.;

t_3 – время свёртывания крови (**точка желирования**), мин, определяется автоматически при изменении тангенса угла наклона кривой на 60%;

A_3 – величина амплитуды НПТЭГ в точке желирования в относительных единицах;

A_4 – значение амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения точки желирования в относительных единицах;

A_5 – максимальная амплитуда НПТЭГ, регистрируемая в течение 10 мин;

t_5 – время достижения максимальной амплитуды НПТЭГ (A_5) (время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка);

A_6 – значение амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения максимальной амплитуды, о.е.

Компьютерная программа «ИКС ГЕМО-3» аппаратно-программного комплекса АРП-01М «Меднорд» автоматически выполняет расчёт анализируемых параметров:

ИКК, интенсивность контактной коагуляции, определяется как частное от деления разницы амплитуд (A_0–A_1) на период реакции t_1.

Представим референтные величины условно здоровых обследуемых (n = 82):

ИКК [SQ; UQ] = 26 [16; 36]; t_1 = 0,8 [0,6; 1,3].

Данный показатель отражает преимущественно агрегационную активность тромбоцитов и других форменных элементов крови, I и II фазы коагуляции (этап зарождающегося сгустка).

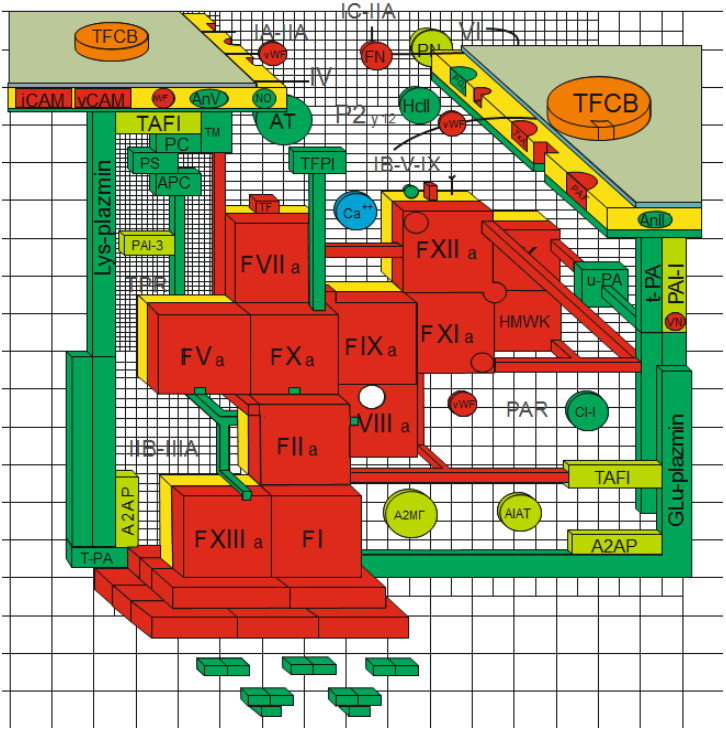


Рис. 4. Блок-схема фибриногенеза: TFCB – клетки, несущие тканевый фактор; iCAM – молекула межклеточной адгезии; vCAM – молекула адгезии сосудистого эндотелия; vWF – фактор Виллебранда; An V – аннексин V; NO – оксид азота; An II – аннексин II; PAF – фактор активации тромбоцитов; TxA2 – тромбоксан А2; PG I2 – простациклин; HcII – кофактор гепарина II; TFPI – ингибитор пути тканевого фактора; Ca^{++} – ионы кальция (Ca^{2+}); AT – антитромбин; TM – тромбомодулин; TAFI – активируемый тромбином ингибитор фибринолиза; PC – протеин С; PS – протеин S; APC – активированный протеин С; PAI-3 – ингибитор активатора плазминогена (ингибитор активированного протеина С); Lys-plazmin, Glu-plazmin – гликоформы плазминогена; A2AP – альфа2-антиплазмин; t-PA – тканевый активатор плазминогена; A2МГ – альфа2-макроглобулин; A1AT – альфа1-антитрипсин; VN – витронектин; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена; u-PA – урокиназный активатор плазминогена; HMWK – высокомолекулярный кининоген; Cl-I – С1-эстеразный ингибитор; PN – протеазный нексин; TPR – тромбоксановый простаноидный рецептор; PAR – рецепторы, активируемые протеазами

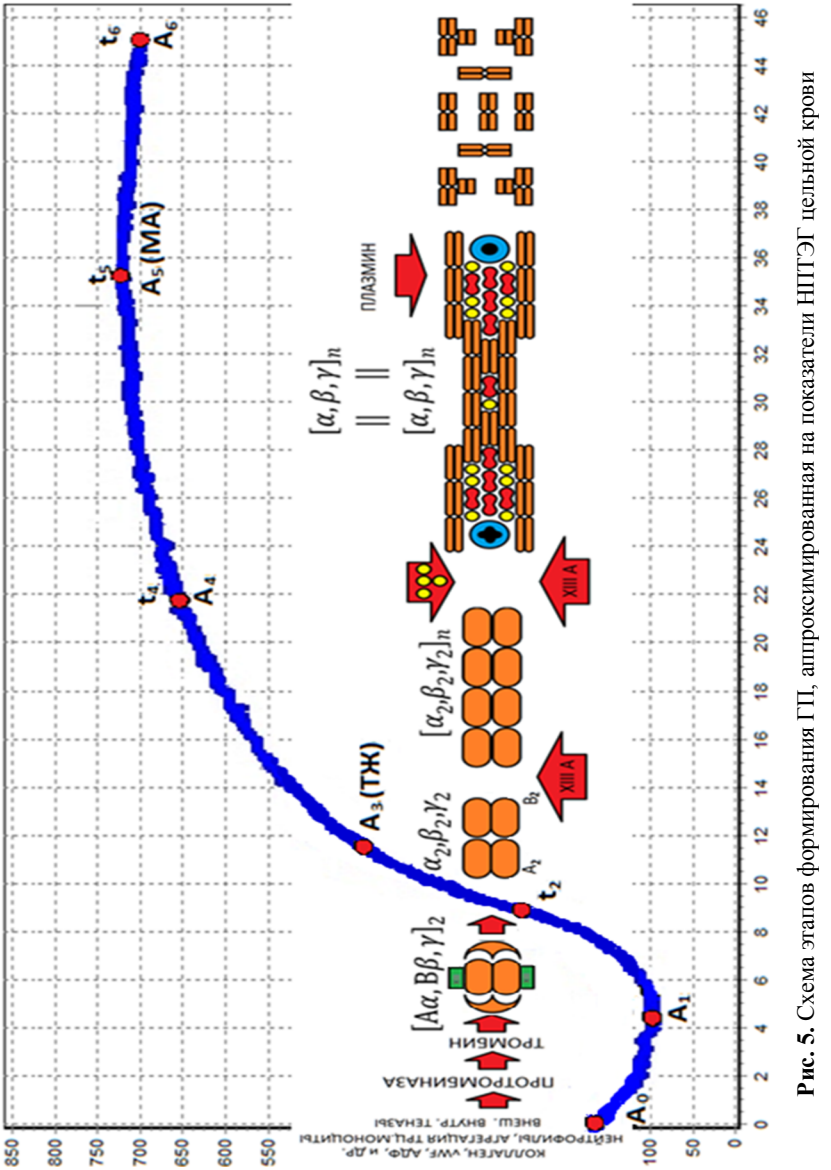


Рис. 5. Схема этапов формирования ГП, аппроксимированная на показатели НПТЭГ цельной крови

На рис. 4, 5 схематически представлен каскад активации зимогенов и кофакторов, инициируемый сосудисто-тромбоцитарным звеном, контактной активацией XII ф., образованием внешней (VII) и внутренней (VIII) теназ, протромбиназы и ключевого фермента коагуляции – тромбина.

ИКД, интенсивность коагуляционного драйва, определяется как частное от деления разницы амплитуд (A_3–A_1) на время свёртывания крови.

Представим референтные величины условно здоровых обследуемых:

ИКД [SQ;UQ] = 38 [28; 46] о.е.; t_3 = 7,4 [5,9; 9,0].

Данный показатель характеризует преимущественно протеолитический этап III фазы свёртывания крови (см. рис. 2). Вместе с тем отрезок кривой НПТЭГ вблизи точки желирования (изменение tg угла кривой на ~60%) отражает начало процесса полимеризации, который в точке желирования (ВСК) приводит к образованию фибринового геля – основного структурного каркаса гемостатического сгустка (см. рис. 4, 5).

КТА, константа тромбиновой активности, определяется как частное от деления амплитуды НПТЭГ A_2= (100 const) на время (t_2–t_1).

Приведем референтные величины условно здоровых обследуемых:

КТА [SQ; UQ] 30 [25; 40] о.е.; t_2 = 3,5 [2,8; 4,2].

Использование при анализе НПТЭГ данного показателя обусловлено необходимостью наличия универсального критерия оценки интенсивности протеолитического этапа фибринообразования (см. рис. 4, 5).

ИПС, интенсивность полимеризации сгустка, определяется как частное от деления разницы амплитуд НПТЭГ (A_4–A_3) на постоянную временную = 10 мин.

Приведем референтные величины ИПС условно здоровых обследуемых:

18,5 [15,4; 22,5] о.е.; t = const = 10 мин.

Данный показатель оценивает в основном полимеризационный этап III фазы гемокоагуляции. В связи с тем, что процесс изменения вязкоупругих свойств сгустка в ходе полимеризации фибрина и образования поперечных межмолекулярных (ковалентных) связей достаточно длителен, а момент перехода в стабилизационный этап весьма условен, для унификации анализа НПТЭГ применим постоянный временной интервал, равный 10 мин от момента регистрации точки желирования (ВСК). Это позволит оценивать и сравнивать начальный этап полимеризации сгустка – формирование вязкоупругого геля (пост-геля).

МА, максимальная амплитуда сгустка, определяется как разница величин (A_5–A_1) в о.е., показатель, характеризующий максимальную плотность сгустка, обусловленную активностью тромбоцитов, и количественную / качественную характеристику ПСФ.

Референтные величины условно здоровых обследуемых:

МА = 510 [450–650] о.е.

t_5, время достижения МА, т.е. время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка.

Референтные величины условно здоровых обследуемых следующие:

[SQ; UQ]: 30,7 [23,3; 39] мин.

Показатель характеризует окончание процесса образования поперечносшитого фибринового сгустка, подвергшегося ретракции.

ИЛРС, интенсивность лизиса и ретракции сгустка, определяется в процентах, на которые уменьшается величина амплитуды сгустка в течение 10 мин после достижения МА:

$$(A_5–A_6) / A_5 \cdot 100\%.$$

Референтные величины условно здоровых обследуемых:

[SQ; UQ]: 0,29 [0,27; 2,3]%.

Оценка данного показателя диктует необходимость учитывать тот факт, что анализируемая литическая активность в исследуемой пробе крови представляет собой интегративную составляющую плазмина, лейкоцитарных протеаз (гранулоцитарная эластаза, катепсин G, моноцитарный катепсин Д, комплемент), эритроцитарных киназ, находящуюся именно в данном объеме крови (0,45 мл). Поэтому время анализа для повышения точности исследования можно кратно увеличивать до 20–30 мин, что предусмотрено программой «ИКС ГЕМО-3».

КСПА, коэффициент суммарной противосвёртывающей активности, определяется в о.е. как частное от деления ИКД/ИПС.

Референтные величины условно здоровых обследуемых:

2,2 [1,8; 2,5].

Антикоагулянтная активность крови является ключевым звеном регуляции процесса свёртывания и обусловлена функционированием нескольких групп ингибиторов – ферментов, коферментов, активных комплексов, таких как:

– ингибиторы сериновых протеаз (серпины);

– неспецифические ингибиторы сериновых протеаз α2-МГ);

– ингибиторы коферментов (протеины С, S, тромбомодулин);

– ингибиторы активных комплексов (TFPI);

– ПДФ;

– антиагрегантная активность (NO_2; PGI_2; цАМФ/цГМФ).

Данный показатель предложен в связи с тем, что пиковые значения функционирования системы проявляются преимущественно в I и II фазах свёртывания, а также на этапе протеолиза III фазы до начала процесса активной полимеризации сгустка (ТЖ).

Рассмотрев основные показатели НПТЭГ, важно обратить внимание исследователя на ряд фактов.

1. НПТЭГ – единственный на данный момент «глобальный» тест исследования РАСК, позволяющий осуществить оценку *всех этапов фибриногенеза* – от инициации до образования поперечносшитого фибрина и его возможного лизиса в цельной крови.

2. НПТЭГ – стандартизованный тест с *единой* чувствительностью шкалы всех приборов, валидированный фирмой-изготовителем по вязкости H_2O (const) и глицерина 95% (const) при t = 37°C.

3. «Глобальный» тест исследования функционального состояния РАСК, по нашему убеждению, требует *дедуктивного* метода анализа результатов по соответствующему алгоритму оценки ГП.

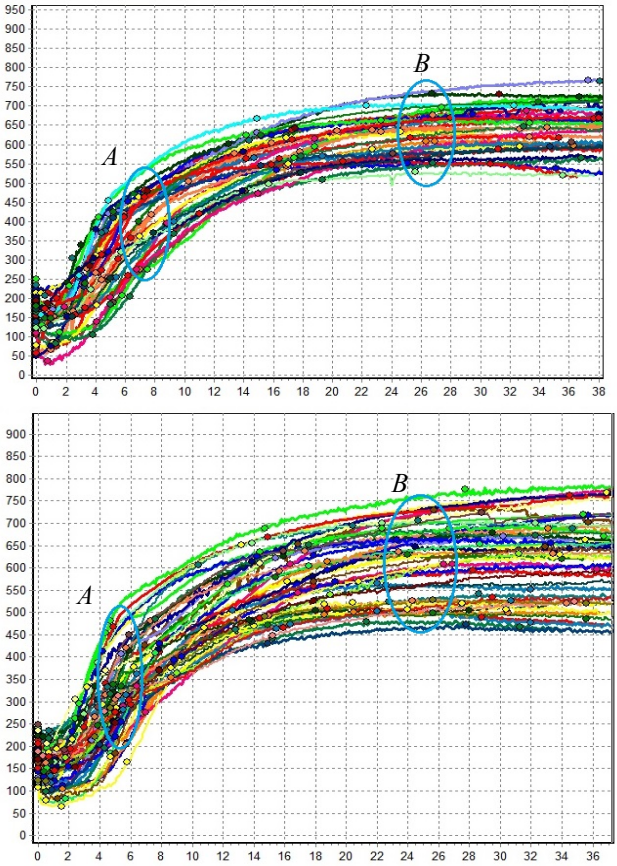


Рис. 6. Референтные кривые НПТЭГ здоровых женщин (*1*); здоровых мужчин (*2*): *A* – точка желирования (t_3); *B* – время образования ПСФ (t_5)

На рис. 6 представлены референтные значения НПТЭГ здоровых женщин (*A*) и мужчин (*B*), свидетельствующие об отсутствии значимых гендерных различий. Тем не менее тенденция к хронометрической гиперкоагуляции у женщин очевидна.

1.5. Предлагаемый алгоритм оценки гемостатического потенциала в пробах цельной крови при использовании метода НПТЭГ

Оценка регистрируемого ГП РАСК основана на анализе трёх базовых видов НПТЭГ – нормо- (*2*), гипо- (*3*) и гиперкоагуляции (*1*), представленных на рис. 7.

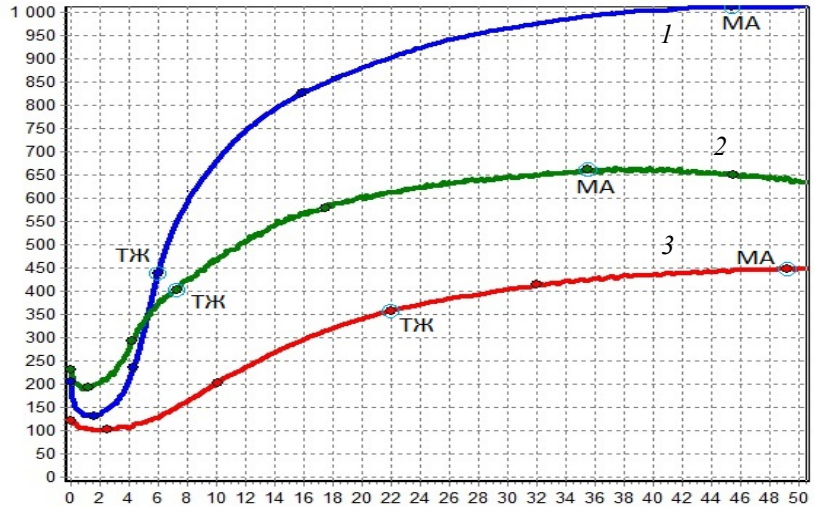


Рис. 7. Диапазон смещения кривых НПТЭГ при нормо- (*2*), гипо- (*3*) и гиперкоагуляционном (*1*) состоянии

Алгоритм оценки ГП при гипо- и гиперкоагуляционном состоянии РАСК основан на сравнении регистрируемой НПТЭГ с референтными показателями таковой при нормокоагуляционном состоянии. Важнейшими реперными точками являются показатели, характеризующие основные этапы фибриногенеза: **1 – МА; 2 – t_5; 3 – ТЖ.**

1.5.1. Оценка конечного этапа фибриногенеза – времени образования поперечносшитого фибрина (t_5) и его структуры

Максимальная плотность (структура сгустка) оценивается по данным (МА) и времени ее регистрации (t_5) – показателям, характеризующим образование ПСФ, которая, в свою очередь, является результирующей функцией сосудисто-тромбоцитарного компонента, активности прокоагулянтных ферментных комплексов, антикоагулянтной активности, клеток периферической крови, ретракции сгустка.

В алгоритме оценки ГП колебания показателя МА в сторону увеличения оцениваются как **сдвиг ТЭГ вверх** – структурная гиперкоагуляция, а в сторону снижения – **сдвиг ТЭГ вниз** – структурная гипокоагуляция, по отношению к показателям референтных величин здоровых лиц МА = 510 [400–650]. Дрейф показателя t_5 в сторону увеличения в алгоритме оценки ГП – **«хронометрическая гипокоагуляция»**, а в сторону уменьшения – **«хронометрическая гиперкоагуляция»**. t_5 = 34 [27; 38].

Интенсивность фибриногенеза на этапе формирования ПСФ оценивается показателем **ИТС** (МА/Т5) = 15,6 [14; 18,1], характеризующим интегративное состояние гемокоагуляции (тренд); >18 – усиление активности ГП, <14 – снижение активности ГП.

Таким образом, на данном этапе анализа НПТЭГ динамика показателей **МА, t_5, ИТС** определяет в алгоритме оценки ГП поня-

тия: структурная и хронометрическая гипо- (1), нормо- (2) и гиперкоагуляция (3).

Гемостатический потенциал обследуемого характеризуется структурной и хронометрической нормокоагуляцией, соответствующей референтным величинам показателей здоровых лиц данной возрастной группы – сибирской популяции (**t_5** – 35 мин; **МА** – 620 о.е.) (см. рис. 3, 7, *1*).

1.5.2. Оценка протеолитического этапа фибриногенеза – переход крови из жидкого, вязкоэластичного состояния (золя) в вязкоупругое состояние сгустка (пост-гель)

Момент данного перехода регистрируется как t_3 – **точка желирования** (ВСК). Данный этап перехода одного агрегатного состояния (золь) – жидкого – в упруготвердое (гель) сопряжен с пиком активности тромбина, завершением протеолитического этапа, началом этапа латеральной сборки фибрина, максимальной активностью противосвертывающей системы. Поэтому в оценке данного этапа используется термин «***сдвиг ТЖ вправо»*** **(>t_3)** – тренд к хронометрической гипокоагуляции (>8,2 – верхний квартиль) или «***сдвиг ТЖ влево»*** **(<t_3)** – тренд к гиперкоагуляции (<5,7 – нижний квартиль).

Точка желирования находится в референтных величинах показателей здоровых лиц данной возрастной группы – сибирской популяции (**t_3** = 6,7) (см. рис. 3).

Вязкоупругие свойства сгустка на данном этапе фибриногенеза оцениваются по величине A_3 (300 о.е.), а показатель ИКД (A_3/t_3) определяет общий тренд ГП на переходном этапе. Показатель ИКД характеризует интегративную составляющую указанных процессов на этапах инициации / амплификации и пропагации, формирующих структуру и плотность сгустка (нПСФ).

ИКД соответствует структурной и хронометрической нормокоагуляции (**ИКД** = 38 о.е.) на протеолитическом этапе фибриногенеза.

Важным звеном в оценке коагуляционного тренда ГП является анализ показателя **КТА** (A_2 = (100 const) / (t_2–t_1)), **характеризующего интенсивность фаз пропагации и амплификации фибриногенеза**. Поскольку КТА регистрируется раньше показателя ИКД ($t_2 \approx$ 2–3 мин), он дает начальную информацию о тренде ГП: сдвиг вправо ($t_2 >$ 4 мин) – хронометрическая гипокоагуляция или сдвиг влево ($t_2 <$ 2 мин) – хронометрическая гиперкоагуляция. Это очень важно при проведении противотромботической терапии, так как оценка эффекта антикоагулянта позволяет более корректно определять дозировку и дискретность назначения препаратов.

Кроме того, показатель КТА очень удобен для оценки эффекта антикоагулянтного действия различных препаратов, поскольку рассчитываемая величина A_2 – const = 100 о.е.

Величина показателя КТА находится в нормокоагуляционном тренде фаз амплификации и пропагации (КТА – 32 о.е.).

Полимеризационный этап фибриногенеза, помимо стабилизационной фазы, оцениваемой ранее (МА; t_5), включает в себя процесс латеральной сборки фибрина **(ИПС)**, оценка которого, несмотря на относительную условность (временной интервал составляет 10 мин), дает важную информацию о скорости и структуре формирования ПСФ, которые зависят от коагуляционной, противосвертывающей и фибринолитической составляющих ГП.

В алгоритме определения ГП данного этапа фибриногенеза процесс латеральной сборки фибрина не изменен (b), усилен (c), угнетен (ИПС=N,>,<) по сравнению с таковым у здоровых лиц сибирской популяции.

Начальный этап гемокоагуляции оценивается показателями A_0, A_1, t_1, ИКК и характеризует состояние суспензионной стабильности крови (Fahreus, 1928), адгезивно-агрегационную активность форменных

элементов крови. На рис. 8a–8d представлены участки НПТГ, характеризующие начальные этапы коагуляции с различной степенью активности: нормальной (*A*), сниженной (*B*), усиленной (*C*).

Анализ начального этапа гемокоагуляции заслуживает самого пристального внимания, так как НПТЭГ позволяет оценивать реологические свойства цельной крови, связанные с суспензионной стабильностью клеток и её вязкостью, что обусловлено величиной «дзета-потенциала» эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, определенным соотношением белковых фракций плазмы (альбуминов, с одной стороны, глобулинов и фибриногена – с другой).

Мы рекомендуем производить анализ НПТЭГ на участке A_0–A_2, масштабируя кривую на весь экран монитора (см. рис. 8a–8d). Особенно важную роль данная процедура играет при оценке действия различных антиагрегантов.

В алгоритме оценки ГП на начальных этапах гемокоагуляции величина показателя t_1 характеризует состояние суспензионной стабильности крови. Дрейф показателя в сторону сокращения времени $t_1 < 0{,}6$ мин – снижение ССФЭК; увеличение $t_1 > 1{,}5$ мин – повышение ССФЭК.

Нормальная агрегационная активность ФЭК – показатель ИКК в диапазоне референтных величин здоровых лиц 27 [16; 36] о.е.; **усиление агрегационной активности ФЭК** – ИКК > 40 о.е.; **сниженная активность** – ИКК < 15 о.е.

Отсутствие динамики характеристик НПТЭГ в сторону снижения (см. рис. 8d) свидетельствует о существенной внутрисосудистой активации системы гемостаза, в первую очередь фазы инициации – состояния, для которого достаточно контакта крови с иглой, стенкой шприца, кюветой, иглой-резонатором для «запуска» процесса гемокоагуляции *ex vivo* с фазы амплификации / пропагации.

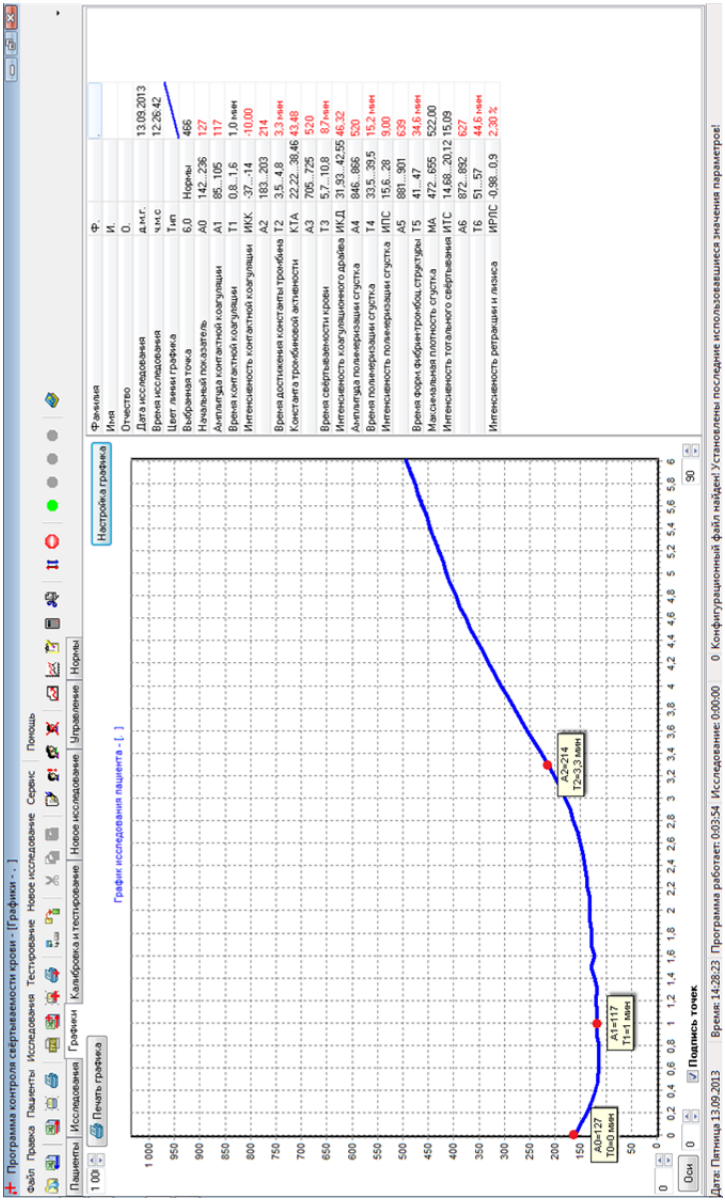


Рис. 8а. Масштабированный участок кривой НПТЭГ с «нормальной» активностью начального этапа коагуляции в пользовательском интерфейсе программы «ИКС ГЕМО-3»

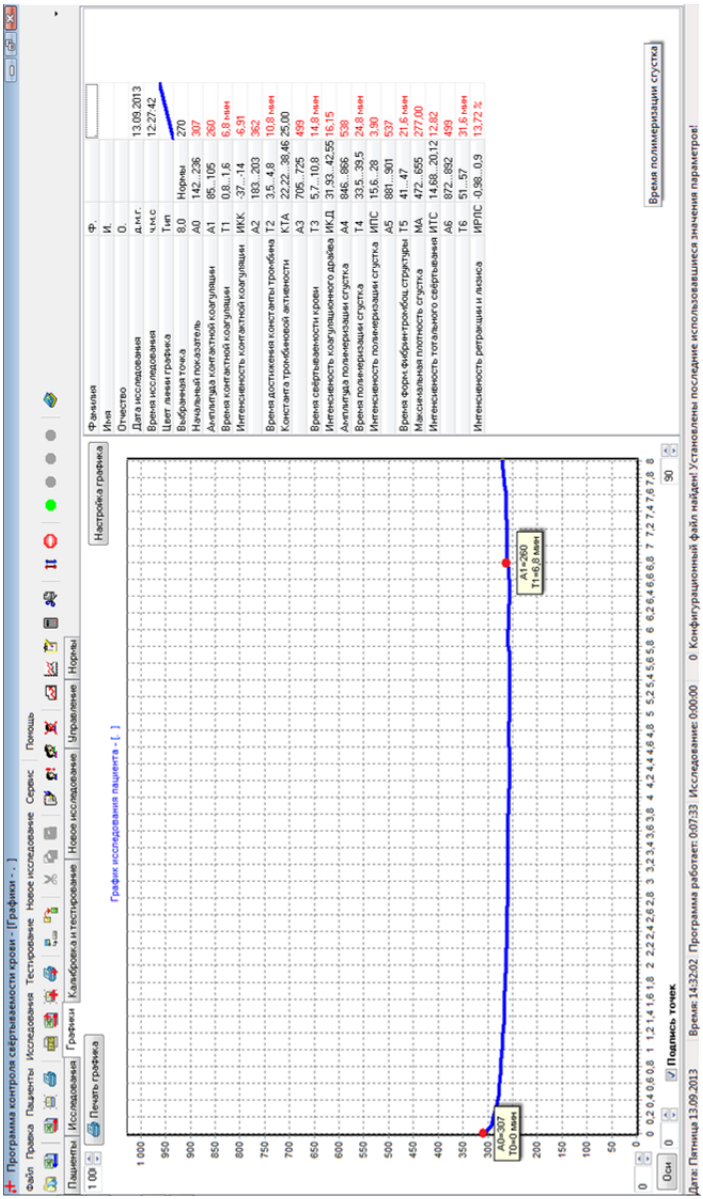


Рис. 8b. Масштабированный участок кривой НПТЭГ со «сниженной» активностью начального этапа коагуляции в пользовательском интерфейсе программы «ИКС ГЕМО-3»

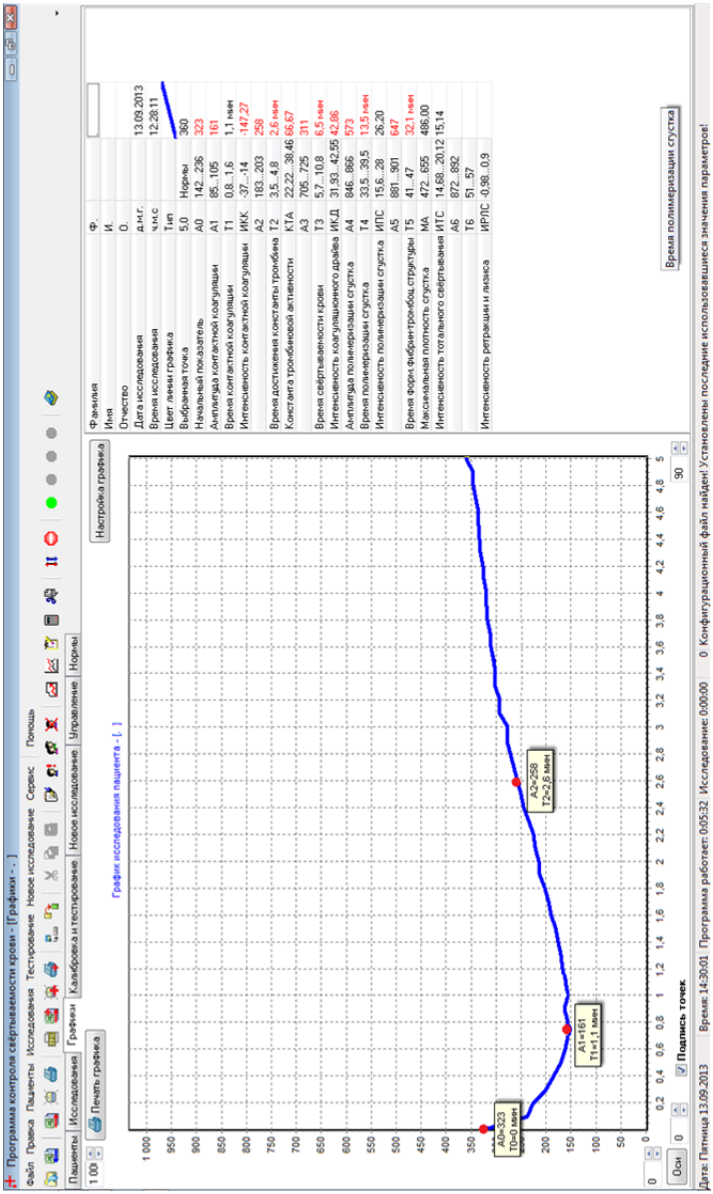


Рис. 8с. Масштабированный участок кривой НПТЭГ с «усиленной» активностью начального этапа коагуляции в пользовательском интерфейсе программы «ИКС ГЕМО-3»

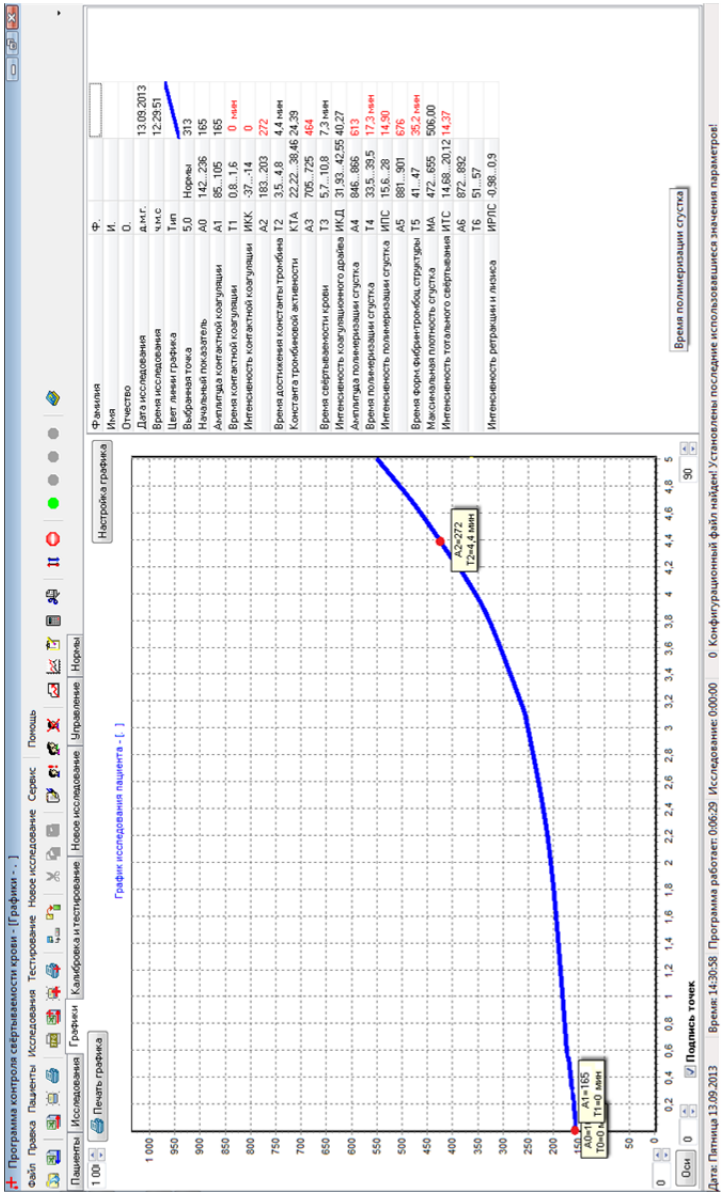


Рис. 8d. Масштабированный участок кривой НПТЭГ с внутрисосудистой активацией гемокоагуляции в пользовательском интерфейсе программы «ИКС ГЕМО-3»

Важным звеном в анализе начального этапа коагуляции является оценка показателя t_1, динамика которого определяет продолжительность фазы инициации / амплификации, тесно связанной с агрегационной активностью форменных элементов крови (более подробно данный этап анализа изложен в гл. 5).

При разработке метода НПТЭГ цельной крови авторы, в первую очередь, руководствовались необходимостью персонификации исследований системы гемостаза с учётом того, что основная роль тренда Point-of-care test заключается в создании клиницисту оптимальных условий для своевременной и правильной оценки степени расстройств РАСК, в выборе адекватных средств и методов их коррекции, а также контроля за эффективностью последних.

Мы полагаем, что врач, который читает эту книгу, уже знаком с методом НПТЭГ, работая на аппарате АРП-01М «Меднорд», но нуждается в помощи при проведении углубленного анализа НПТЭГ в конкретных клинических ситуациях, сопровождающихся расстройством различных звеньев РАСК, в том числе при проведении противотромботической терапии.

Не боясь быть неправильно понятыми, авторы хотят обратить внимание читателей на ряд, по их мнению, важных моментов, которые должны учитывать клиницисты и врачи-лаборанты, приступая к анализу результатов НПТЭГ:

– оценка функционального состояния РАСК методом НПТЭГ не заменяет, а значимо углубляет информацию о последней, полученную другими (клоттинговыми, амидолитическими, иммуноферментными) методами исследования, совпадающими по времени;

– обязательным условием адекватного анализа результатов НПТЭГ является наличие информации о концентрации фибриногена, активности АТ III, количестве тромбоцитов;

– алгоритм оценки ГП включает в себя аппроксимирование этапов гемокоагуляции на основные показатели НПТЭГ цельной крови (см. рис. 6);

– детальный анализ информации о приеме дезагрегантов, антикоагулянтов в течение семи предшествующих исследованию суток;

– максимально полная оценка генетических, анамнестических и клинических предпосылок возникновения геморрагических или тромботических расстройств РАСК;

– заключение о функциональном состоянии РАСК и ГП обследуемого в письменном виде с графиком НПТЭГ предоставляется лечащему врачу с рекомендациями необходимой коррекции выявленных расстройств.

В качестве примера приведем полный алгоритм анализа кривой НПТЭГ здорового добровольца (рис. 9, 10), рассмотренный нами ранее (заключение врача).

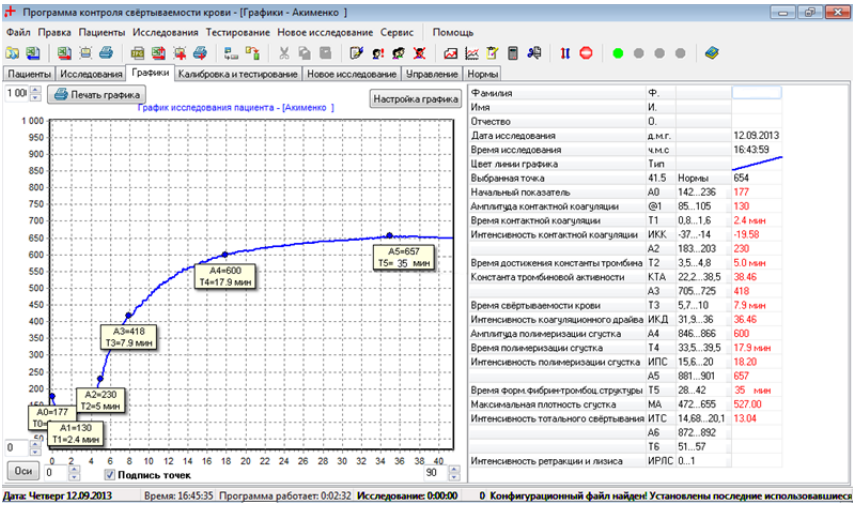


Рис. 9. Кривая НПТЭГ здорового добровольца в пользовательском интерфейсе программы «ИКС ГЕМО-3»

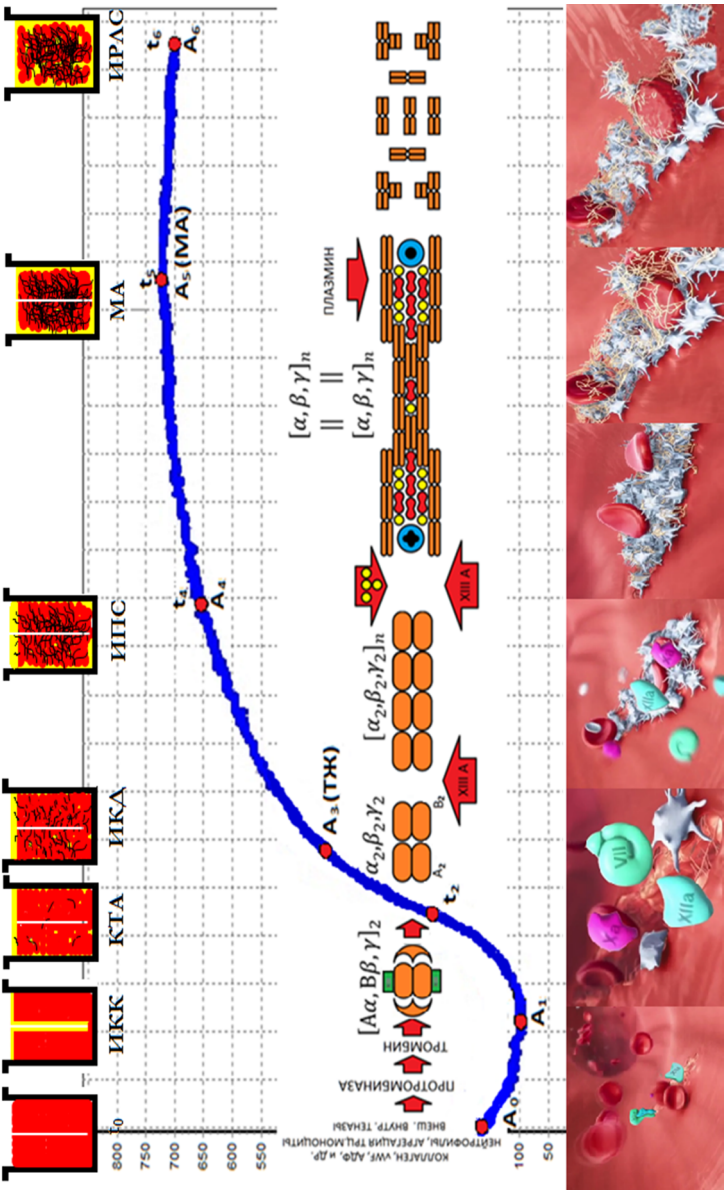


Рис. 10. Синхронизация характеристик кривой НПТЭГ с внутрисосудистым процессом фибриногенеза и свертывания крови в измерительной кювете (схема)

Заключение врача

Гемостатический потенциал обследуемого характеризуется структурной (МА = 527 о.е.) и хронометрической (t_5 = 35 мин) нормокоагуляцией, соответствующей референтным величинам показателей здоровых лиц конкретной возрастной группы (на этапе сформированного ПСФ). Регистрируемые в диапазоне референтных величин точка желирования (t_3 = 7,9 мин); ИКД = 36,5 о.е. и КТА = 38,6 о.е. свидетельствуют о нормокоагуляционном тренде ГП на протеолитическом этапе фибриногенеза. Состояние противосвертывающей системы (КСПА = 2,01 о.е.) адекватно коагуляционной активности ГП. Процесс латеральной сборки фибрина (ИПС = 18,2 о.е.) не изменен, соответствует общему коагуляционному тренду ГП. Суспензионная стабильность крови повышена (t_1 = 2,4 мин). Агрегационная активность ФЭК на этапе инициации не нарушена (как вариант – «в пределах референтных величин показателей здоровых лиц данной возрастной группы»).

Врач
Подпись

2. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ «ГЛОБАЛЬНЫХ» ТЕСТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ РАСК (ТЭГ, ТГТ, НПТГ)

В последние годы в клинической практике все большее внимание при исследовании системы гемостаза уделяют так называемым «глобальным» тестам, среди которых «золотым стандартом» практически во всем мире признан метод ТЭГ (Hartert, 1948). Ренессанс ТЭГ легко объяснить, если вспомнить, что он позволяет:

– проводить автоматический расчет анализируемых показателей (TEG5000, Rotem, Reo-Rox);

– использовать малую порцию исследуемого образца (≈ 0,4 мл) (цитратная кровь, плазма);

– оценивать динамику процесса фибриногенеза и лизиса сгустка;

– использовать его в режиме РОСТ;

– с определенным допущением оценивать эффективность антиагрегантной и антикоагулянтной терапии;

– работать с цельной кровью.

Приказами МЗ РФ № 572 от 01.11.2012, № 919 от 15.11.2012 метод ТЭГ включен в стандарт оснащения отделений анестезиологии-реаниматологии, палат интенсивной терапии, клинико-диагностических лабораторий; приказом № 388 от 20.06.2013 – в стандарт оснащения стационаров, отделений скорой медицинской помощи.

Сравним диагностические возможности классической ТЭГ (TEG5000) и НПТЭГ.

Являясь апологетами инструментальных методов исследования РАСК в режиме РОСТ (цельная кровь), авторы располагают более чем 30-летним опытом работы на отечественном ТЭГ, принцип

работы которого не отличается от такового современных аппаратов. Оба по сути – ротационные вискозиметры, регистрирующие одни и те же показатели: R, K, α, MA, ИТС, СФА (показатель, предложенный авторами, – «суммарная фибринолитическая активность» – запатентован в 1981 г.; а.с. 1110444).

Сравнительные исследования проводились синхронно на образцах цельной крови здоровых добровольцев (20 человек) и больных с преэклампсией (30 человек).

У 2 здоровых добровольцев анализ функционального состояния РАСК проводили в условиях ишемической пробы с локальной гипоксией.

Исследования на цельной крови обусловлены тем, что необходимость рекальцификации цитратной крови нарушает принцип анализа *ex vivo* и существенным образом меняет активность факторов, участвующих в фибриногенезе (Mann et al., 2010). К сожалению, на практике почти все работы по изучению гемостаза с использованием ТЭГ проводят на цитратной крови с применением активаторов и рекальцификацией. В качестве примера можно сослаться на основополагающее исследование проф. А.И. Буланова (2013), в котором наиболее полно представлены диагностические возможности ТЭГ (аппарат TEG5000).

Для доказательства дефектности анализа гемостаза с использованием цитратной крови мы рассматриваем динамику агрегатного состояния крови, взятой у здорового добровольца в стандартный вакутейнер (голубая крышка) SC2635405 объемом 5,4 мл, содержащий 3,8% цитрата натрия в соотношении 1:9. Исследования выполнялись на пробах крови из 20 вакутейнеров, взятых у 5 здоровых добровольцев, являющихся донорами с 10-летним стажем.

На рис. 11, 12 представлены кривые НПТЭГ, характеризующие максимальные (см. рис. 11) и минимальные (см. рис. 12) регистрируемые изменения агрегатного состояния крови через 30, 60, 90 мин от момента забора в вакутейнер.

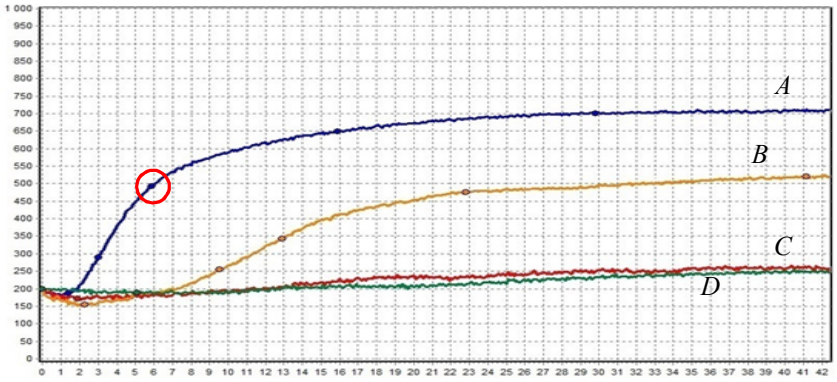


Рис. 11. Кривые НПТЭГ цельной (*A*) и цитратной крови здорового добровольца С. через 30 (*B*), 60 (*C*) и 90 мин (*D*) от момента забора, характеризующие максимальные изменения

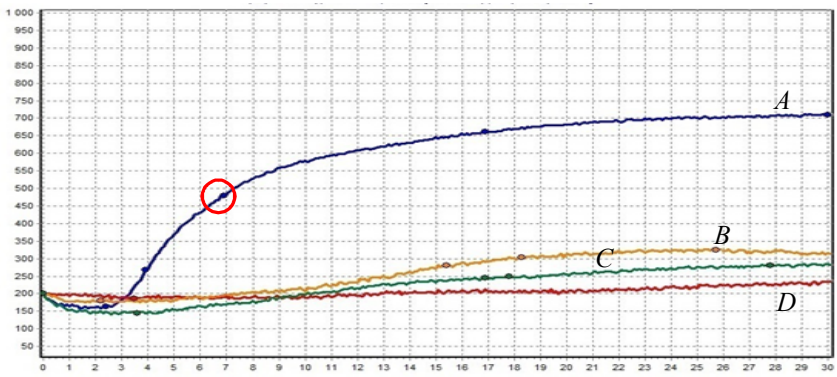


Рис. 12. Кривые НПТЭГ цельной (*A*) и цитратной крови здорового добровольца С. через 30 (*B*), 60 (*C*) и 90 мин (*D*) от момента забора крови, характеризующие минимальные изменения

Нам представляется крайне важным отметить факт отсутствия видимых сгустков в крови в вакутейнерах, несмотря на скрупулёзное наблюдение в процессе исследования. Тем не менее в течение 60 мин от момента забора в цитратной крови происходит очевид-

ная активизация процессов фибриногенеза, которая к 60-й минуте приводит к регистрации «желирования» и последующему лизису, а в одном из 20 исследований – образованию сгустка (очень рыхлого, разрушающегося при извлечении из кюветы). В табл. 1 представлены оценки агрегатного состояния крови в вакутейнерах с цитратом натрия через 30, 60, 90 мин от момента забора крови.

Анализ полученных результатов показывает, что даже в условиях декальцификации (цитрат 3,8%) агрегатное состояние крови претерпевает незначительные (≈ 10–20%), но, на наш взгляд, значимые изменения, сопровождающиеся потреблением факторов свертывания крови, снижение активности которых и описано в работе (Mann et al., 2010). Объяснение этому дает схема фибриногенеза (см. рис. 4). Контакт с чужеродной поверхностью (твердофазная активация кластера FXII) всегда приводит к инициации процесса коагуляции (пусть очень медленной) и фибринолиза (t-PA, u-PA), этот процесс идет без участия ионов Ca^{++} (см. все существующие руководства), а появление даже незначительного количества активированного кластера FVIII-IX приводит к слабой активации кластера FX,V,II и FVII (петля Джосса). *Ex vivo* – концентрация факторов фибриногенеза (свертывающих, антикоагулянтных, фибринолитических) – ограничена объемом пробы (0,45 мл) при проведении НПТЭГ и объемом вакутейнера (5,7 мл), но **тренд очевиден**.

После, на наш взгляд, убедительного обоснования необходимости работы с цельной кровью при оценке функционального состояния РАСК очень важен ответ на вопрос, который нам задают постоянно, встречаясь с методом НПТЭГ: в чем его отличие от классической ТЭГ (Hartert, 1948)?

Представленные исследования позволяют читателю самому ответить на этот вопрос. На рис. 13 представлены синхронные записи классической ТЭГ (TEG5000) и НПТЭГ (АРП-01М «Меднорд») здорового добровольца.

Таблица 1

Пока-затель	t_1	ИКК	t_2	КТА	t_3	ИКД	ИПС	t_5	МА	ИТС	ИРЛС	КСПА
n = 5 Фон	1 [0.8; 1.8]	16 [10; 20]	3.5 [3; 3.5]	30 [25; 34]	7 [6.8; 9]	32 [30; 35]	18 [15; 29]	30 [29; 32]	470 [450; 490]	15 [14; 16]	0.4 [0.2; 1]	2 [1.8; 3.4]
n = 20 30 мин	5 [4; 10]	1 [0; 2]	27 [15; 30]	2 [0; 3.3]	–	–	–	–	–	–	–	–
n = 20 60 мин	3 [2; 8]	6 [2; 10]	18 [15; 24]	8 [5; 12]	20 [16; 27]	12 [10; 20]	2 [1; 5]	48 [41; 60]	40 [32; 50]	0.9 [0.7; 1.2]	0.7 [0.3; 1]	6 [4; 10]
n = 20 90 мин	Не опр.	Не опр.	Не опр.	Не опр.	–	–	–	–	–	–	–	–

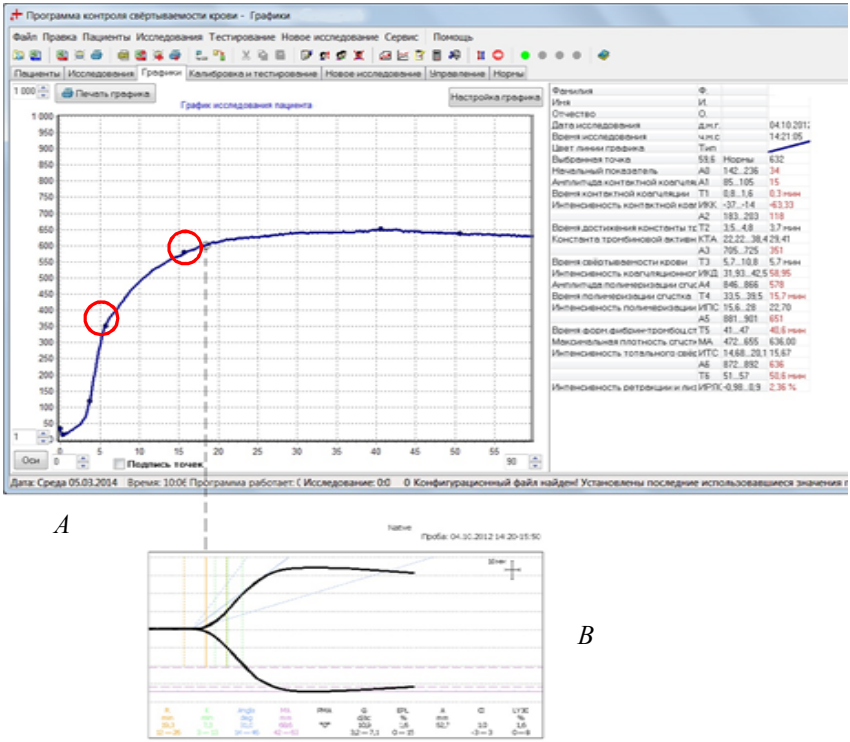


Рис. 13. Графики НПТЭГ (*A*) и ТЭГ (*B*), синхронно записанные в пробах цельной крови здорового добровольца А. 32 лет

Сравнительный анализ полученных графиков показывает, что первые аналитические изменения ТЭГ регистрируются на 19-й минуте – окончание показателя R – времени реакции – и начало показателя K – константы тромбина (7,3 мин); время достижения MA программой не определяется, но легко вычисляется и составляет ≈42 мин. Из показателей, характеризующих структуру сгустка, отметим MA = 68,6 о.е. и LY30 = 1,6% – активность фибринолиза.

Синхронизация по времени – начало коагуляции и окончание – формирование ПСФ – показывает, что продолжительность процес-

са – 42 мин (ТЭГ) и 40,6 мин (НПТЭГ) – практически совпадает, учитывая тот факт, что 42 мин ТЭГ получены расчетным путем. Разница в оценке ФА крови обусловлена тем, что величина 1,6% (ТЭГ) получена через 30 мин после регистрации МА, и формула расчета (сравнение площадей) отличается от формулы расчета ИРЛС, оцениваемой НПТЭГ. Очевидно, что при увеличении времени наблюдения от момента формирования ПСФ до аналитически регистрируемого лизиса точность оценки литической активности возрастает. Программа «ИКС ГЕМО-3» позволяет определять ИРЛС в диапазоне 10–60 мин.

Перенос единственной реперной точки ТЭГ (R = 19 мин) на график НПТЭГ показывает, что она близка по времени t_4 (определяется как t_3 + const = 10 мин) и используется при оценке состояния латеральной сборки фибрина.

Таким образом, анализ хронометрических констант ТЭГ – R, K, T – показывает, что за временной интервал R «lag-time» протекают все фазы протеолитического этапа фибриногенеза (инициация, амплификация, пропагация), а начиная с показателя K – const тромбина – оцениваются этапы латеральной сборки и стабилизации фибрина, т.е. полимеризационный этап III фазы свертывания крови.

В табл. 2 представлены коэффициенты корреляции 62 синхронных исследований ТЭГ и НПТЭГ, выполненных на пробах цельной крови. В таблице не приведен «аналитически значимый КК R и t_4, равный 0,555, поскольку отличие t_4 от ТЖ (t_3) состоит в const = 10 мин и не требует отдельного анализа.

Таблица 2

Показатель	t	R	MA	α	K
t_5	0,804				
t_3		0,555			
MA			0,533		
ИКД				0,320	
t_3					0,207

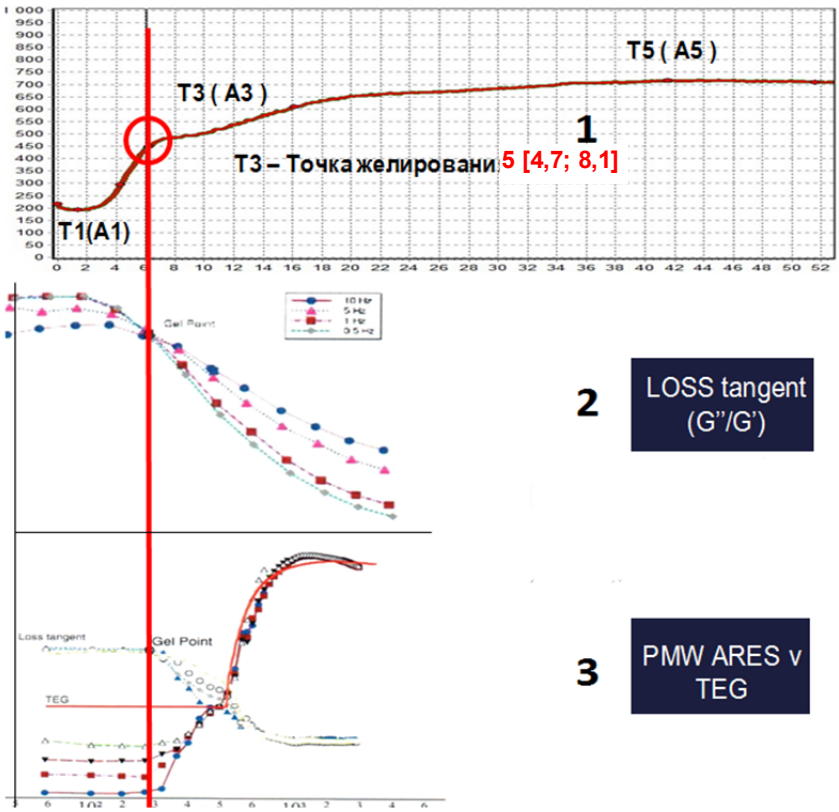


Рис. 14. Сравнительный анализ результатов исследования свертывания цельной крови методами ТЭГ, ФПМС (*2*, *3*) и НПТЭГ (*1*)

Если объяснения тесной связи t (ТЭГ), t_5 (НПТЭГ) и умеренной (МА) не требуется, то показатель КК = 0,6 (R и t_3), на наш взгляд, заслуживает рассмотрения, особенно в свете исследований группы английских ученых (P.A. Evans, K. Hawkins, M. Lawrence, R.L. Williams, M.S. Barrow, N. Thirumobi, P.R. Williams), которые также провели сравнительный анализ ТЭГ с различными реометриче-

скими методиками, в том числе ФПМС. На рис. 14 представлены результаты сравнительного анализа ТЭГ и ФПМС (Evans, 2008) и НПТЭГ здорового добровольца: точка желирования, регистрируемая методом ФПМС в цельной крови, определяется на 240-й секунде, а R ТЭГ – на 600-й секунде. Данные результаты попадают в диапазон референтных величин t_3 и R, полученных в наших исследованиях.

Наличие значимой связи ТЖ (t_3 НПТЭГ) и времени реакции R ТЭГ мотивировало нас на проведение исследования по оценке диагностической ценности показателя R – времени реакции. На рис. 15 представлены графики ТЭГ и НПТЭГ, записанные синхронно до и после проведения ишемической пробы (Тютрин и др., 1981, а.с. № 1110444, 1981).

Влиянию последней на функциональное состояние РАСК с момента её появления в качестве диагностического теста посвящено огромное количество работ, поэтому не будем описывать детали её выполнения, а оценим динамику показателей ТЭГ и НПТЭГ.

На графике ТЭГ в ответ на пробу регистрируется увеличение времени формирования ПСФ: T_5 возрастает с 48,5 до 50,1 мин, а МА – с 62 до 64 о.е. Определение показателя ИТС=МА/ t_5, по непонятным причинам отсутствующего в алгоритме расчетов метода ТЭГ, свидетельствует об усилении интенсивности тотального свертывания крови с 1,27 до 1,29. При этом время реакции возрастает в ответ на пробу с 14,7 до 15,2 мин, а константа K снижается с 5,2 до 4,5 мин при увеличении значения α от 36 до 36,9 о.е. Анализ динамики показателей ТЭГ показывает, что в ответ на ишемическую пробу происходят замедление, как вариант снижения активности, угнетения протеолитического этапа гемокоагуляции (инициация / амплификация, пропагация) =>R, а также активизация как вариант усиления активности процессов полимеризации и стабилизации ПСФ (<K;>∟α;>MA) на фоне отсутствия реакции фибринолитической системы (ΔLY = 30).

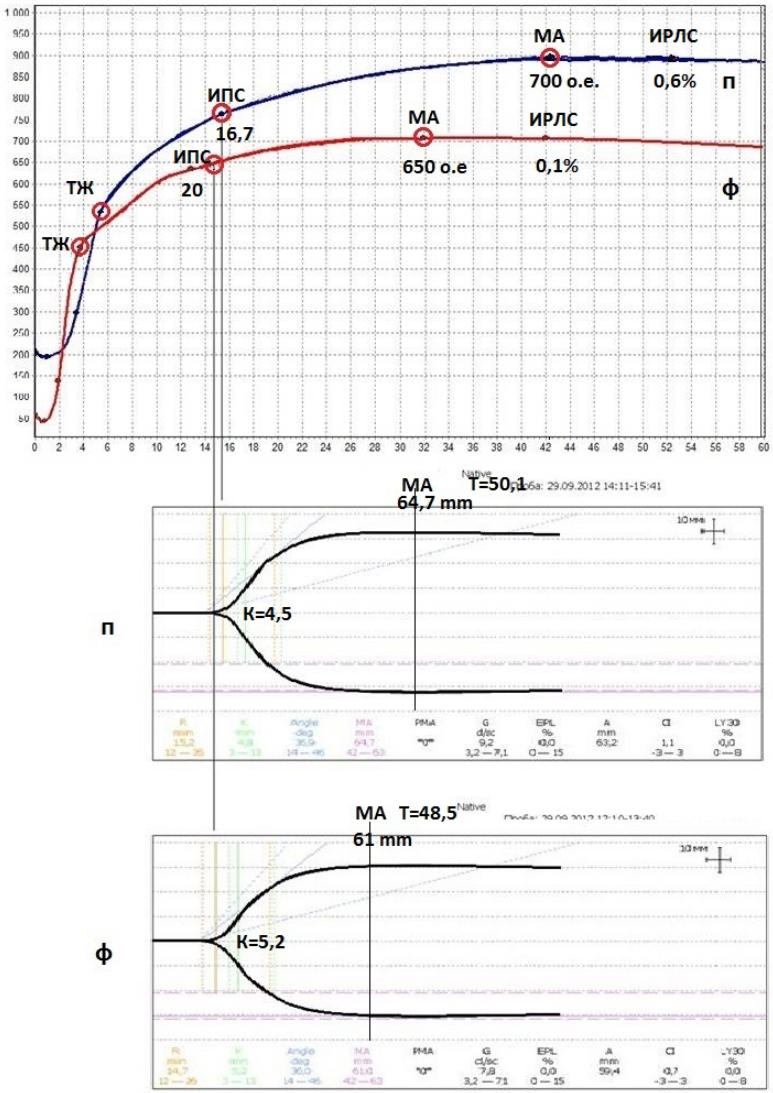


Рис. 15. Сравнительный анализ результатов ТЭГ и НПТЭГ цельной крови здорового добровольца при проведении ишемической пробы (ф – фон; п – проба)

Оценка результатов проведенного анализа показывает, что ТЭГ позволяет произвести диагностически значимое определение гемокоагуляционных изменений на мощный раздражитель – локальную гипоксию (модель Вирховской триады), которые могут быть определены так: замедление (вариант – угнетение) процессов, предшествующих образованию сгустка (динамика R), и ускорение (вариант активизации) процессов полимеризации фибрина (<K;>∟α;>MA;>ИТС) на фоне отсутствия реакции ФС.

Анализ динамики показателей НПТЭГ до и после проведения ишемической пробы в алгоритме ранее сформулированной оценки ГП свидетельствует, что после проведения ишемической пробы ГП обследуемого характеризуется сдвигом в сторону хронометрической гипо- и структурной гиперкоагуляции (t_5 = +10 мин; ΔMA = +50 о.е.) на фоне усиления суммарной литической активности крови (ΔИРЛС = +0,6%). Сдвиг точки желирования вправо (Δt_3 = +1,5 мин) и снижение ИКД на 32 о.е. свидетельствуют о развитии гипокоагуляционного тренда на протеолитическом этапе фибриногенеза. Сдвиг времени реакции t_1 вправо и двукратное снижение ИКК (ΔИКК = 10) демонстрируют повышение суспензионной стабильности крови и снижение агрегационной активности ФЭК. Вероятно, указанные изменения НПТЭГ индуцированы усилением эндотелиальной антитромботической активности (повышение атромбогенности сосудистой стенки) и появлением продуктов фибринолиза, обладающих антикоагулянтной активностью, оцениваемых по КСПА, снижающейся в ответ на пробу с 2,87 до 2,0 о.е. Таким образом, проведение ишемической пробы позволяет оценить реакцию ГП на моделирование **Вирховской триады**, которая включает в себя: противотромботическую реакцию эндотелия, снижение агрегационной активности ФЭК, структурную и хронометрическую гипокоагуляции на протеолитическом этапе фибриногенеза, этапе латеральной сборки, сменяющиеся структурной гиперкоагуляцией на этапе стабилизации ПСФ, очевидно, связанной с активацией тромбоцитов в структуре

сгустка. Указанные изменения формируются в результате адекватной, компенсаторной реакции противосвертывающей и литической активности крови, а также ФЭК.

Заключительная часть данного раздела монографии посвящена сравнительному анализу НПТЭГ с завоевывающим в последние годы широкое распространение «глобальным» методом исследования РАСК – Тестом Генерации Тромбина.

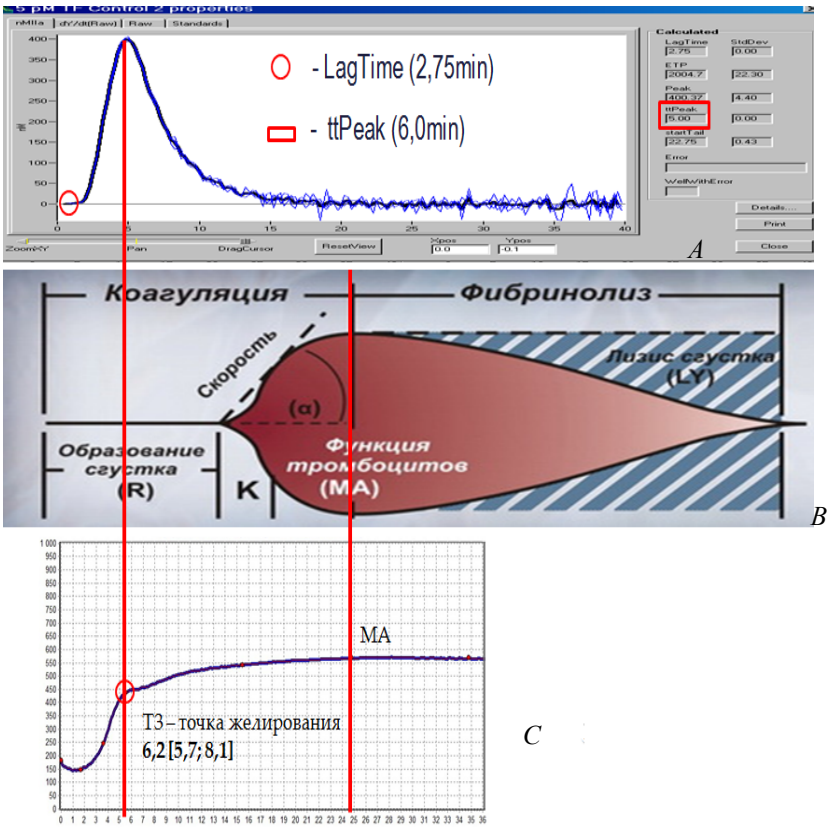


Рис. 16. Сравнение графиков регистрации гемокоагуляции, полученных методами ТГТ (*A*), ТЭГ (*B*) и НПТЭГ (*C*)

Представленные на рис. 16 графики взяты из открытых источников (рекламные проспекты), демонстрирующих возможности тестов. Цель, которую мы преследовали, заключается в демонстрации хронометрического совпадения пика тромбиновой активности, регистрируемого методом ТГТ (ttPeak = 6,0 мин), и точки желирования метода НПТЭГ (t_3 = 5,2 мин), полученных разными исследованиями в разное время в различных лабораториях. Разница в результатах (Δt = 0,8 мин), очевидно, связана с субстратами исследований: ТГТ – цитратная плазма, НПТЭГ – цельная кровь.

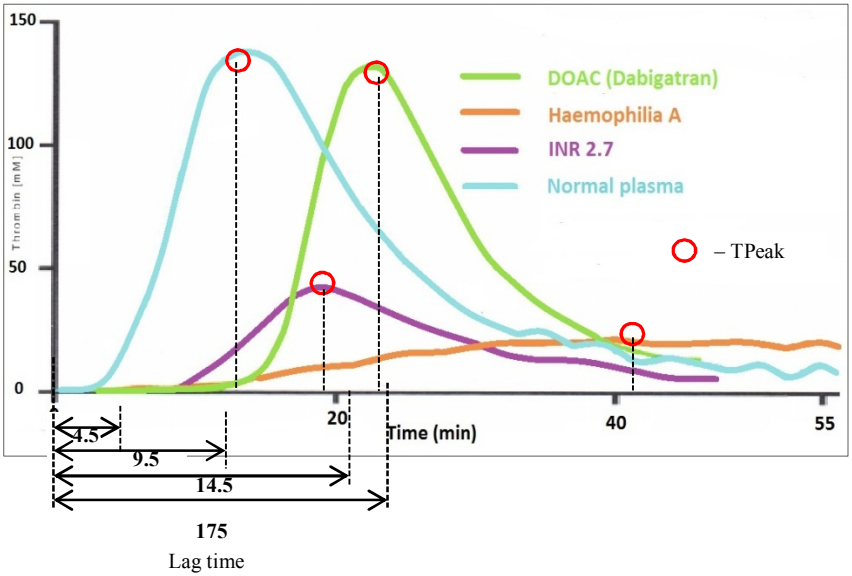


Рис. 17. Калиброванная автоматизированная тромбограмма. Новейший физиологический функциональный тест глобальной оценки системы гемостаза (из презентации А.П. Момота (2014))

Не менее интересным оказалось сравнение результатов ТГТ, представленных в презентации проф. А.П. Момота (2014), при оценке гемостатического статуса здорового добровольца, больного

гемофилией А., больного, принимающего дабигатран и варфарин (рис. 17), с результатами метода НПТЭГ, полученными у здорового добровольца, больного гемофилией А., пациента с болезнью Виллебранда и здорового добровольца через 8 ч после принятия 110 мг дабигатрана (рис. 18).

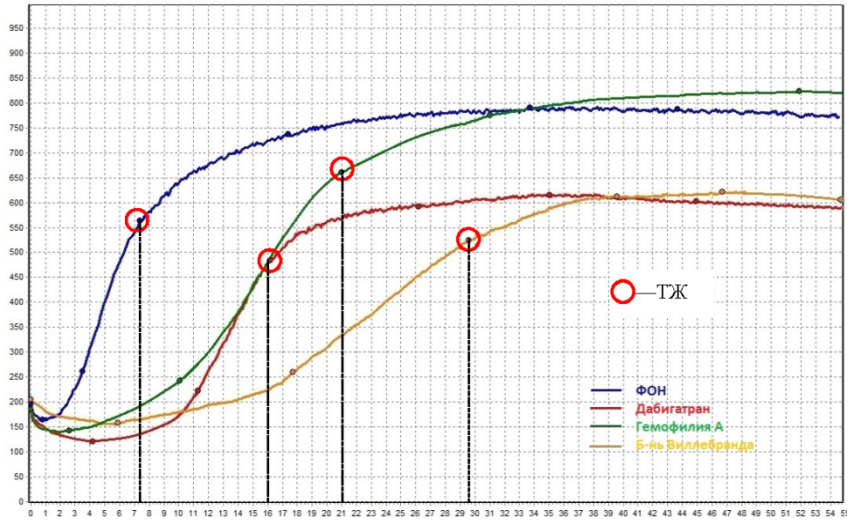


Рис. 18. Кривые НПТЭГ, зарегистрированные в пробе цельной крови здорового добровольца, больного гемофилией А., пациента с болезнью Виллебранда и здорового добровольца через 8 ч после приема 110 мг дабигатрана

Обратим внимание читателя на очевидный общий тренд динамики TPeak (ТГТ) и ТЖ (НПТЭГ) – аналогия очевидна. Несовпадение по времени не принципиально, так как мы сравниваем случайные исследования без синхронизации, в разных субстратах (плазма – цельная кровь), а при исключении из расчета «lag-time» при проведении ТГТ сравниваемые точки (TPeak и ТЖ) практически совпадают. Формат монографии не позволяет изложить весь арсенал исследований по сравнительному анализу ТГТ и НПТЭГ. Данные работы выполнялись

совместно с клинико-диагностической лабораторией НИИ КПССЗ г. Кемерова под руководством проф. О.В. Груздевой.

На рис. 19 представлены характерные кривые ТГТ и НПТЭГ, выполненные у здорового добровольца М. 30 лет. Не вдаваясь в подробный анализ, приведем один результат, полученный при сравнительной оценке ТГТ и НПТЭГ в различных клинических ситуациях: коэффициент корреляции ТЖ (НПТЭГ) и TPeak (ТГТ) равен **0,854.**

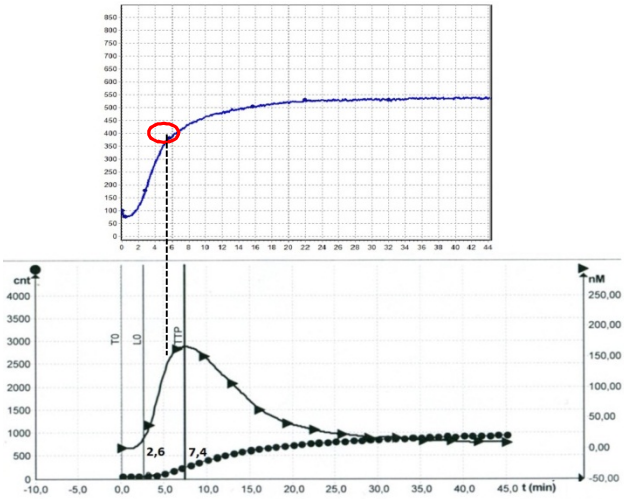


Рис. 19. Кривые НПТЭГ (цельная кровь) и ТГТ (плазма) здорового добровольца М. 30 лет

Таким образом, можно сделать один, по нашему мнению, очень важный вывод: *представленные «глобальные» тесты оценки ГП с различной полнотой дают информацию о процессе фибриногенеза в исследуемом субстрате, наиболее* ***полную*** *– в цельной крови, значительно* ***меньшую*** *– в цитратной крови и плазме.*

3. РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз подкожных вен и тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА), остаются важнейшей проблемой клинической медицины и затрагивают профессиональную сферу врачей всех без исключения специальностей. Значение ВТЭО обусловлено их чрезвычайно высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациента.

Тромботическое поражение венозного русла нижних конечностей, прежде всего глубоких вен, представляет собой острое состояние, развивающееся в результате комплексного действия ряда факторов. По данным статистических отчетов Министерства здравоохранения Российской Федерации, у нас в стране ежегодно регистрируют около 80 000 новых случаев данного заболевания. В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается в несколько раз и достигает 200 случаев на 100 000 в год. Легочную эмболию регистрируют ежегодно с частотой 35–40 случаев на 100 000 человек.

Непосредственная угроза жизни больного связана не с тромботическим поражением венозного русла, а с ТЭЛА. В течение месяца после выявления ТГВ от легочной эмболии умирают 6% пациентов. Но даже благополучный исход острого периода не означает разрешения проблемы. В отдаленном периоде после тромбоза глубоких вен формируется посттромботическая болезнь (ПТБ) нижней конечности, сопровождающаяся глубокой дезорганизацией работы веноз-

ной системы нижних конечностей с высокой вероятностью развития трофических язв. Еще одним возможным осложнением является хроническая постэмболическая легочная гипертензия, развивающаяся в исходе распространенной обструкции легочного артериального русла. Тяжелая хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЭЛГ) в течение 5 лет приводит к смерти 10–15% больных, перенесших массивную ТЭЛА.

Повышение качества диагностики, лечения и профилактики ВТЭО позволяет спасти жизни тысяч людей, обеспечивает заметное снижение финансового давления на бюджет здравоохранения благодаря предотвращению тяжелых инвалидизирующих заболеваний. Добиться перелома ситуации возможно только с помощью широкого внедрения высокоэффективных лечебно-диагностических программ и стандартизации способов профилактики ВТЭО. Непременным условием служит строгое выполнение врачами всех специальностей современных рекомендаций, разработанных на основе совокупного мирового опыта.

Ассоциация флебологов России
Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России
Всероссийское общество хирургов
Российское научное медицинское общество терапевтов
Общество специалистов по неотложной кардиологии

Утверждено совещанием экспертов 20.05.2015, Москва

Впервые принятый ГОСТ Р56377–2015 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбоэмболических синдромов» практически ввел их в ранг закона. По нашему мнению, это архиважно для клинической практики врачей всех специальностей. На с. 52 ГОСТа по существу представлен доказательный алгоритм тактики и стратегии врача при диагностике, лечении и профилактике синдрома ВТЭ.

Однако с одним тезисом мы не можем согласиться:

...Врач-клиницист должен отдавать себе отчет, что точно предсказать, у кого из пациентов произойдет ВТЭО, **невозможно**. Можно обсуждать только различную степень вероятности этих состояний...

Мы уверены, что это не так. Выявленное состояние **тромбоопасности** при наличии клинических признаков Вирховской триады **всегда приводит к синдрому ВТЭ**.

Крылатый афоризм Шота Руставели «Каждый мнит себя стратегом, видя бой со стороны» не смог нас удержать от обоснования нашей сентенции.

Постулат Вирховской триады тромбообразования как основной причины развития ВТЭО имеет полуторавековую историю и в настоящее время трансформировался в сложнейший комплекс взаимодействия ключевых систем гомеостаза, требующий адекватной оценки на этапах формирования синдрома ВТЭО.

На рис. 20 мы попытались схематически представить ВТТ в свете известных на сегодняшний день, не вызывающих сомнения основных участников фибриногенеза.

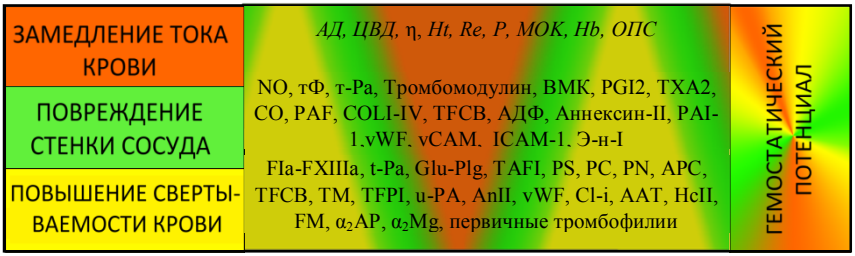


Рис. 20. Вирховская триада тромбообразования

Как видно из представленной адаптированной схемы компонентов ВТТ, индуктивный метод анализа функционального состояния РАСК a priori не сможет определить все «галактические» взаимосвязи её основных участников и оценить их роль в функционировании системы.

Мы уверены, что учение о гемостатическом потенциале результирующей РАСК открывает новые возможности для оценки роли различных гемокоагуляционных кластеров в формировании основного итога её функционирования – **адекватного кровотока ↔ полноценного сгустка**.

Попытка оценки ГП была сделана в 80-х гг. прошлого столетия академиком О.К. Гавриловым с использованием «глобального» теста ТЭГ (Гаврилов, 1981). К сожалению, «информационная недостаточность теста», позволяющая оценивать только заключительные этапы фибриногенеза – латеральную сборку фибрина, стабилизацию и лизис – и косвенно судить о ключевом ферменте РАСК – тромбине, привели к определению ГП как общей характеристики системы гемостаза, представляющей собой целую совокупность биологических структур, обеспечивающих жидкое состояние крови в условиях диалектического единства внешней и внутренней сред организма с единовременным сохранением потенциальной возможности к коагуляции крови в случае нарушения такого единства и актуализации противоречий.

По этой причине сформировалось расплывчатое определение гемостатического потенциала, под которым понимают источники, возможности, средства, запасы, которые могут быть приведены в действие, использованы для решения задач сохранения жидкого состояния крови или её коагуляции в зависимости от нужд организма (Там же).

Использование дедуктивного подхода к анализу характеристик НПТЭГ позволяет не только оценивать состояние ГП на этапе формирования ПСФ-результирующей РАСК, но и определять интенсивность процесса гемокоагуляции на этапах инициации / амплификации, пропагации, латеральной сборки, стабилизации, лизиса, производить их количественную оценку (рис. 21).

Столь пристальное внимание, уделяемое определению ГП, вызвано тем, что до настоящего времени в гемостазиологии в силу

различных причин отсутствует общепринятый алгоритм (стандарт заключения) оценки функционального состояния РАСК.

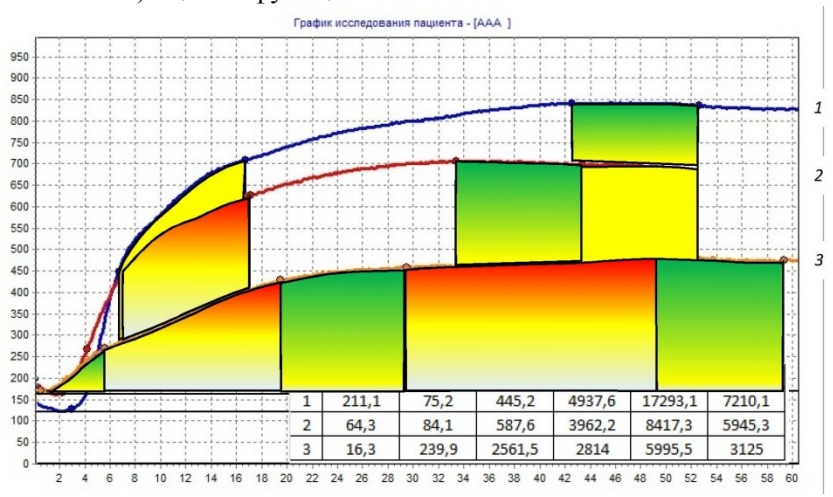


Рис. 21. Возможности количественной оценки функционального состояния всех этапов фибриногенеза при оценке ГП методом НПТЭГ

По нашему мнению, это, в первую очередь, связано с отсутствием объективного критерия, характеризующего результирующую системы как на этапе образования ПСФ, так и на всех этапах фибриногенеза – гемостатического потенциала. Авторы определяют ГП так:

> Интегративная составляющая процесса гемокоагуляции, которая обеспечивает необходимую текучесть крови и останавливает её экстравазацию при нарушении проницаемости и повреждении сосудистой стенки.

В рамках данного определения мы и будем излагать материал в последующих главах.

4. ФОРМИРОВАНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ГРУПП ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ (ГРУПП СРАВНЕНИЯ)

Важнейшей составляющей любого исследования является интерпретация результата. При этом ключевую роль играет установление отличия результатов конкретного пациента от референтного интервала, так называемых нормальных обследуемых.

Применительно к ГП необходимо понимать, что на его состояние оказывает влияние огромное количество факторов – от времени суток до состояния алертности. Тем не менее, что очень важно, независимо от исходного состояния определяющим в оценке ГП является *поддержание баланса коагуляционного потенциала и противосвертывающей системы, обеспечивающих формирование полноценного ПСФ и его возможного лизиса.*

Любое воздействие, сопровождающееся тромбинемией, вызывает активацию противосвертывающей и литической активности крови, а степень их реакции и определяет состояние ГП, которое мы оцениваем.

Вышесказанное не исключает, а скорее делает необходимым создание в каждом лечебном учреждении, независимо от его клинического профиля, различных референтных групп в так называемых нормальных условиях. В качестве ориентира можно использовать показатели НПТЭГ, заложенные в программе «ИКС ГЕМО-3» аппаратно-программного комплекса АРП-01М «Меднорд». Следует помнить, что это результаты условно здоровых добровольцев сибирской популяции (мужчин, женщин).

Прежде чем продолжить повествование, мы хотим обратить внимание читателя на показатели НПТЭГ здорового мужчины и

здоровой женщины, представленные на рис. 6. Ранее мы указывали на отсутствие значимых различий показателей НПТЭГ в сравниваемых группах, но это при включении всех обследуемых женщин в одну группу, независимо от гормонального фона на период обследования. Дальнейшая работа по оценке ГП женщин привела нас к необходимости сформировать 3 референтные группы здоровых небеременных женщин, состояние ГП которых требует детальной оценки. К сожалению, такая информация в доступной нам литературе отсутствует. Представленные ниже результаты читатели могут использовать в своих исследованиях как референтные данные метода для здоровых небеременных женщин сибирской популяции. Выборку составили 64 здоровые небеременные женщины, обследованные канд. мед. наук В.Ф. Клименковой в клинике Областного перинатального центра г. Томска (рис. 22).

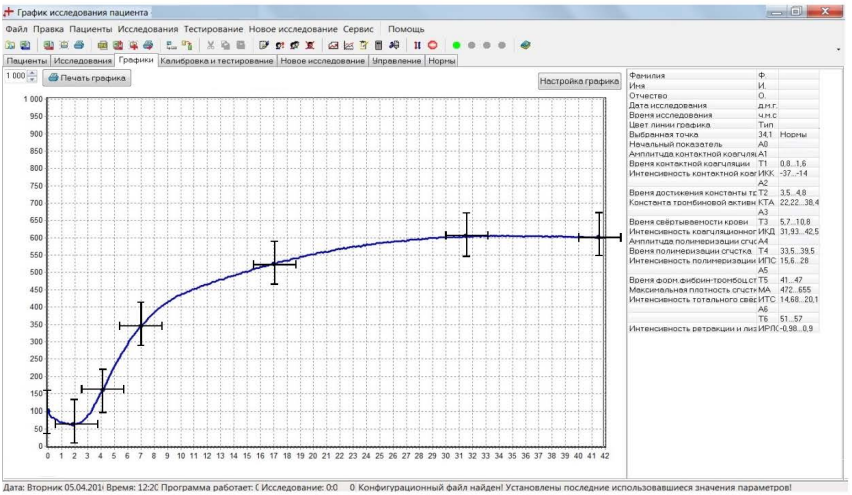


Рис. 22. Характеристика НПТЭГ выборки здоровых добровольцев с указанием доверительных интервалов в пользовательском интерфейсе программы «ИКС ГЕМО-3»

В качестве группы сравнения мы использовали показатели НПТЭГ, зарегистрированные у 20 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте 20–32 лет в интервале 8–10 ч в состоянии покоя (рис. 23).

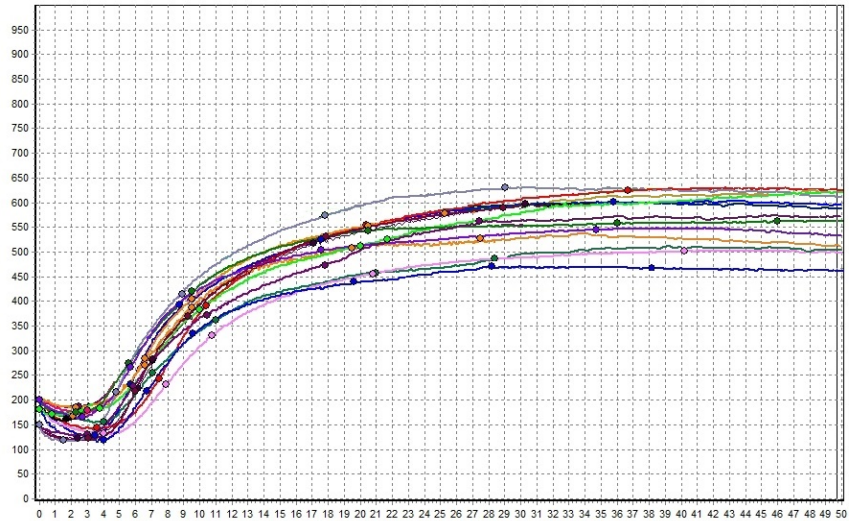


Рис. 23. Показатели НПТЭГ в референтной группе здоровых добровольцев сибирской популяции

На рис. 24 показано, что ГП обследуемой Е. характеризуется хронометрической гиперкоагуляцией на этапе формирования ПСФ и сохранением структурной нормокоагуляции (t_5 = 22 мин; МА = 481 о.е.). Сдвиг ТЖ влево и вверх свидетельствует о хронометрической и структурной гиперкоагуляции на протеолитическом этапе фибриногенеза (t_3 = 5,9 мин; КТА = 42 о.е., ИКД = 55 о.е.).

Выявлено значимое ослабление процесса латеральной сборки фибрина (ИПС = 13) на фоне усиления процесса стабилизации ПСФ. Значимое усиление фазы инициации вызвано снижением суспензионной стабильности ФЭК при сохранении их агрегацион-

ной активности в верхних границах диапазона референтных величин здоровых лиц (t_1 = 0,38 мин; ИКК = 29). Противосвертывающая активность крови усилена адекватно активности коагуляционного звена (КСПА = 4,3). Состояние литической активности крови соответствует уровню ГП обследуемой (ИРЛС ≈ 2,5%).

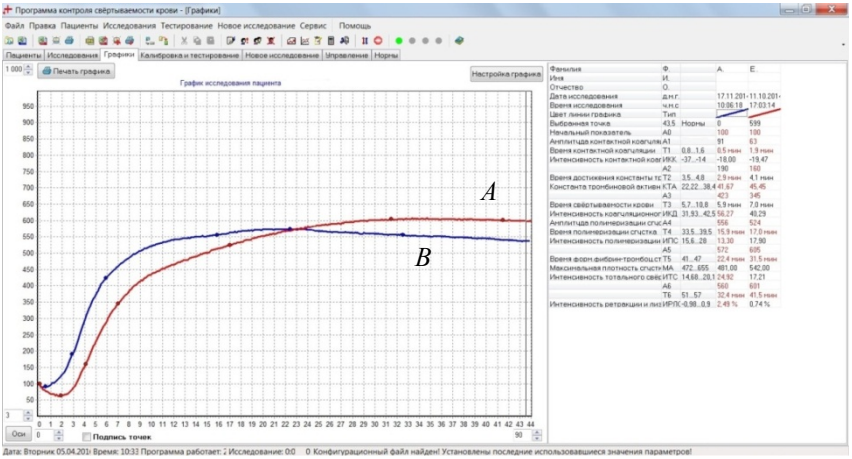


Рис. 24. Кривые НПТЭГ обследуемой Е. 26 лет в лютеиновую фазу цикла (*A*) и здорового добровольца (*B*)

Оценка ГП в референтной группе здоровых женщин в лютеиновую фазу цикла на пике действия **прогестерона** показала очевидный тренд в сторону хронометрической гиперкоагуляции при сохранении структурной нормокоагуляции и адекватной реакции противосвертывающей и литической активности крови (рис. 25).

Следующим этапом оценки ГП в данной референтной группе был период овуляции (пик действия **эстрадиола**). На рис. 26 представлены результаты НПТЭГ добровольца Б. 24 лет в сравнении с НПТЭГ, записанной в лютеиновую фазу цикла.

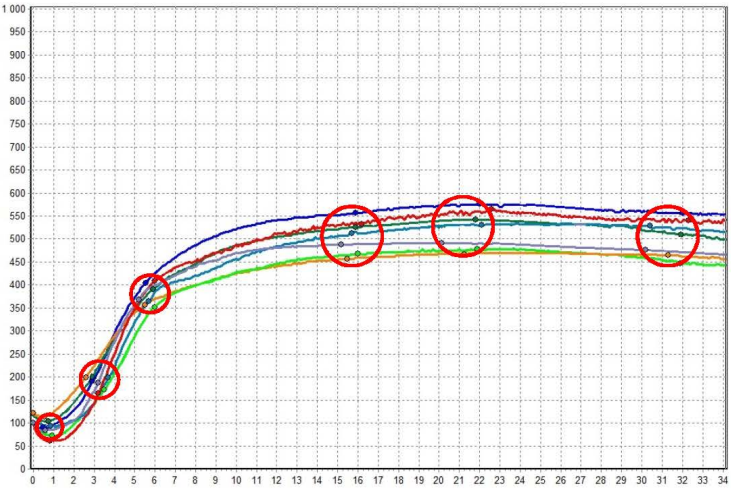


Рис. 25. Кривые НПТЭГ, зарегистрированные у обследуемых референтной группы в лютеиновую фазу цикла

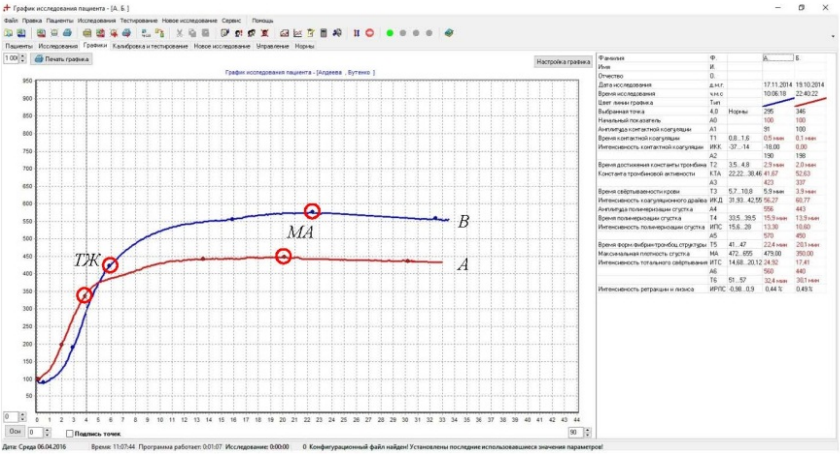


Рис. 26. Кривые НПТЭГ обследуемых в период овуляции (*A*) и в лютеиновую фазу цикла (*B*) в пользовательском интерфейсе «ИКС ГЕМО-3»

Данная иллюстрация демонстрирует алгоритм сравнительной оценки результатов НПТЭГ, который, по нашему мнению, является универсальным и может использоваться при оценке ГП в любых клинических ситуациях.

Алгоритм сравнения. Динамика ГП характеризуется сдвигом НПТЭГ влево и вниз. Хронометрическая гиперкоагуляция на этапе формирования ПСФ сопровождается структурной гипокоагуляцией, что сохраняет ИТС на прежнем уровне (Δt_5 = 4 мин, ΔМА = –87 о.е., ΔИТС = 0,5 о.е.). Сдвиг ТЖ влево и динамика показателей КТА и ИКД свидетельствуют о тренде к структурной и хронометрической гиперкоагуляции на протеолитическом этапе фибринолиза (Δt_3 = –2 мин, ΔКТА = 10 о.е., ΔИКД = 4,5 о.е.). Процесс латеральной сборки фибрина незначительно снижен (ΔИПС = –3 о.е.), структурная гипокоагуляция, вероятно, вызвана сокращением этапа формирования ПСФ. Суспензионная стабильность крови значимо снижается (Δt_1 = 0,2 мин). Агрегация ФЭК повышена (ΔИКК = 30 о.е.). Гиперкоагуляционный тренд протеолитического этапа фибриногенеза сопровождается адекватной реакцией ПСС (КСПА > до 5,5 о.е.). Литическая активность крови снижена до 0,3%.

На рис. 27 показаны результаты НПТЭГ, зарегистрированные у обследуемых референтной группы в фазу овуляции.

На заключительном этапе анализа данного алгоритма рассмотрим динамику результатов НПТЭГ в референтной группе в «фолликулиновую» фазу цикла. На рис. 28 представлены кривые НПТЭГ, зарегистрированные в уже знакомую нам лютеиновую фазу цикла и в фолликулиновую, на фоне «mensis».

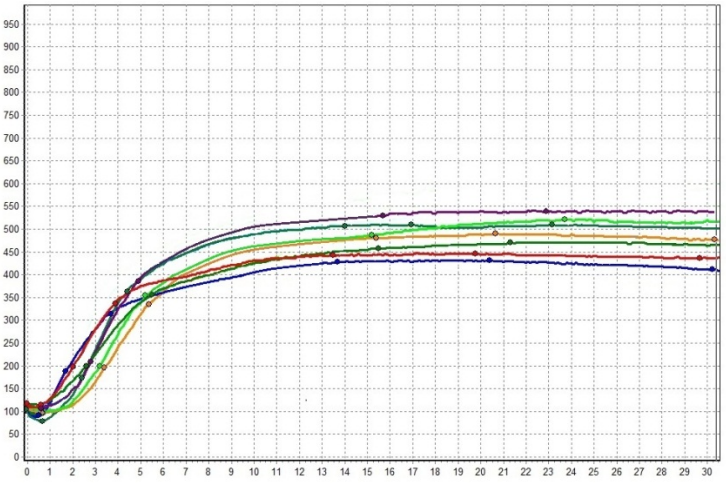


Рис. 27. Кривые НПТЭГ референтной группы обследуемых, зарегистрированные в фазу овуляции

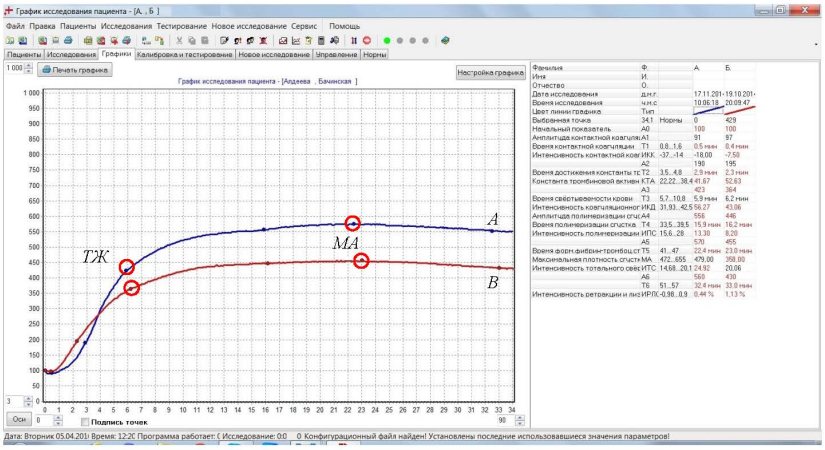


Рис. 28. Кривые НПТЭГ в лютеиновую (*A*) и фолликулиновую (*B*) фазы цикла в пользовательском интерфейсе «ИКС ГЕМО-3»

Развернутый алгоритм сравнительной оценки характеристик НПТЭГ в лютеиновую и фолликулиновую фазы цикла. Результаты НПТЭГ на этапе формирования ПСФ характеризуются сдвигом вправо и вниз, свидетельствуя о структурной и хронометрической гипокоагуляции (Δt_5 = 1 мин, ∆МА = –125 о.е.). Сдвиг ТЖ и снижение показателя ИКД манифестируют гипокоагуляционный тренд ГП на протеолитическом этапе фибринолиза (Δt_3 = 0,3 мин, ∆ИКД = –13 о.е.), сохраняющийся на этапе латеральной сборки и стабилизации фибрина (∆ИПС = –5 о.е.). Регистрируемое усиление тромбиновой активности (∆КТА = 10 о.е.) на начальных этапах фибриногенеза (инициация / амплификация) – нередко встречающаяся реакция ГП на фоне выраженного снижения ССК и агрегации ФЭК (Δt_1 = 0,1 мин, ∆ИКК = –15 о.е.). Повышенная активность ПСС, вероятно, обусловлена антикоагулянтным действием ПДФ вследствие значимого усиления литической активности крови (∆КСПА+1 о.е.; ∆ИРЛС+1%).

Считая основной целью данного раздела монографии демонстрацию необходимости и возможности формирования референтных групп сравнения при исследовании функционального состояния РАСК методом НПТЭГ у женщин в различных клинических ситуациях, мы не могли не представить читателю данные оценки гормонального фона (табл. 3) у обследуемых референтной группы (показатели эстрадиола и прогестерона в фолликулярную, овуляторную и лютеиновую фазы цикла любезно предоставлены проф. Г.Т. Каировым).

Таблица 3

Показатель	Гормональная активность (n = 34)		
Фазы цикла	Фолликулярная	Овуляторная	Лютеиновая
Эстрадиол, пмоль/л	137,6 [39,6;544,6]^x	294,6 [36,7;834,6]^x	116,4 [134;455]
Прогестерон, пмоль/л	2,4 [0,32;2,23]^x	5,1 [0,48;9,41]^x	38,9 [10,5;95,5]

Возможность программы «ИКС ГЕМО-3» формировать в пользовательском интерфейсе различные комбинации характеристик НПТЭГ из базы данных делает очень удобным сравнительный анализ ГП при различных клинических состояниях и в различных референтных группах.

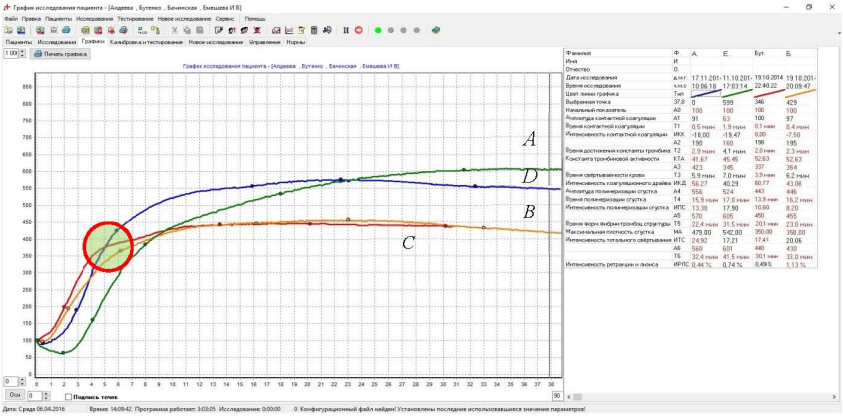


Рис. 29. Сравнительный анализ характеристик НПТЭГ здорового добровольца (*A*) и женщин в лютеиновую (*B*), фолликулярную (*C*) и овуляторную (*D*) фазы цикла

Как видно из представленных на рис. 29 результатов НПТЭГ, отчетливо прослеживаются гендерные различия ГП, которые отсутствуют при сравнении показателей НПТЭГ мужчин и женщин (см. рис. 5, 6), а также значимый тренд хронометрической гипокоагуляции на этапе формирования ПСФ у мужчин, сопровождающийся структурной гиперкоагуляцией («структурная гиперкоагуляция» по сравнению с показателями НПТЭГ, анализируемыми в данном конкретном случае), хронометрической и структурной гипокоагуляцией на всех этапах фибриногенеза, и, кроме того, высокий уровень суспензионной стабильности крови и агрегационной активности ФЭК на фоне сниженной ПС и литической активности крови.

Ярким примером диагностической значимости сравнения показателей НПТЭГ обследуемых с существующими в различных референтных группах являются кривые НПТЭГ, представленные на рис. 30.

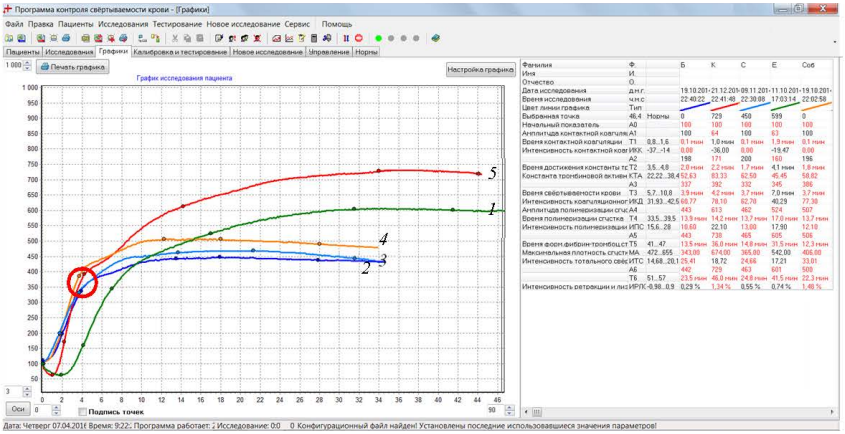


Рис. 30. Кривые НПТЭГ, зарегистрированные у здорового добровольца (*1*), у здоровой женщины в фазу овуляции (*2*); у здоровых женщин, принимающих КОК в течение 2 лет (*3*, *4*) и 3 месяцев (*5*), в пользовательском интерфейсе программы «ИКС ГЕМО-3»

ГП обследуемых, принимающих КОК в течение 2 лет, практически соответствует таковым у здоровых женщин в фазу овуляции (описаны нами ранее). У обследуемой, принимающей КОК в течение 3 мес, регистрируется структурный гиперкоагуляционный сдвиг кривой НПТЭГ влево и вверх на фоне значимого (по сравнению со здоровым добровольцем) усиления агрегационной активности ФЭК и снижения суспензионной стабильности (ΔИКК = 36 о.е., Δt_1 = 0,9 мин).

Хочется обратить внимание читателя на важность правильного формирования референтных групп (групп сравнения). Максимально полный анализ данных (от анамнеза, знания фармакодинамики

и фармакокинетики принимаемых препаратов вкупе с нейрогуморальным статусом обследуемого) позволяет осуществить персонифицированную терапию выявленных расстройств РАСК.

Уважаемые коллеги! Прежде чем перейти к оценке влияния различных лекарственных препаратов на функциональное состояние РАСК методом НПТЭГ, нам представляется важным обсудить вопрос о подходах к коррекции различных звеньев системы гемостаза и об оценке её эффективности.

Отсутствие стандартизированных, доступных и информативных методов и тестов оценки функционального состояния РАСК, способов оценки эффективности действия используемых препаратов приводит к тому, что дозы и дискретность назначения последних варьируются в разы, а в подавляющем большинстве случаев врачи следуют рекомендациям различных схем лечения или профилактики тромбогеморрагических расстройств, что не позволяет осуществлять персонифицированную терапию, значение которой трудно переоценить.

Спектр существующих тестов для оценки клинического эффекта противотромботической терапии огромен. Применяемые методы имеют разную чувствительность, специфичность, прогностическую значимость. Некоторые методы оценки функции тромбоцитов позиционируются как стандартизированные, обеспечивающие «режим РОСТ». Тем не менее в каждой клинике существует «свой» набор тестов и методов для оценки функционального состояния системы гемостаза и контроля за антиагрегантной, антикоагулянтной, тромболитической терапией от определения времени кровотечения до оценки агрегационной функции тромбоцитов на Multiplate, Chronolog или от ВСК до TEG5000, Rotem или ИФМ определения факторов свертывания, хромогенных субстратов, ТГТ. Арсенал методов зависит от многих факторов, начиная с финансовых возможностей и заканчивая квалификацией сотрудников и пониманием проблемы администрацией клиники.

Однако вернемся к основной теме нашего руководства – диагностической значимости результатов НПТЭГ при оценке ГП цельной крови. Для этого еще раз вернёмся к рис. 4 и 5, где изображена блок-схема свёртывания крови и лизиса ПСФ. Основной принцип анализа ГП очевиден: не существует изолированного действия антиагрегантов на тромбоциты, антикоагулянтного действия – на свёртывание крови, тромболитического – на фибриноген, НПСФ и ПСФ; действие любого препарата плейотропно и индивидуально. Поэтому антиагрегантное, антикоагулянтное и тромболитическое действие препарата должно оцениваться по степени влияния на все этапы фибриногенеза от инициации / амплификации, пропагации, латеральной сборки, стабилизации до лизиса ПСФ.

НПТЭГ как метод РОСТ контроля ГП диктует необходимость демонстрации возможности анализа эффектов действия различных препаратов на все этапы фибриногенеза при проведении моно- и комбинированной терапии.

Антиагреганты, антикоагулянты и «тромболитики» – неотъемлемые составляющие противотромботической терапии. В этой очередности и рассмотрим возможности НПТЭГ в оценке влияния препаратов указанных групп на ГП.

5. ОЦЕНКА ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА РАСК В ПРОБАХ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ПРИ ПРИЕМЕ АНТИАГРЕГАНТОВ

Антиагрегантная терапия включает широкий спектр препаратов с различным механизмом действия и выраженностью антиагрегантного эффекта: аспирин, клопидогрель, пентоксифиллин, дипиридамол и др. (рис. 31).

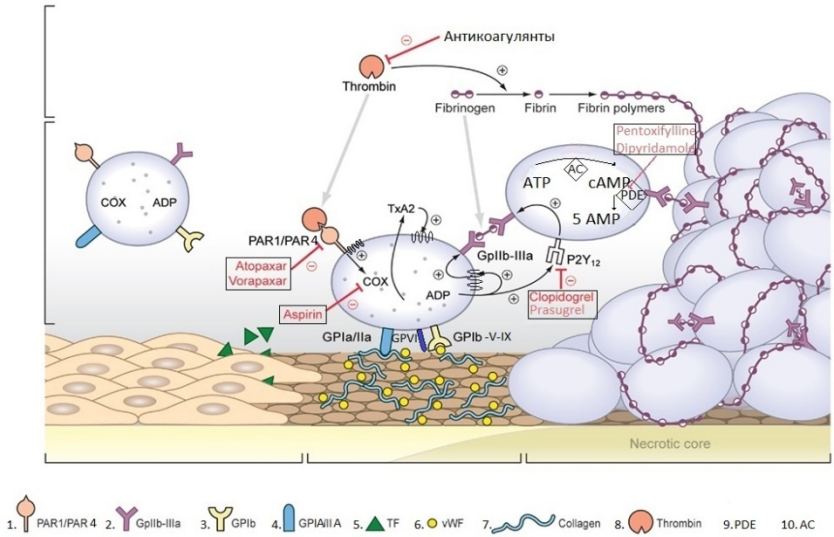


Рис. 31. Схема механизма действия антиагрегантов:
1 – тромбиновые рецепторы тромбоцитов (≈ 2 000 на 1 трц); *2* – рецепторы vWF, фибрина, фибриногена (≈50 000); *3* – рецепторы vWF, тромбина (≈50 000); *4* – рецепторы Ia/IIa коллагена (≈ 1 000); *5* – тканевый фактор (TF Ber cell); *6* – vWF (фактор Виллебранда); *7* – коллаген; *8* – тромбин; *9* – PDE-фосфодиэстераза; *10* – AC-аденилатциклаза

5.1. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме ингибитора циклооксигеназы 1-го типа

До настоящего времени практически во всех схемах проведения антиагрегантной терапии в качестве «золотого стандарта» антиагрегантом выступает аспирин. Рассмотрим влияние различных доз препарата на ГП здорового добровольца (рис. 32a, 32b).

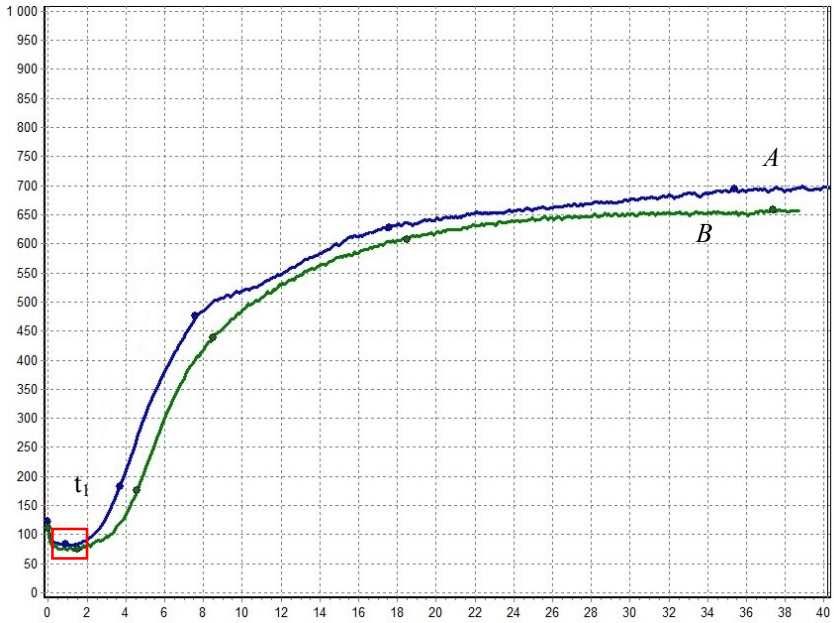


Рис. 32a. Кривые НПТЭГ здорового добровольца до (*A*) и через 12 ч (*B*) после приема 75 мг кардиомагнила

Как видим, значимые изменения регистрируются на этапе инициации фибриногенеза, время реакции (t_1) увеличивается от 0,85 до 1,9 мин, ИКК снижается от 29 до 13 о.е. – свидетельство повы-

шения ССК и снижения агрегационной активности ФЭК. Динамика остальных показателей, характеризующих весь процесс формирования сгустка (КТА, t_3, ИКД, ИПС, МА), несущественна и может быть обозначена как тренд ГП к структурной и хронометрической гипокоагуляции. Вместе с тем если использовать количественную оценку изменения ГП, описанную ранее (сравнение S^2), то видно, что «активность» ГП после приема 75 мг кардиомагнила снижается на 5%.

Несмотря на то, что пользовательский интерфейс программы «ИКС ГЕМО-3» представляет в цифровом виде все анализируемые показатели ГП, мы рекомендуем при оценке антиагрегантного действия различных по механизму действия препаратов производить масштабирование начального участка кривой НПТЭГ.

Это позволяет визуализировать эффект и значительно облегчает предварительную оценку действия назначаемого препарата.

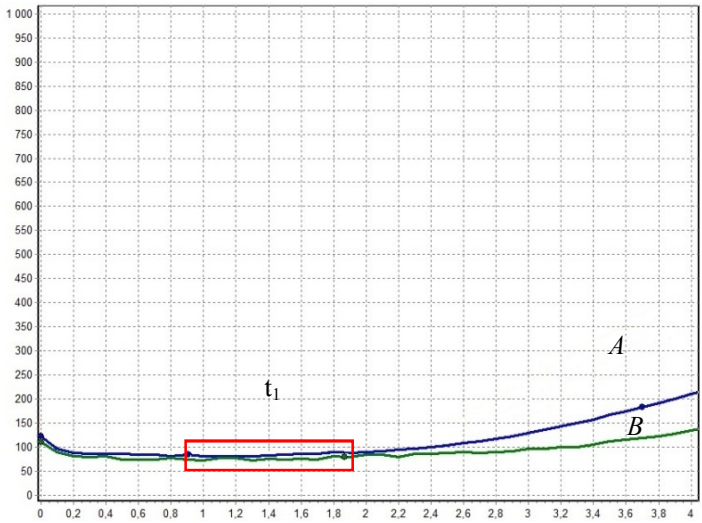


Рис. 32b. Масштабированные кривые НПТЭГ здорового добровольца до (*A*) и через 12 ч (*B*) после приема 75 мг кардиомагнила

На рис. 33a, 33b представлена почасовая динамика характеристик НПТЭГ после приема 75 мг кардиомагнила.

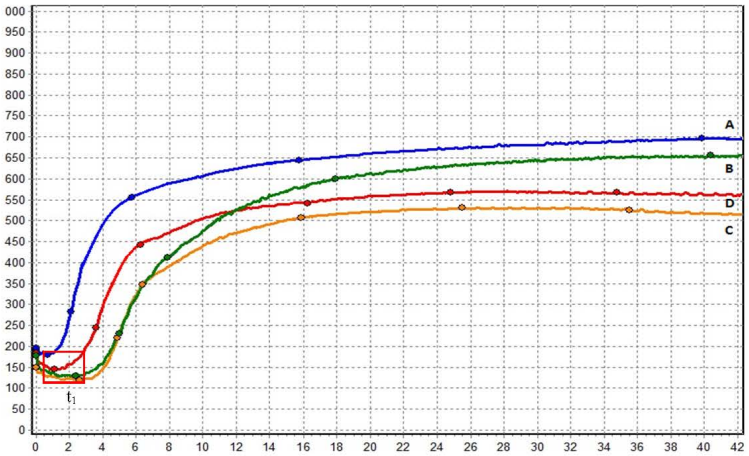


Рис. 33a. Фрагмент кривой НПТЭГ здорового добровольца до (*A*) и через 2 (*B*), 4 (*C*) и 8 ч (*D*) после приема 75 мг кардиомагнила

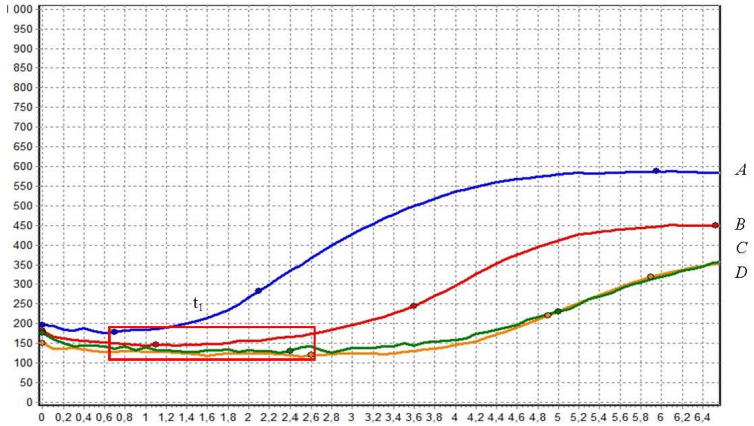


Рис. 33b. Масштабированная кривая НПТЭГ здорового добровольца до (*A*) и через 2 (*B*), 4 (*C*) и 8 ч (*D*) после приема 75 мг кардиомагнила

Изменения ССК и агрегация ФЭК регистрируются на кривой НПТЭГ через 2 ч после приема препарата, достигая максимума к 4-му часу и сохраняются в течение всего периода наблюдения (24 ч). В большинстве случаев антиагрегантный эффект кардиомагнила (однократный прием 75 мг) сохраняется до 4 сут. При этом состояние ГП при приеме кардиомагнила может быть охарактеризовано как сдвиг кривой вправо, в первую очередь это касается реакции тромбиновой активности (<КТА<ИКД>t_2>t_3). Мы не ставили целью исследовать влияние кардиомагнила на ГП обследуемого, наша задача – *показать возможность* оценки этого влияния, что отчетливо демонстрируют анализируемые показатели НПТЭГ: t_1, ИКК.

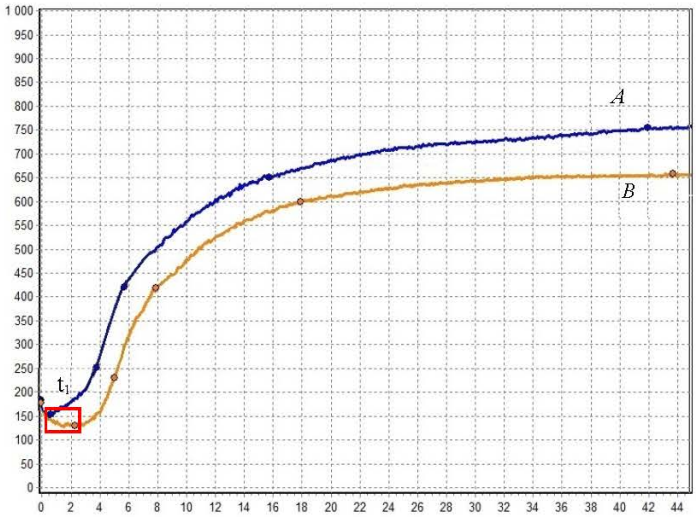


Рис. 34а. Выделенный фрагмент кривой НПТЭГ здорового добровольца до (*A*) и через 12 ч (*B*) после приема 150 мг кардиомагнила

Наличие возможности оценки действия кардиомагнила (75 мг) на состояние ГП в пробе цельной крови в режиме РОСТ делает, по

нашему мнению, очень важной демонстрацию *возможности оценки дозы* препарата на ГП. Помимо вышеуказанной дозы кардиомагнила (75 мг), мы оценим влияние 150 мг кардиомагнила на состояние ГП здорового добровольца (рис. 34a, 34b). Как видим, ГП обследуемого характеризуется значимым изменением ССК и агрегационной активности ФЭК. Динамика показателей t_1, ИКК после приема 150 мг кардиомагнила практически соответствует таковой при дозе препарата 75 мг, тренд хронометрической гипокоагуляции более выражен.

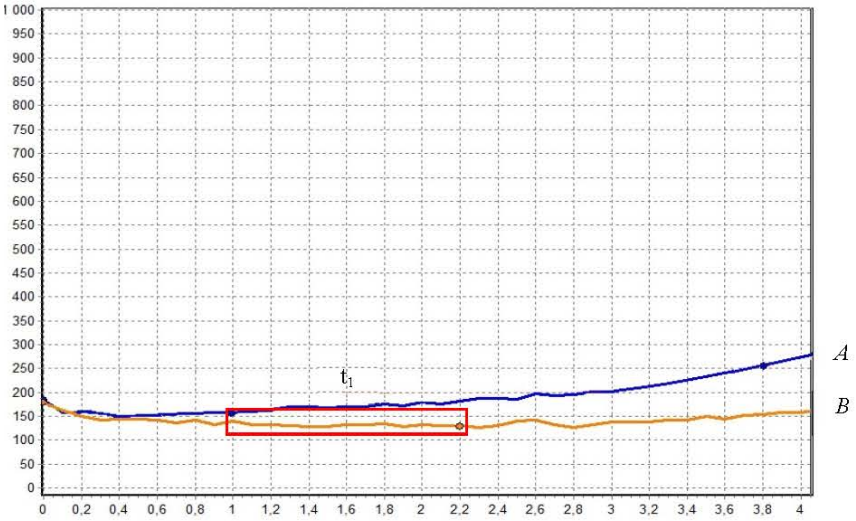
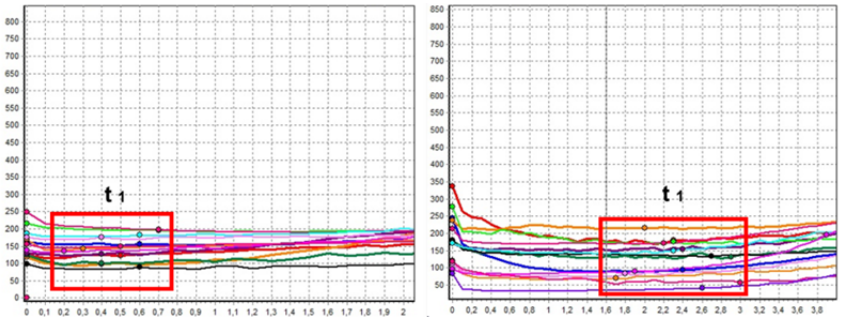


Рис. 34b. Масштабированные фрагменты НПТЭГ здорового добровольца до (*A*) и через 12 ч (*B*) после приема 150 мг кардиомагнила

На рис. 35, *а, б* представлены масштабированные участки кривых НПТЭГ до (*а*) и через 12 ч (*б*) после приема 75 мг кардиомагнила.



а *б*

Рис. 35. Масштабированные участки кривых НПТЭГ, записанные у 10 здоровых добровольцев до (*а*) и через 12 ч (*б*) после приема 75 мг кардиомагнила

5.2. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме селективного ингибитора АДФ-рецепторов тромбоцитов

На сегодняшний день наиболее известным и активно применяемым в современной отечественной медицине антиагрегантом после АСК является клопидогрель.

Клопидогрель – ингибитор агрегации тромбоцитов, антиагрегант. Селективно и необратимо блокирует рецепторы тромбоцитов $P2Y_{12}$, препятствуя связыванию АДФ с последними. Характеризуется высокой биодоступностью. Время достижения C_{max} = 1 ч. Максимальный эффект (60% подавления агрегации) наблюдается через 4–7 дней после постоянного приема 50–100 мг в сутки. Антиагрегационный эффект сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7–10 дней).

Препятствует активации рецепторов GP IIb/IIIa, тормозит АДФ-индуктируемую агрегацию тромбоцитов, ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, путем блокады повышения активности тромбоцитов освобожденным АДФ. Не влияет на активность фосфодиэстеразы.

Торможение агрегации тромбоцитов происходит уже в первый день лечения. Статистически значимое и зависящее от дозы торможение агрегации тромбоцитов наблюдается через 2 ч после приема внутрь разовой дозы клопидогреля. Является пролекарством, биотрансформируется с образованием активного метаболита. $T_{1/2}$ составляет около 8 ч (из инструкции по приему препарата).

В реалиях ранее представленного дизайна оценки антиагрегантного действия АСК – почасовой динамики ГП здорового добровольца, оцениваемой методом НПТЭГ при дозе препарата 75 и 150 мг, были проведены клинические исследования с клопидогрелем.

На рис. 36a, 36b представлены кривые НПТЭГ здорового добровольца А. 28 лет до и после приема 75 мг клопидогреля.

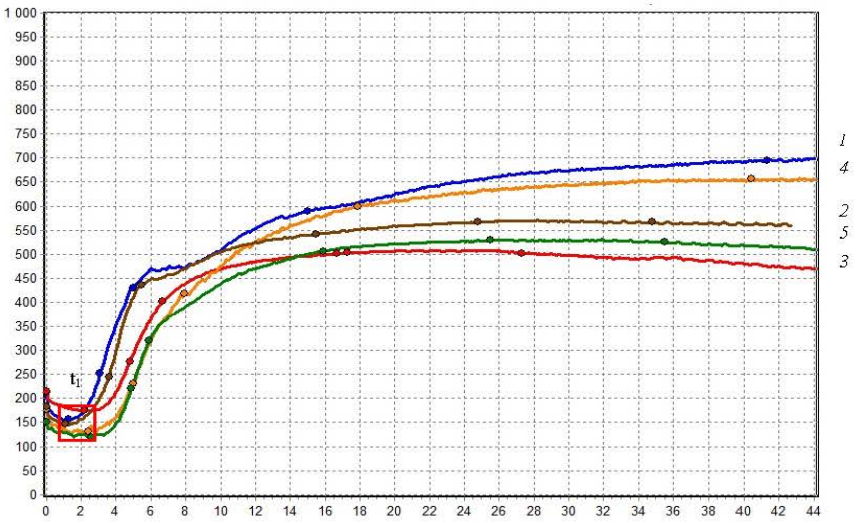


Рис. 36a. Кривые НПТЭГ до (*1*) и через 2, 4, 8, 12 ч после приема 75 мг клопидогреля (*2–5*)

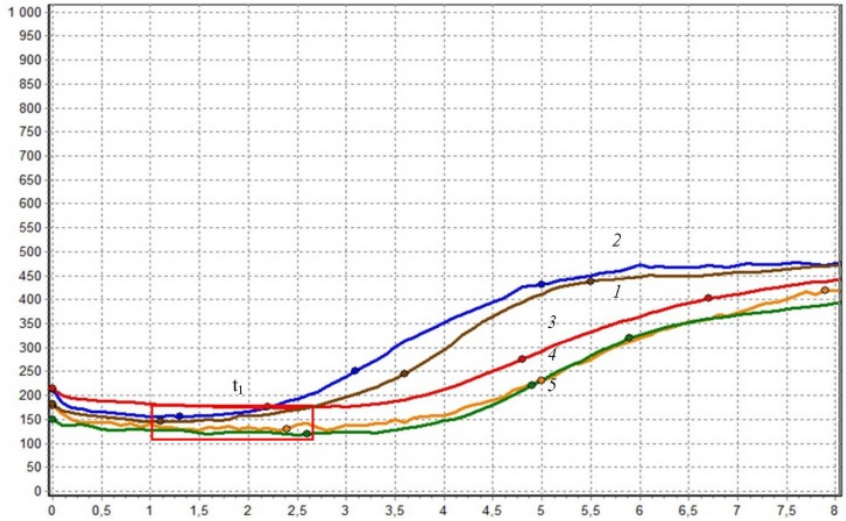


Рис. 36b. Масштабированные участки кривых НПТЭГ до (*1*) и через 2, 4, 8, 12 ч (*2*, *3*, *4*, *5*) после приема 75 мг клопидогреля

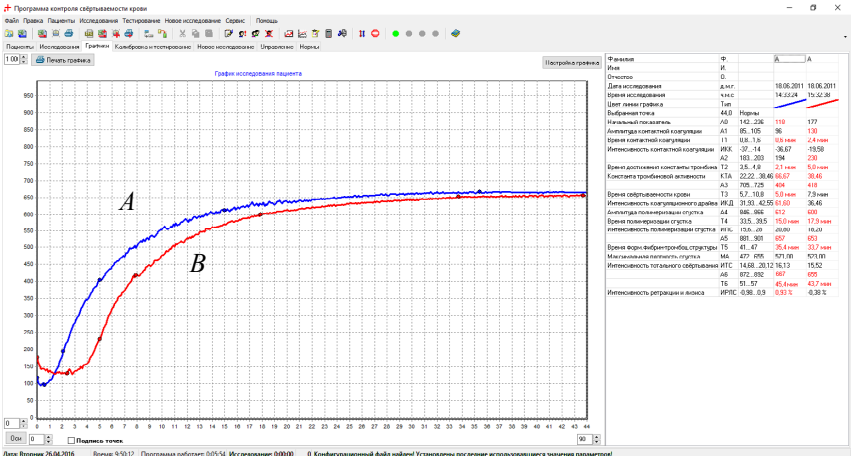


Рис. 37. Кривые НПТЭГ здорового добровольца в пользовательском интерфейсе программы «ИКС ГЕМО-3» до (*A*) и после (*B*) приема 150 мг клопидогреля

Влияние клопидогреля на ГП обследуемого регистрируется уже через 2 ч после приема 75 мг препарата, достигая максимума через 8 ч (t_1 возрастает от 0,9 мин при фоновом исследовании до 2,7 мин, а ИКК снижается от 24 до 11 о.е.). При этом значимых изменений показателей НПТЭГ на всех этапах фибриногенеза, кроме инициации, не определяется (рис. 37).

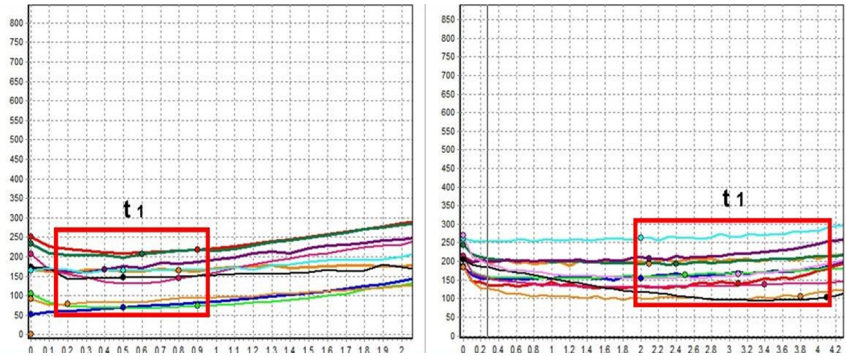
Иная картина наблюдается при увеличении дозы препарата до 150 мг. На рис. 38 представлены кривые НПТЭГ до и через 12 ч после приема 150 мг клопидогреля здоровым добровольцем Д. 27 лет:

Реакция ГП через 12 ч после приема 150 мг клопидогреля характеризуется значимой структурной и хронометрической гипокоагуляцией (сдвиг кривой НПТЭГ вправо и вниз; $>t_5$ до 44 мин; < МА до 523 о.е., снижение интенсивности тотального свёртывания от 16 до 12 о.е.) на этапе формирования ПСФ. Изменения ГП регистрируются на всех этапах фибриногенеза. Повышение ССК сопровождается выраженным снижением АФЭК (t_1 возрастает от 0,6 до 2,4 мин; ИКК снижается практически в 2 раза).

Снижение тромбиновой активности на протеолитическом этапе амплификации / пропагации (КТА – от 67 до 38 о.е.; ИКД – от 62 до 36 о.е. соответственно) приводит к сдвигу ТЖ вправо (t_3 возрастает от 5 до 8 мин).

Умеренно снижается активность латеральной сборки фибрина (ИПС снижается от 21 до 18 о.е.). Замедляется этап стабилизации ПСФ. Литическая активность крови за период исследования не регистрируется. Активность ПСС адекватна коагуляционному тренду ГП.

Следует отметить, что на рис. 37 мы представили наиболее выраженную реакцию ГП на прием 150 мг клопидогреля, хотя выявленная динамика показателей НПТЭГ отмечалась у всех обследуемых. На рис. 38 мы видим масштабированные участки НПТЭГ здоровых добровольцев до (*а*) и через 12 ч (*б*) после приема 150 мг клопидогреля.



а *б*

Рис. 38. Масштабированные участки кривых НПТЭГ, записанные у 10 здоровых добровольцев до (*а*) и через 12 ч (*б*) после приема 150 мг клопидогреля

На основании результатов исследования антиагрегантного эффекта АСК и клопидогреля можно заключить, что такие показатели НПТЭГ, как t_1 – время реакции – и ИКК, позволяют оценивать состояние ССК и АФЭК в цельной крови. Более того, НПТЭГ практически в режиме on-line регистрирует изменения ГП на всех этапах фибриногенеза после приема вышеуказанных антиагрегантов независимо от механизма их действия.

5.3. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме ингибитора фосфодиэстеразы

Нам представляется очень интересным и важным продемонстрировать возможность оценки НПТЭГ антиагрегантного эффекта препаратов с другим механизмом действия – блокадой ФДЭ.

5.3.1. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме пентоксифиллина

Ярким примером ингибиторов фосфодиэстеразы является пентоксифиллин.

Пентоксифиллин (трентал) – средство, улучшающее микроциркуляцию, ангиопротектор. Механизм действия обусловлен угнетением ФДЭ и накоплением цАМФ со снижением внутриклеточного Ca^{++} в гладких мышцах сосудов и ФЭК. Тормозит агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, повышает эластичность последних, снижает уровень фибриногена. Оказывает небольшое сосудорасширяющее действие, снижает ОПСС, оказывает умеренное положительное действие, незначительно расширяя коронарные сосуды. Быстро и полностью всасывается, связываясь с мембранами эритроцитов, подвергается биотрансформации сначала в эритроцитах, потом в печени. Выводится преимущественно почками, незначительная часть (4%) – через кишечник. $T_{1/2}$ из плазмы неизмененного вещества составляет 0,4–0,8 ч, метаболитов – 1–1,6 ч (из инструкции по применению).

Несмотря на многолетнее использование пентоксифиллина в клинической практике при различных заболеваниях, нам представляется, что ряд моментов требуют уточнения, в первую очередь дозировка препарата, которая в различных схемах лечения колеблется от 200 до 600 мг в сутки. Во-вторых, дискретность назначения 1, 2, 3 раза в сутки. И, в-третьих, влияние пентоксифиллина на этапы фибриногенеза и на ГП цельной крови.

Представленные на рис. 39, 40 кривые НПТЭГ, по нашему мнению, отвечают на поставленные вопросы: антиагрегантный эффект пентоксифиллина проявляется после приема 200 мг и сохраняется к 24-му часу наблюдения. Повышение ССК и снижение АФЭК сопровождаются значимыми изменениями тромбиновой активности на протеолитическом этапе ($>t_1$,<ИКК,<КТА,<ИКД,$>t_3$), при этом результирующая ГП на этапе образования ПСФ значимо не изменяется (ИТС ±5%). Литическая активность крови за период наблюдения не регистрируется. Противосвертывающая активность адекватна коагуляционному тренду.

На рис. 40 представлены кривые НПТЭГ с наиболее выраженной реакцией ГП на прием пентоксифиллина в дозе 200 мг с дискретно-

стью 12 ч. Особенностью реакции ГП является выраженное усиление суспензионной стабильности крови (увеличение времени реакции t_1 в 1,5–2 раза) при незначительном снижении агрегационной активности ФЭК (ИКК < 10–20%) по сравнению с АСК и клопидогрелем.

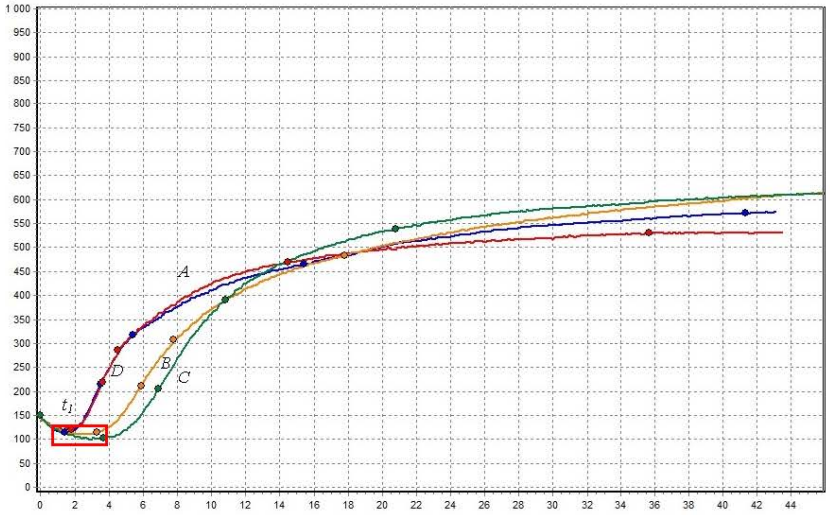


Рис. 39. Показатели НПТЭГ до (*A*) и через 2 (*B*), 12 (*C*), 24 ч (*D*) после приема 100 мг пентоксифиллина 2 раза в сутки

Не менее интересным и важным, по нашему мнению, является факт снижения тромбиновой активности на протеолитическом этапе (КТА снижается в 2 раза; ИКД – в 1,5 раза) фибриногенеза. При этом значимая хронометрическая гипокоагуляция регистрируется на всех этапах фибриногенеза, что сопровождается снижением интенсивности тотального свертывания (ИТС уменьшается от 25 до 20 о.е.). Нам представляется, что более подробный анализ эффекта пентоксифиллина – предмет будущих исследований как авторов монографии, так и читателей.

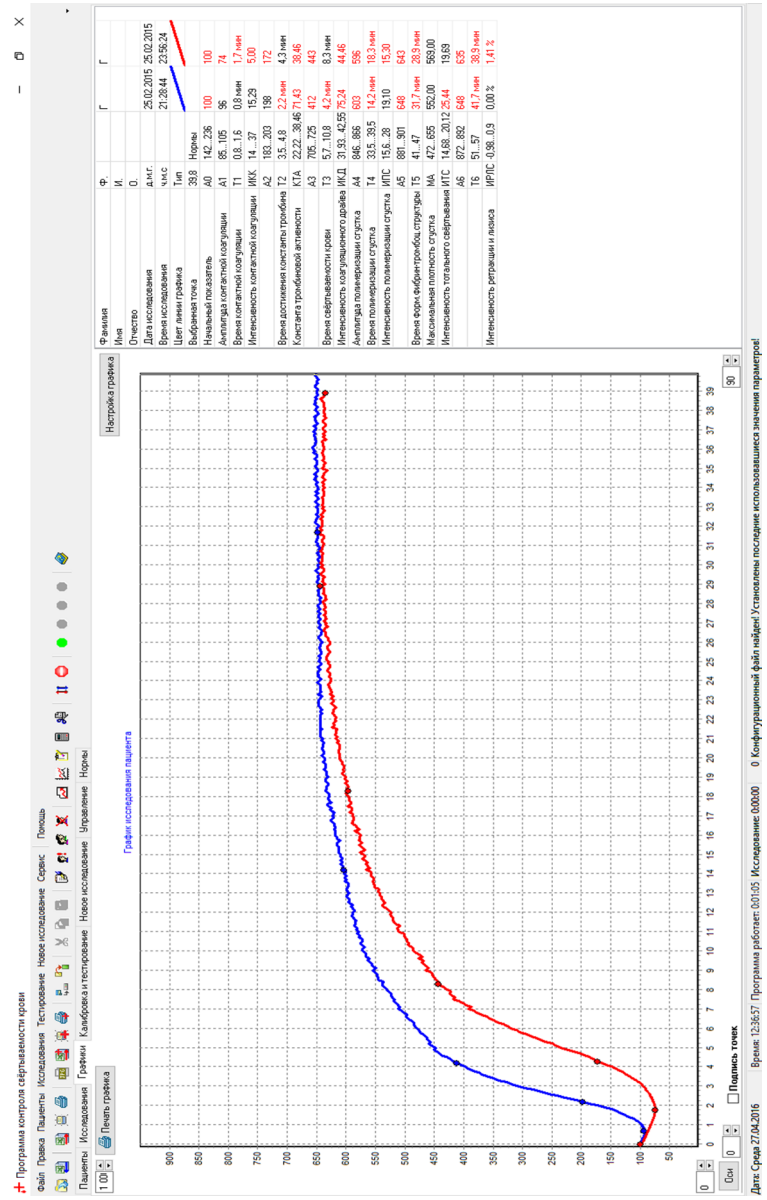
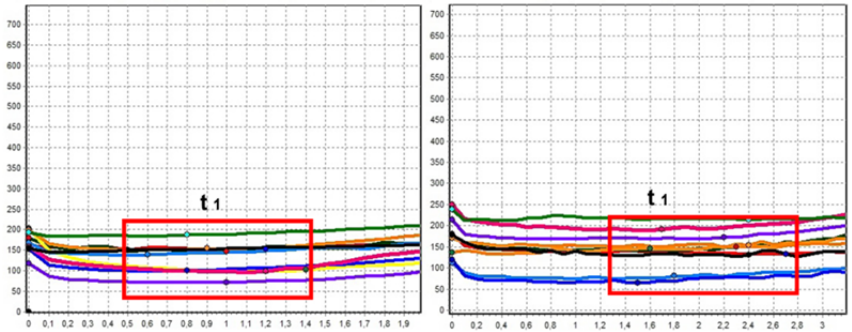


Рис. 40. Кривые НПТЭГ здорового добровольца до и через 24 ч после приема 200 мг трентала в пользовательском интерфейсе программы «ИКС ГЕМО-3»



а *б*

Рис. 41. Масштабированные участки кривых НПТЭГ, записанные у 10 здоровых добровольцев до (*а*) и через 24 ч (*б*) после приема 200 мг пентоксифиллина

На рис. 41 представлены масштабированные участки кривых НПТЭГ до и после приема 200 мг пентоксифиллина.

5.3.2. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме дипиридамола

Широко используемым в последнее время антиагрегантом является дипиридамол**,** хотя по групповой принадлежности он относится к вазодилатирующим средствам.

Дипиридамол

Фармакологическое действие: расширяет коронарные (артериолы) сосуды и вызывает увеличение объемной скорости кровотока. Повышает содержание O_2 в венозной крови коронарного синуса и его поглощение миокардом. Способствует развитию коллатерального коронарного кровообращения, уменьшению ОПСС, улучшает микроциркуляцию, оказывает ангиопротекторное действие. Данные эффекты обусловлены усилением активности эндогенного аденозина

за счет снижения его захвата тканями и разрушения (ингибитор аденозиндезаминазы). Является антагонистом эндогенного АДФ (ингибитор ФДЭ III), увеличивает синтез PCl_2 эндотелием сосудистой стенки, что препятствует агрегации тромбоцитов. Снижает адгезивность тромбоцитов, препятствует образованию и уменьшению тромбов в сосудах, а также уменьшению кровотока в очаге ишемии. Антиагрегантный эффект возникает при концентрации в плазме 0,1 мкг/мл. Дозозависимо удлиняет патологически укороченное время жизни тромбоцитов, вызывает феномен «обкрадывания» (из инструкции по применению).

Несмотря на обозначенное поливалентное и достаточно мощное действие дипиридамола, эффективность его применения в доступной литературе оценивается исключительно при курсовом назначении в суточных дозах от 225 до 400 мг. А информация о фармакодинамике препарата опирается на результаты исследований, начиная лишь с 3-х суток от начала терапии. При этом инструментом детекции действия дипиридамола выступает индуцированная агрегация тромбоцитов (по Борну), демонстрирующая только его антиагрегантные свойства. Таким образом, налицо информационный пробел между приведенными в инструкции поливалентными и дозозависимыми эффектами дипиридамола и их клинико-лабораторным подтверждением.

За кадром остается влияние «ударной дозы» лекарственного средства на агрегационную способность тромбоцитов в первые часы после назначения, его влияние на суспензионную стабильность цельной крови, его действие в отношении гемостатического потенциала на всех этапах фибриногенеза.

Именно поэтому данный раздел монографии может представлять интерес для специалистов различных клинических дисциплин, активно использующих дипиридамол и не только в качестве антиагреганта.

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе мы не встретили аналитических данных о влиянии монотерапии дипиридамолом не только на ГП цельной крови, но и на плазменный гемостаз. Антиагрегантный эффект дипиридамола оценивают, определяя индуцированную агрегацию тромбоцитов (по Boarn) спустя 3–4 дня после приема препарата при различных курсах тромбопрофилактики (от 75 мг 3 раза в сутки до 100 мг 4 раза в сутки; рекомендуемые дозы 5–10 мг/кг массы тела), в основном в сочетании с АСК.

Действие дипиридамола на ГП не ограничивается только антиагрегантным эффектом (рис. 42, 43); последний значимо отличается от такового при приеме АСК, пентоксифиллина, клопидогреля. В первую очередь это касается времени реакции (t_1), которое увеличивается незначительно – примерно на 10%, однако сохраняется, практически не изменяясь, в течение 6–7 ч, при этом в подавляющем большинстве наблюдений показатель агрегационной активности форменных элементов крови (ИКК) уменьшается до нижних пределов референтных величин здоровых обследуемых.

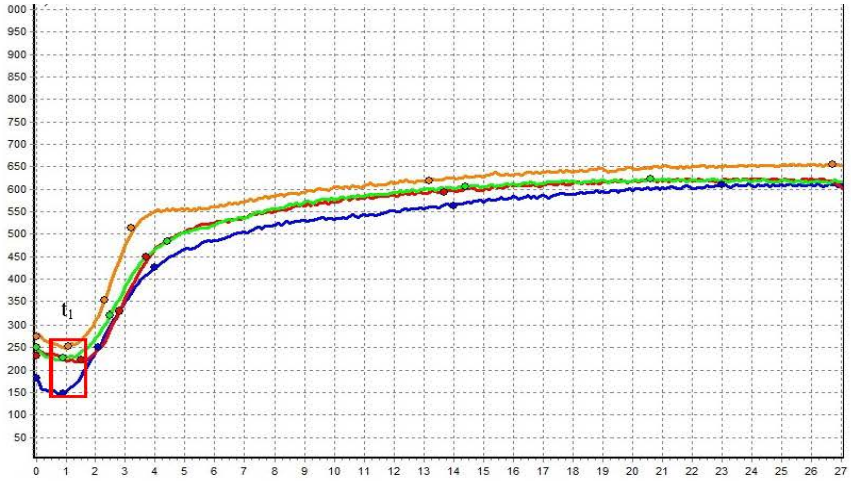


Рис. 42. Показатели НПТЭГ, зарегистрированные у здорового добровольца после приема дипиридамола

На фоне незначимых изменений тромбиновой активности на протеолитическом этапе фибриногенеза регистрируется существенное (≈70–80%) угнетение процесса латеральной сборки фибрина, не наблюдаемое при использовании других антиагрегантов. При этом состояние ГП на этапе образования ПСФ значимых изменений не претерпевало (ИТС ±5%).

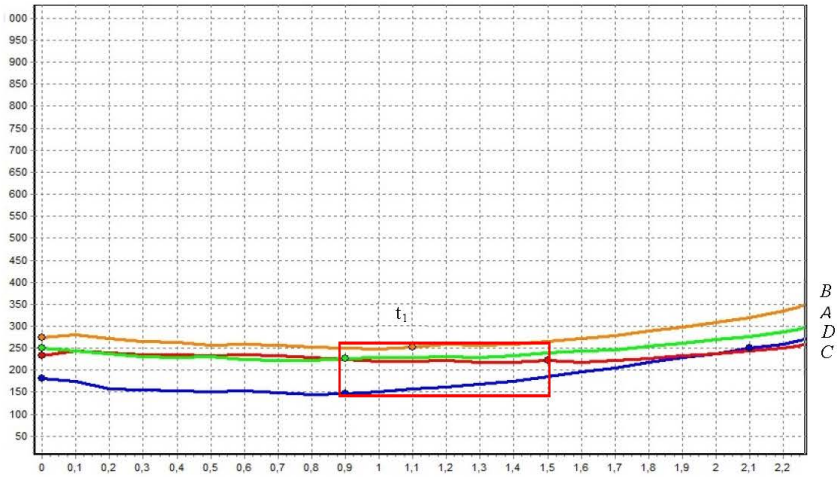
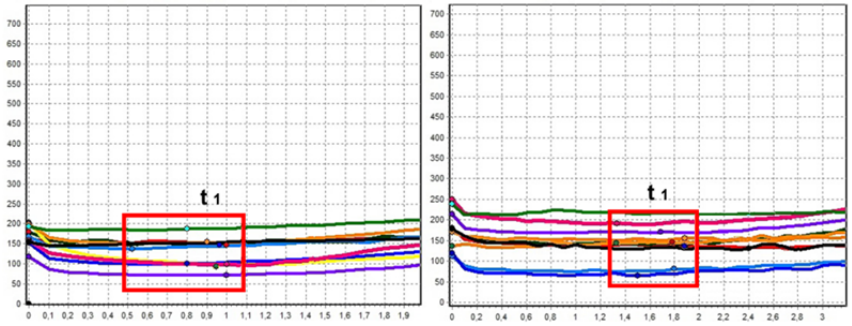


Рис. 43. Масштабированные кривые НПТЭГ до (*A*) и через 2, 4, 8 ч (*B*, *C*, *D* соответственно), зарегистрированные у здорового добровольца после приема 50 мг дипиридамола

Антиагрегантный эффект дипиридамола в дозе 50 мг до и через 8 ч после приема препарата представлен на рис. 44.

Несмотря на относительно слабый эффект препарата как на ССФЭК, так и на АФЭК, руководствуясь двумя факторами (включение дипиридамола во многие схемы тромбопрофилактики; значимое влияние на процесс латеральной сборки фибрина), мы исследовали влияние дипиридамола на ГП здорового добровольца после приема препарата в течение 10 дней (рис. 45); суточная доза 50 мг (25 мг 2 раза в сутки).



а *б*

Рис. 44. Масштабированные участки кривых НПТЭГ, записанные у 10 здоровых добровольцев до (*а*) и через 8 ч (*б*) после приема 50 мг дипиридамола

Тренд ГП, выявленный через 6–8 ч после приема дипиридамола, сохраняется при курсовом назначении (10 сут) препаратов. Из вновь регистрируемых изменений ГП значимыми можно считать структурную гипокоагуляцию (снижение МА на 25%) и как следствие – снижение интенсивности тотального свертывания (ИТС < на 30%) на фоне сохраняющегося снижения интенсивности процесса латеральной сборки фибрина и отсутствия литической активности крови за период наблюдения.

Таким образом, оценка ГП здоровых добровольцев методом НПТЭГ до и после приема таких антиагрегантов, как кардиомагнил, клопидогрель, пентоксифиллин, дипиридамол, показала, что независимо от антиагрегантного эффекта, оцениваемого показателями t_1 и ИКК, имеет место и разная степень влияния на все этапы фибриногенеза, оцениваемые такими показателями, как КТА, t_3, ИКД, ИПС, ИТС.

В заключение данного раздела мы считаем необходимым обратить внимание читателей на ряд интересных и важных, по нашему мнению, моментов. В первую очередь – на так называемую резистентность к аспирину и клопидогрелю.

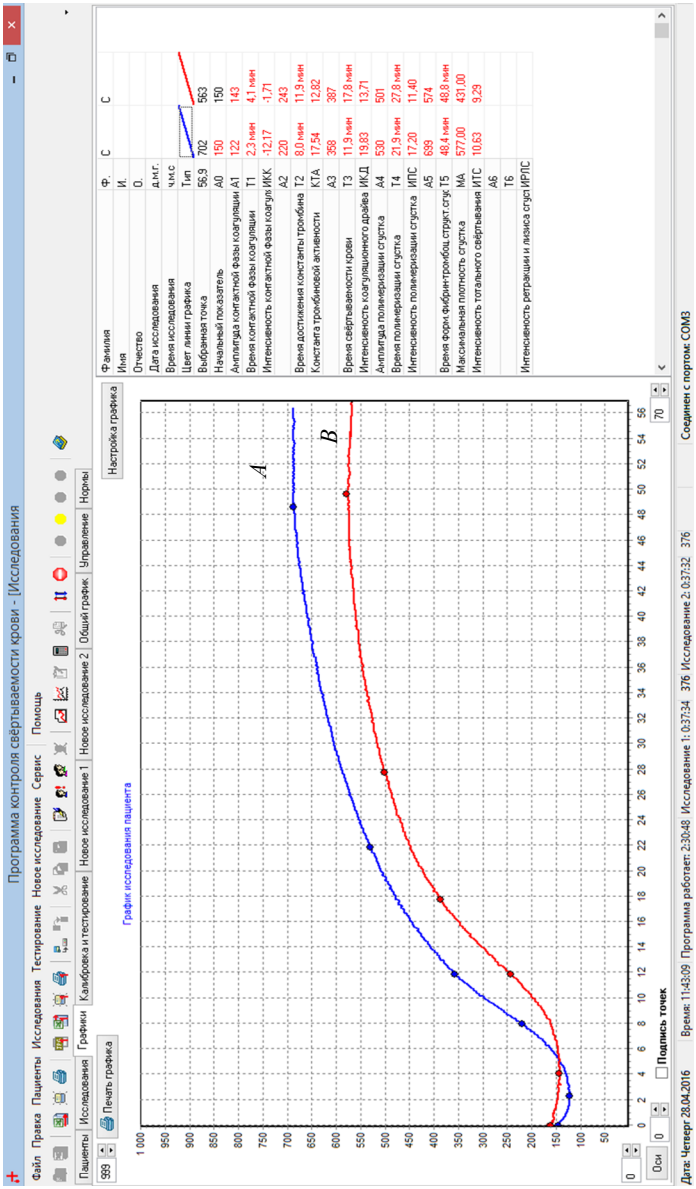


Рис. 45. Кривые НПТЭ здорового добровольца до (*A*) и через 10 сут (*B*) после приема дипиридамола (25 мг 2 раза в сутки)

За весь период изучения антиагрегантных эффектов различных препаратов нами проведено более 1 000 исследований ГП у здоровых добровольцев и больных с различными патологиями; только в одном случае, по нашему мнению, можно говорить об аспиринорезистентности. На рис. 46 представлены характеристики НПТЭГ здорового добровольца Е. 40 лет до и после приема 150 мг кардиомагнила.

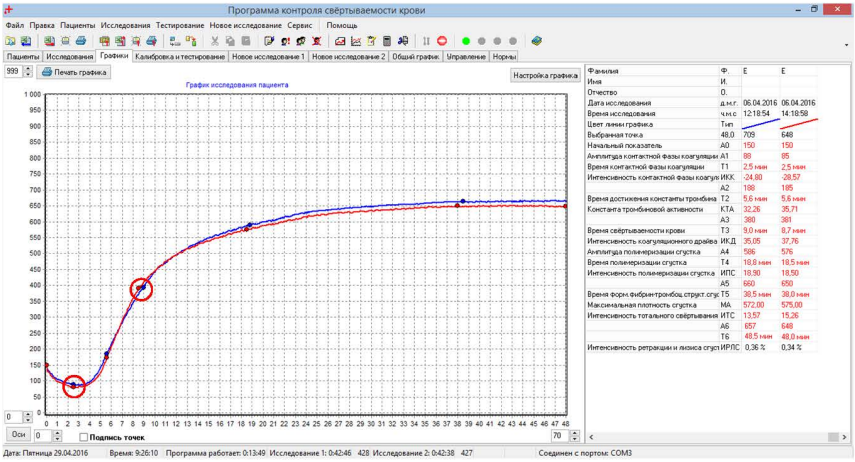


Рис. 46. Характеристики НПТЭГ здорового добровольца до и через 12 ч после приема 150 мг кардиомагнила

Кроме того, при проведении антиагрегантной терапии мы рекомендуем соблюдать ряд важных, на наш взгляд, моментов:

– перед назначением выбранного антиагреганта производить оценку ГП от момента инициации до формирования ПСФ и возможного лизиса;

– для определения дискретности назначения антиагрегантов производить оценку ГП как минимум дважды: на предполагаемых пиках действия и окончания эффекта препарата;

– прием антиагрегантов начинать с минимальной дозы, так как влияние последней на ГП у анализируемых препаратов определяется всегда, а степень её выраженности на различные звенья фибриногенеза зависит от многих факторов (пол, возраст, характер патологии, фармакологический анамнез и т.д.);

– доза препарата, дискретность его назначения, продолжительность курса лечения определяются лечащим врачом, но требуют периодического контроля ГП, так как назначение других лекарственных средств может оказывать значимое влияние на РАСК, как усиливать, так и ослаблять действие антиагрегантов.

6. ОЦЕНКА ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА РАСК ПРИ ПРИЕМЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Несмотря на многолетнюю историю использования антикоагулянтов в клинической практике, до настоящего времени ряд ключевых вопросов, касающихся дозировки препаратов, дискретности назначения, клинической, инструментальной и лабораторной оценки эффективности действия последних, являются предметом дискуссий. Очевидно, что без ответа на них проведение адекватной антикоагулянтной терапии будет всегда сопровождаться риском развития тромбогеморрагических осложнений, нередко более тяжелых, чем причины, вызвавшие необходимость её проведения.

В зависимости от цели, которую преследует антикоагулянтная терапия (профилактика ТЭО, лечение тромботических осложнений), используются различные схемы назначения антикоагулянтов как в сочетании с антиагрегантами и тромболитиками, так и без таковых.

Среди огромного числа схем антикоагулянтной терапии, методических руководств и методических рекомендаций мы не встретили объективных критериев оценки состояния РАСК, на которых бы основывались выбор дозы антикоагулянта и дискретность его назначения. Очевидно, что в рамках общемирового тренда «персонификации» лечения предлагаемые нестандартизированные клоттинговые или амидолитические и иммуноферментные тесты, оценивающие состояние отдельных звеньев системы гемостаза, не отвечают современным требованиям, предъявляемым к методам интегративной оценки РАСК в режиме POCT (оперативность, доступность, информативность, надежность).

6.1. Гемостатический потенциал РАСК при применении НФГ (гепарина)

Самым ярким примером антикоагулянтного действия гепарина является изменение ГП больного при проведении оперативного вмешательства с искусственным кровообращением, когда достигается максимальный антикоагулянтный эффект. На рис. 47 представлены кривые НПТЭГ до и после достижения максимального действия гепарина и цитрата натрия. Антикоагулянтный эффект сопровождается значимым снижением всех «амплитудных» показателей (до отсутствия их определения при использовании цитрата натрия) и значимым увеличением всех «хронометрических» величин.

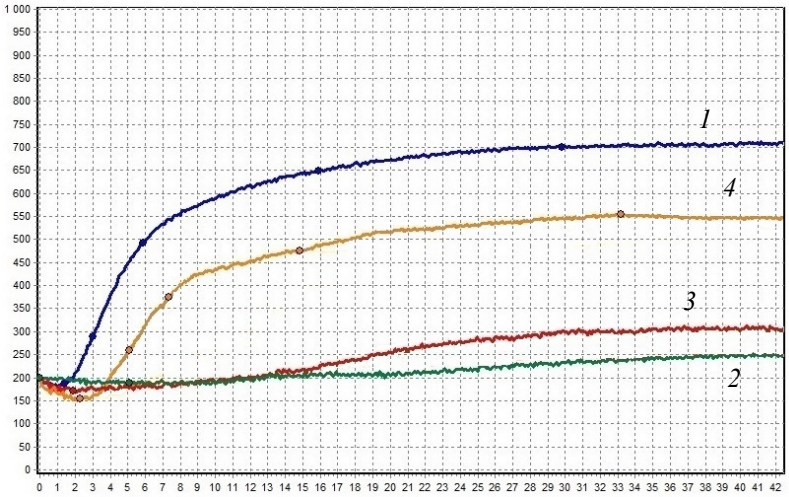


Рис. 47. Динамика ГП при достижении гипокоагуляции цитратом натрия (3,8%; 9:1) (*2*); гепарином (АВС = 300 с) (*3*); нейтрализация гепарина протаминсульфатом (АВС = 150 с) (*4*); фоновая кривая НПТЭГ (*1*)

В связи с тем, что оценка антикоагулянтного эффекта препарата требует максимальной быстроты, мы рекомендуем использовать

для ее верификации такие показатели, как A_2, t_2 и КТА, а также в отдельных случаях t_3, ИКД, ИПС, МА, ИТС, однако время исследования при этом увеличивается в разы.

Мы не располагаем обширным собственным материалом для оценки «глубокой» гипокоагуляции методом НПТЭГ, однако интересующихся данной проблемой мы можем отправить к работам проф. Т.В. Вавиловой (2014) и группы исследователей из ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» г. Кемерова под руководством проф. О.В. Груздевой (2015, 2016).

Для широкой клинической практики нам представляется важной оценка методом НПТЭГ различных вариантов **умеренной** гипокоагуляции, достигаемой различными антикоагулянтами при проведении как лечения СВТЭО, так и его профилактики.

В арсенале клиницистов есть большое число антикоагулянтов с различными механизмами действия и эффективностью. Тем не менее в настоящее время в широкой клинической практике используют две группы препаратов, которые по механизму действия подразделяются на антикоагулянты прямого и непрямого действия; классические представители этих препаратов – **гепарин** и **варфарин** соответственно.

До настоящего времени гепарин является «золотым стандартом» прямых антикоагулянтов и, наверное, может разделить с аспирином «чемпионство» по использованию в медицинской практике и по упоминаниям в медицинской литературе. На сегодняшний день многие ключевые вопросы, касающиеся дозы препарата при различных патологиях, дискретности назначения, методов контроля за антикоагулянтным действием, активности препарата, имеют ответы в виде международных стандартов. Тем не менее нам представляется, что возможность on-line оценки действия препарата в цельной крови методом НПТЭГ существенно расширяет представления клиницистов о влиянии антикоагулянтов на РАСК.

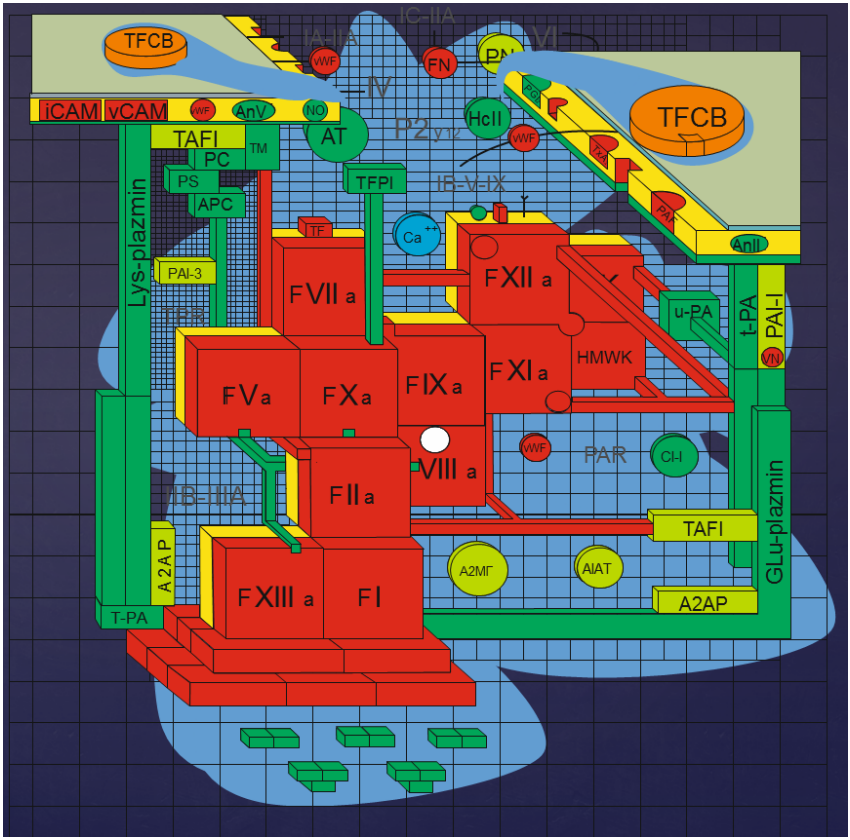


Рис. 48. Блок-схема фибриногенеза с демонстрацией антикоагулянтного действия гепарина на различные кластеры РАСК

Прежде чем перейти к анализу характеристик НПТЭГ, регистрируемых после назначения гепарина, нам хотелось бы ознакомить читателя со схемой фибриногенеза, на которой мы изобразили все известные на сегодняшний день «точки приложения» гепарина в РАСК (рис. 48).

Демонстрация данного рисунка преследует одну цель – показать возможность реализации плейотропных эффектов гепарина и

необходимость их учета при проведении различных вариантов гепаринопрофилактики и терапии.

На рис. 49 представлена динамика ГП здорового добровольца К. (40 лет, 64 кг) после в/в введения 5 000 ED гепарината натрия (производства компании «B. Braun medical», S.A., Испания).

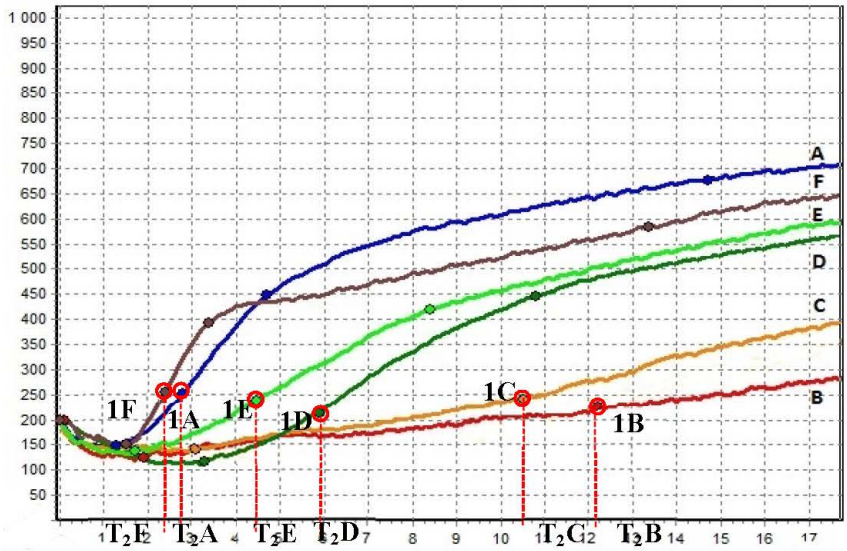


Рис. 49. Кривые НПТЭГ до (*A*), через 10 (*B*), 30 (*C*), 120 (*D*), 180 (*E*), 240 мин (*F*) после введения 5 000 ED гепарина. T_2 (*A*–*F*) – время достижения амплитуды НПТЭГ в 100 о.е.

Во всех случаях демонстрации использования гепарина мы не случайно указываем фирму-изготовителя препарата: антикоагулянтный эффект, регистрируемый в цельной крови методом НПТЭГ, практически всегда различен, в первую очередь это касается длительности действия препарата. Кроме того, не исключено, что антикоагулянтный эффект гепарина связан с исходным состоянием РАСК обследуемого добровольца.

Как видно из представленных на рис. 49 масштабированных участков кривых НПТЭГ, максимальный антикоагулянтный эффект регистрируется через 10 мин после в/в введения гепарина, при этом отмечается снижение показателя КТА от 50 до 10 о.е. на фоне двукратного усиления суспензионной стабильности крови и снижения агрегационной активности форменных элементов крови от 40 до 16 о.е. За исследуемый период (18 мин) точка желирования не достигается. Регистрируемая структурная и хронометрическая гипокоагуляция, прогрессивно снижаясь, к 4-му часу сменяется хронометрической гиперкоагуляцией ($<t_2$, $<t_3$, $<t_4$), а структурные характеристики кривых НПТЭГ приближаются к исходному уровню (ИКД = 65,5 о.е. против 66 о.е. в исходном состоянии). При этом процесс латеральной сборки фибрина статистически значимо снижен (ИПС = 17,5 о.е. против 23 о.е. в исходном состоянии). Указанные изменения ГП регистрируются на фоне усиления противосвертывающей активности крови (КСПА= 3,7 о.е. против 2,3 о.е. в исходном состоянии). Значимых различий в состоянии суспензионной стабильности крови и агрегационной активности форменных элементов крови не отмечается.

Кажущаяся на первый взгляд излишней подробность в описании влияния в/в введения гепарина на различные этапы фибриногенеза обусловлена тем, что выраженное гипокоагуляционное действие лекарственного средства далеко не безразлично для организма. Недостаточная гипокоагуляция, как и избыточный эффект этого плана, чреваты развитием критических осложнений. Не столь редки случаи появления на лекарственном рынке гепаринов, антикоагулянтный эффект которых сомнителен. На рис. 50 представлен пример «действия» гепарина в пластиковых упаковках с закручивающимся колпачком.

Целью данной демонстрации является, с одной стороны, представление конкретного примера неэффективности гепарина, а с другой – возможность технологии НПТЭГ как инструмента опера-

тивной оценки действия антикоагулянта на гемостатический потенциал.

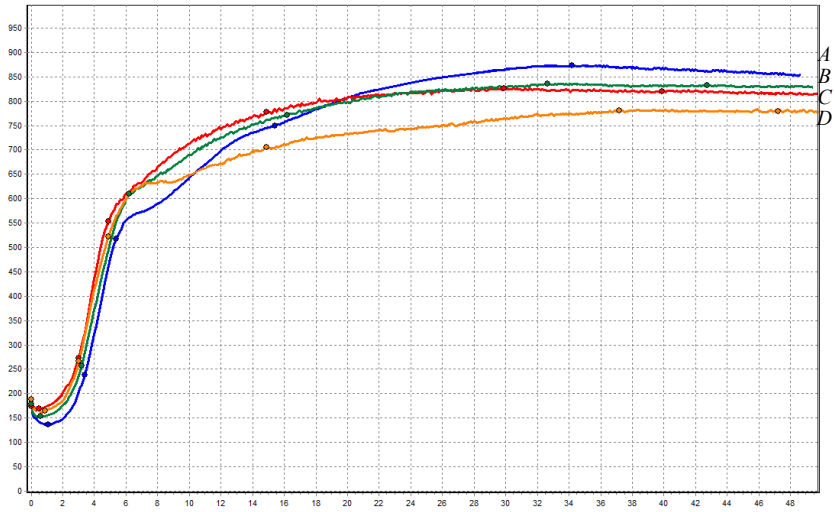


Рис. 50. Кривые НПТЭГ до (*A*) и через 10 (*B*), 60 (*C*), 120 мин (*D*), после в/в введения 5 000 ED (гепарин из пластикового флакона)

Пристальное внимание к проблеме контроля, подбора дозы гепарина, дискретности его назначения не случайно. Действительно, согласно MEDMARX (интернет-программа США об ошибках при медикаментозной терапии и побочных действиях лекарств), наибольшее число ошибок (33,4%) совершено при использовании гепарина. В силу этого НФГ в отчете Института проблем безопасности лекарственного лечения (ISMP) США был отнесен к медикаментам, применение которых требует особой осторожности. Там же заявлено, что ошибки при назначении медикаментов, требующих особой осторожности, несут угрозу жизни или нанесение значительного ущерба здоровью пациента.

Естественно, что ключевым постулатом проведения гепаринотерапии является персонифицированная оценка её антикоагулянтного эффекта. С этой целью должны быть использованы любые тесты и методы, среди которых, для контроля за гепаринотерапией, общепризнанными являются тест оценки АЧТВ и определение АВС (АСТ).

Мы, руководствуясь такими позициями, как стоимость–эффективность, длительность преаналитического этапа, стандартизация исследования, возможность оценки плейотропности действия препарата, в качестве метода выбора мониторинга гепаринотерапии рекомендуем НПТЭГ.

Таким образом, в предлагаемом алгоритме оценки ГП динамика характеристик НПТЭГ после приема гепарина определяется трендом «сдвиг кривой НПТЭГ вправо и вниз», что свидетельствует о структурной и хронометрической гипокоагуляции.

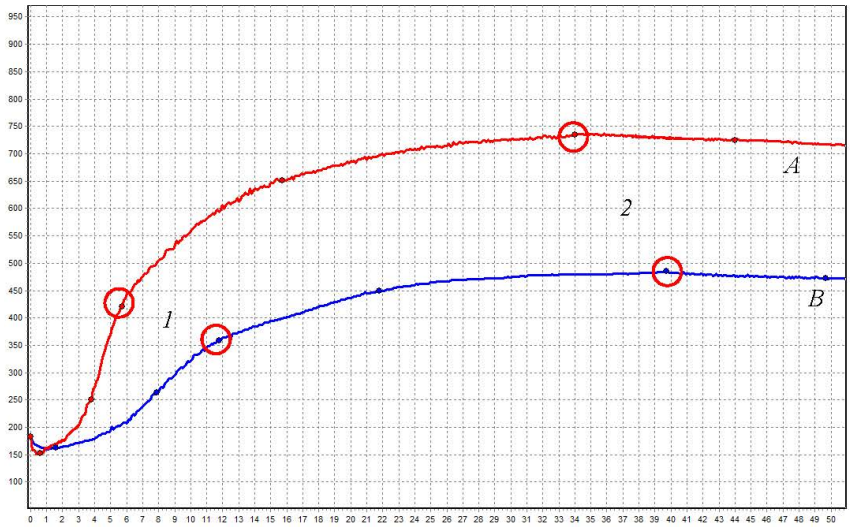


Рис. 51. Кривые НПТЭГ до (*A*) и после в/в введения 5 000 ED гепарина (*B*) (B. Braun): *1* (*A, B*) – точка желирования (t_3);
2 (*A, B*) – максимальная амплитуда кривой НПТЭГ

На рис. 51 мы видим «типичные» кривые НПТЭГ до и через 1 ч после в/в введения 5 000 ED гепарина (B. Braun) здоровому добровольцу Н. 40 лет (74 кг).

6.2. Оценка гемостатического потенциала РАСК при применении НМГ

В настоящее время практически невозможно встретить схемы лечения или профилактики СВТЭО, в которой бы в качестве антикоагулянта не использовались низкомолекулярные гепарины. Их преимущества, декларируемые фирмами-изготовителями, очевидны:

– отсутствие необходимости в постоянном лабораторном контроле антикоагулянтного эффекта;

– продолжительный антитромботический эффект, позволяющий при использовании препарата с профилактической целью вводить его 1 раз в сутки, а с лечебной – 2 раза в сутки;

– AT III ингибирование FVIIa; активация IPTF; снижение высвобождения фактора Виллебранда;

– слабое влияние на агрегацию тромбоцитов и на уровень связывания рецепторами последних фибриногена;

– биодоступность препарата, достигающая 100%.

Располагая опытом применения НМГ при различных патологиях, в различных схемах профилактики и лечения СВТЭО, в большинстве случаев с оценкой ГП методом НПТЭГ, мы считаем необходимым поделиться с читателем своими наблюдениями.

6.2.1. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме эноксапарина

Почти в 80% случаев наших наблюдений в качестве НМГ использовался клексан (эноксапарин NA, фирма-производитель «Sanofi-Aventis»).

Клексан: низкомолекулярный гепарин, средняя молекулярная масса около 4 500 Да: менее 2 000 Да – <20%, от 2 000 до 8 000 Да – >68%, более 8 000 Да – <18%. В очищенной системе *in vitro* эноксапарин натрия обладает **анти-Ха активностью** (примерно 100 МЕ/мл) и низкой **анти-IIа или антитромбиновой** активностью (примерно 28 МЕ/мл).

Эта антикоагулянтная активность реализуется через антитромбин III (АТ III). Кроме анти-Ха/IIа активности, выявлены также дополнительные антикоагулянтные и противовоспалительные свойства эноксапарина натрия, подтвержденные в экспериментах на животных и в исследованиях с участием здоровых лиц и пациентов с различными заболеваниями. В этих механизмах участвует АТ III-зависимое ингибирование ряда факторов свертывания, таких как фактор VIIa, активация высвобождения ингибитора пути тканевого фактора (ПТФ), а также снижение высвобождения фактора Виллебранда из эндотелия сосудов в кровоток. Эноксапарин натрия практически не оказывает воздействия на агрегацию тромбоцитов и на уровень связывания фибриногена с рецепторами тромбоцитов.

Анти-IIа активность в плазме примерно в 10 раз ниже, чем анти-Ха активность. Средняя максимальная анти-IIа активность определяется примерно через 3–4 ч после п/к введения и достигает 0,13 и 0,19 МЕ/мл соответственно после двукратного введения 1 мг/кг и при однократном введении 1,5 мг/кг.

Средняя максимальная анти-Ха активность плазмы наблюдается через 3–5 ч после п/к введения препарата и составляет примерно 0,2; 0,4; 1,0 и 1,3 анти-Ха МЕ/мл после п/к введения 20, 40 мг и 1, 1,5 мг/кг соответственно (из инструкции по применению препарата).

Детально не вдаваясь в обсуждение механизмов эффектов гепаринов с различной молекулярной массой, обращаем внимание читателя на тот факт, что только в аннотации клексана (фирма «Sanofi-Aventis») приводятся данные о процентном со-

отношении гепаринов различной молекулярной массы, содержащихся в шприце.

Динамика ГП после введения 0,4 мл (40 мг) клексана характеризуется развитием структурной (<МА) и хронометрической (>t_5) гипокоагуляции с максимальным эффектом на 3-м часе, который прогрессивно снижается к 24-му часу наблюдения (рис. 52).

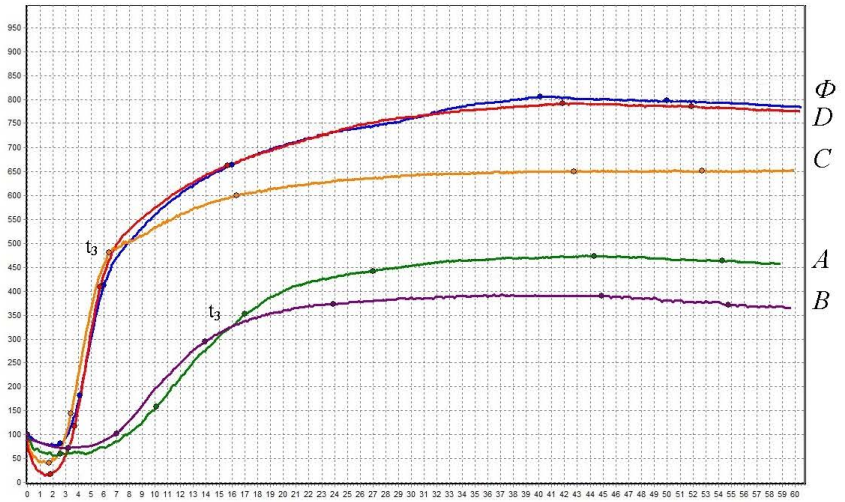


Рис. 52. Динамика характеристик НПТЭГ здорового добровольца Я. 42 лет (78 кг) после п/к введения 0,4 мл клексана: *Ф* – фоновая кривая НПТЭГ до введения препарата; *A* – кривая НПТЭГ через 3 ч; *B* – через 6 ч; *C* – через 12 ч; *D* – через 24 ч после введения препарата

Необходимо отметить, что если максимальный гипокоагуляционный эффект на пике действия клексана (3–4 ч) наблюдается практически во всех случаях у здоровых добровольцев (20 человек), то колебания с 6-го по 24-й час после введения препарата достаточно вариабельны, однако структурная и хронометрическая гипокоагуляция в разной степени выраженности сохраняется до 24-го часа. Крайне важным, по нашему мнению, является оценка ГП на протео-

литическом этапе фибриногенеза (инициация, амплификация / пропагация), так как в подавляющем большинстве наблюдений ТЖ с 12-го часа после введения препарата практически возвращается к исходному уровню при сохранении общего гипокоагуляционного тренда ГП («сдвиг вправо и вниз»). Подобная тенденция характерна и для таких показателей, как КТА и ИКД. Процесс ослабления латеральной сборки фибрина (ΔИПС) сохраняется в течение 24 ч, как и повышение суспензионной стабильности крови.

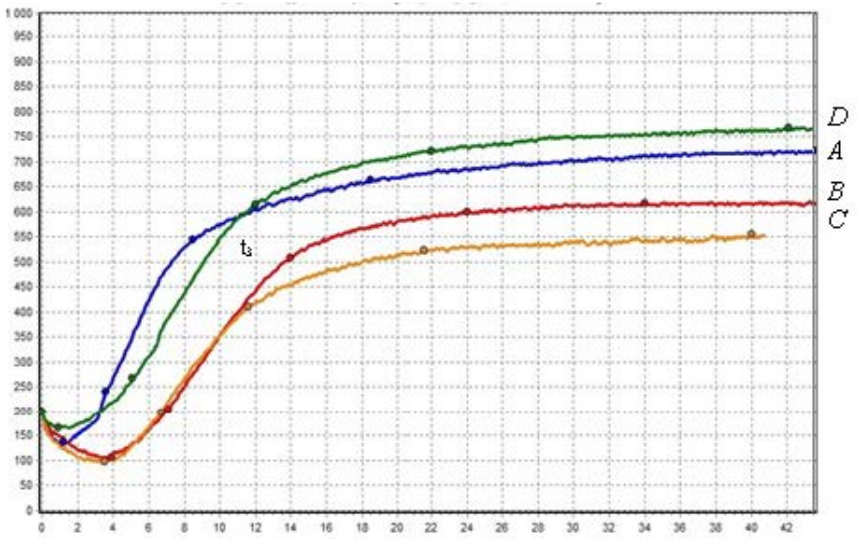


Рис. 53. Динамика ГП здорового добровольца Д. 27 лет (72 кг) до (*A*) и после введения 0,4 мл клексана через 3 (*B*); 12 (*C*) и 24 ч (*D*)

Гипокоагуляционный тренд ГП – «сдвиг вправо и вниз» – поддерживается в течение 24 ч после введения 0,4 мл клексана (рис. 53). При этом пик антикоагулянтного эффекта – структурная и хронометрическая гипокоагуляция на этапе формирования ПСФ – регистрируется через 12 ч после введения препарата. В течение данного периода регистрируется значимое усиление

суспензионной стабильности крови более чем в 2 раза (>t_1) при сохраняющейся интенсивности агрегационной активности ФЭК (ИКК = ±5 о.е.) и практически не меняющемся процессе латеральной сборки фибрина (ИПС = ±2 о.е.).

Выявленные варианты динамики ГП в течение 24 ч мониторинга эффекта 0,4 мл клексана, демонстрирующие гипокоагуляцию различной степени выраженности, по нашему мнению, определяются как минимум двумя причинами:

– исходным состоянием ГП (про/антикоагулянтная активность);

– процентным содержанием гепаринов различной ММ в препарате.

Влияние исходного состояния ГП на гипокоагуляционный эффект клексана наглядно демонстрирует динамика характеристик НПТЭГ, записанных после применения препарата (0,4 мл, фирма «Sanofi-Aventis») в различных клинических ситуациях (рис. 54, 55). ГП обследуемой в исходном состоянии (рис. 54, *Ф*) характеризуется выраженным гиперкоагуляционным трендом «сдвиг НПТЭГ влево и вверх» на всех этапах фибриногенеза, структурной и хронометрической гиперкоагуляцией (>>A_3; A_4; МА; <t_5), при этом регистрируются значимое снижение ССК (t_1) и повышенная ААФЭК (ИКК>>). Усиленная коагуляционная активность сопровождается умеренным повышением литической активности крови.

Особое внимание обращает на себя «пиковая» величина гипокоагуляции, регистрируемая через 1 ч после п/к введения препарата (рис. 54, *В*). Ни в одном исследовании у здоровых добровольцев мы не наблюдаем похожей реакции ранее 3 ч от момента введения 0,4 мл клексана. Кроме того, столь выраженная структурная и хронометрическая гипокоагуляция через 12 ч после введения препарата у здоровых добровольцев так же не наблюдается. Это не единственный пример особенностей гипокоагуляционного эффекта клексана у больных с преэклампсией. На рис. 55 представлены кривые НПТЭГ, записанные при оценке ГП у больной Г. с диагнозом «беременность 39 нед – преэклампсия».

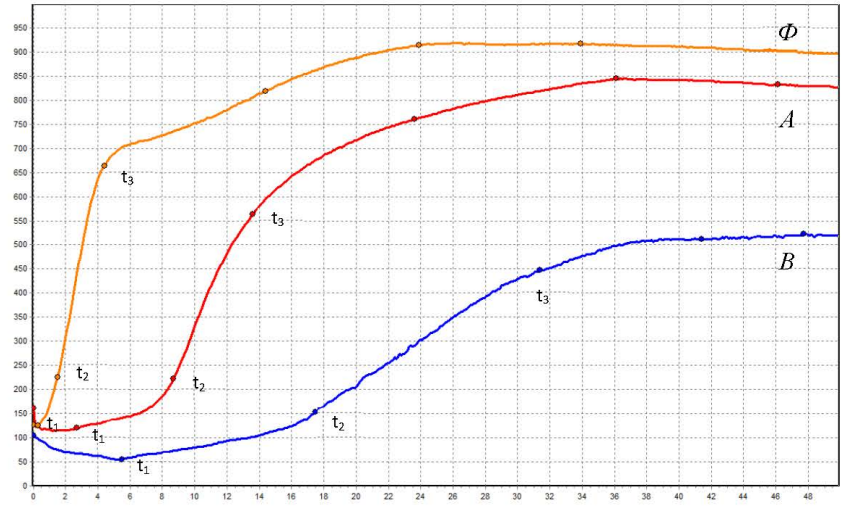


Рис. 54. Кривые НПТЭГ, зарегистрированные у беременной В. 28 лет (68 кг) с диагнозом «беременность 36 нед – преэклампсия» до (*Ф*), через 12 (*А*) и 1 ч (*В*) после введения 0,4 мл клексана

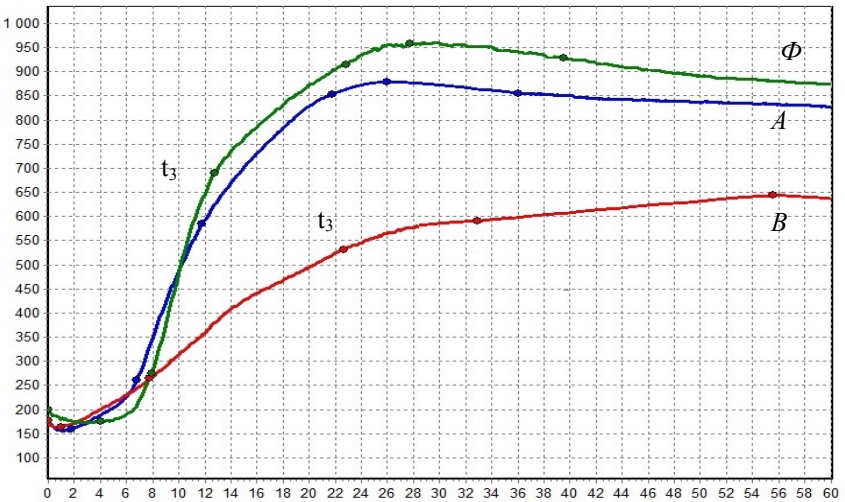


Рис. 55. Кривые НПТЭГ обследуемой Г. 34 лет (71 кг) до (*Ф*), через 6 (*В*) и 12 ч (*А*) после п/к введения 0,4 мл клексана

Структурная и хронометрическая гиперкоагуляция, регистрируемая в исходном состоянии (*Ф*) на «пике» гипокоагуляционного эффекта клексана, выявленном лишь через 6 ч после введения препарата, сменяется структурной (<A_3; A_4; МА) и хронометрической (>t_2; t_3; t_5) гипокоагуляцией. Через 12 ч после введения клексана ГП практически возвращается к исходному уровню со значимо регистрируемой повышенной суспензионной стабильностью крови и сниженной агрегационной активностью ФЭК (>t_4; <ИКК).

Нам представляется, что вышепредставленные примеры динамики ГП при назначении 0,4 мл клексана наглядно демонстрируют несостоятельность постулата об отсутствии необходимости контроля антикоагулянтного эффекта НМГ при проведении противотромботической терапии и профилактики ВТЭ. Неправильно выбранный режим назначения клексана приводит к появлению в клинической практике и случаев передозировки, и таких случаев, которые называют «эффектом рикошета».

Оценить влияние процентного соотношения гепаринов разной ММ в препарате НМГ на антикоагулянтный эффект и его продолжительность мы попытались, сравнив динамику ГП здоровых добровольцев после приема 0,4 мл клексана и 0,4 мл фраксипарина (производство фирмы «Sanofi-Aventis», Франция; 3800 МЕ, 0,4 мл).

6.2.2. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме надропарина

Фраксипарин – надропарин – НМГ, полученный из стандартного гепарина путем деполимеризации гликозаминогликаном, средняя молекулярная масса ~4300 Да.

Проявляет высокую способность к связыванию с AT III. Это приводит к ускоренному ингибированию фактора Xa. Среди других механизмов антитромботического действия надропарина отмечают активацию TFPI, фибринолиза по-

средством прямого высвобождения TePA из эндотелиальных клеток, снижение вязкости крови и увеличение проницаемости мембран тромбоцитов и гранулоцитов.

Фармакодинамика. Надропарин отличается более высокой активностью в отношении фактора Ха по сравнению с активностью в отношении фактора IIa (2,5–4 раза). Кроме того, он обладает как немедленной, так и продленной антитромботической активностью. По сравнению с НФГ надропарин в меньшей степени влияет на функцию тромбоцитов и на агрегацию, а также характеризуется выраженным влиянием на первичный гемостаз.

После п/к введения максимальная анти-Ха активность (C_{max}) достигается через 3–5 ч. При в/в введении C_{max} достигается ~ через 10 мин, период полувыведения ($T_{1/2}$) ~ 2 ч, после п/к введения ~3,5 ч.

Анти-Ха активность сохраняется в течение как минимум 18 ч после инъекции в дозе 1 900 анти-Ха МЕ (из инструкции по применению препарата).

Представленные на рис. 56 кривые НПТЭГ отражают общий тренд ГП, характерный для действия фраксипарина, – формирование структурной и хронометрической гипокоагуляции с 3-го по 12-й час наблюдений. Данный пример – яркая иллюстрация эффекта фраксипарина (в отличие от клексана) на 1-м часу мониторинга ГП.

Другой «особенностью» фраксипарина, на наш взгляд, является «малая» динамика ГП с 3-го по 9-й час наблюдения (величины всех показателей НПТЭГ достаточно близки). Восстановление хронометрической нормокоагуляции на фоне сохраняющейся структурной гипокоагуляции и снижения активности этапа латеральной сборки фибрина через 12 ч после введения препарата характерно для всех исследуемых НМГ.

Мы не располагаем большим количеством наблюдений за ГП у больных в различных клинических ситуациях при назначении фраксипарина, однако имеющиеся данные, на наш взгляд, могут представлять интерес для читателя.

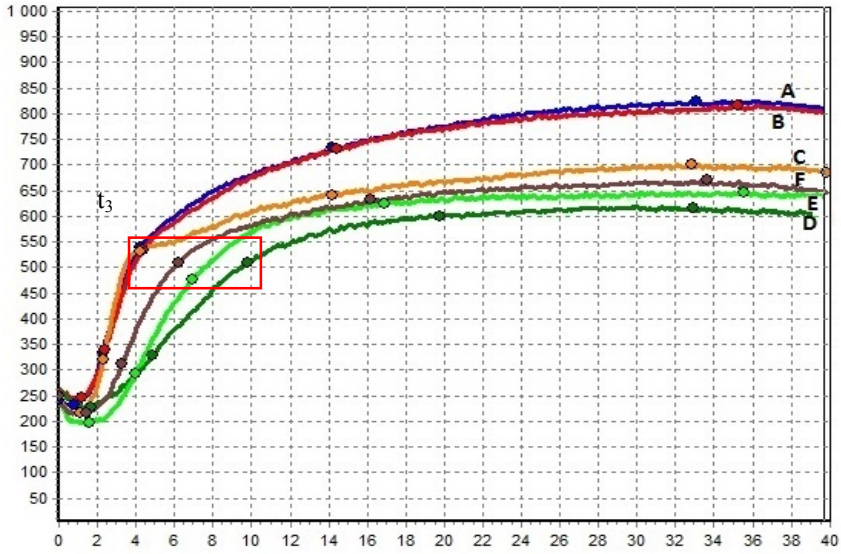


Рис. 56. Динамика ГП здорового добровольца С. 27 лет (80 кг) до (*A*) и через 1 (*B*); 3 (*C*); 6 (*D*); 9 (*E*) и 12 ч (*F*) после п/к введения 0,4 мл (3 800 МЕ) фраксипарина

На рис. 57 представлена динамика гемостатического потенциала больной Г. после п/к введения 0,4 мл фраксипарина. Гемостатический потенциал больной характеризуется выраженной структурной и хронометрической гиперкоагуляцией. Имеет место сдвиг кривой НПТЭГ влево и вверх (КТА = 83 о.е.; ИКД = 60 о.е.; t_5 = 39 мин). Значимо усилена ААФЭК на фоне снижения суспензионной стабильности (ИКК = 83,33 о.е.; t_1 = 1,2 мин) и резко активизированного процесса латеральной сборки фибрина.

Через 6 ч после введения 3 800 МЕ фраксипарина регистрируется положительная динамика ГП, которая характеризуется наступлением структурной и хронометрической гипокоагуляции (t_5 возрастает от 36 до 40 мин; МА снижается от 732 до 460 о.е.; сдвиг кривой НПТЭГ вправо и вниз; ТЖ возрастает от 3,9 до

6 мин, смещаясь в диапазон референтных величин здоровых лиц). Вдвое снижается активность процесса латеральной сборки фибрина и более чем в 4 раза – ААФЭК на фоне сохраняющейся повышенной суспензионной стабильности крови. Увеличение ИРЛС – до 12%. Выявленные изменения показателя НПТЭГ свидетельствуют о влиянии фраксипарина на все этапы фибриногенеза и спонтанного лизиса.

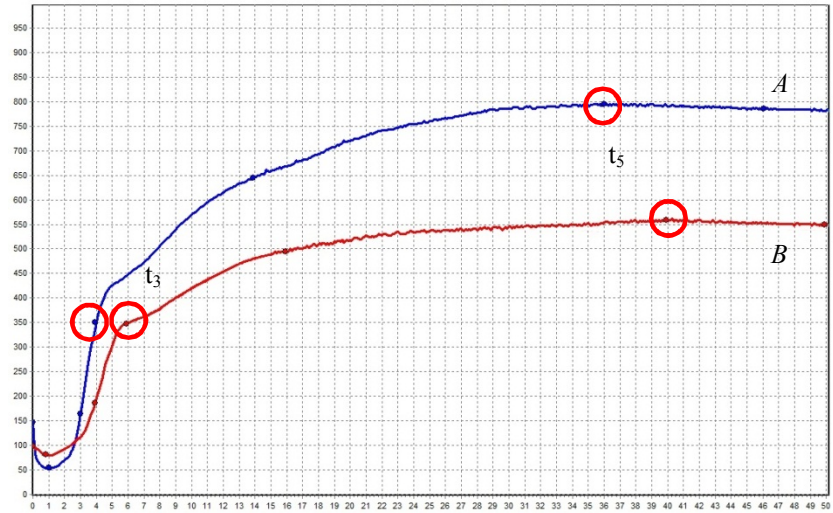


Рис. 57. Кривые НПТЭГ больной Г. 63 лет (60 кг) с диагнозом «ишемический инсульт»: *A* – ГП обследуемой до введения 0,4 мл фраксипарина; *B* – через 6 ч после введения препарата

На рис. 58 представлены кривые НПТЭГ, зарегистрированные через 12 и 24 ч после введения 0,3 мл фраксипарина беременной с преэклампсией. Гипокоагуляционный эффект 0,3 мл фраксипарина сохраняется в течение 24 ч после п/к введения препарата. Структурная и хронометрическая гипокоагуляция регистрируется на всех этапах фибриногенеза (>t_1; t_2; t_3; t_5; <КТА; <ИКД; <МА). При

этом значимых изменений процесса латеральной сборки фибрина не отмечается. Обращает на себя внимание усиление суспензионной стабильности крови (рост t_1 от 0,2 с до 3 мин через 12 ч и до 1 мин – через 24 ч); значимого влияния на литическую активность крови за период наблюдения не выявлено.

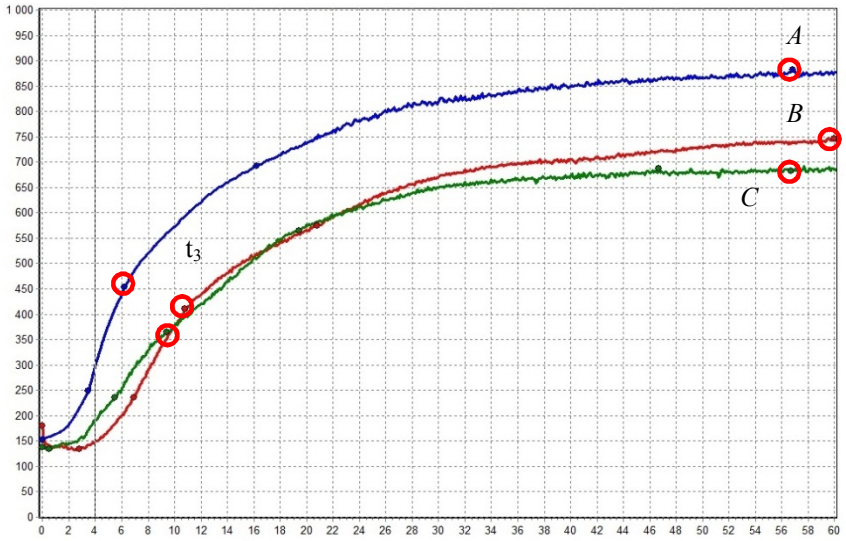


Рис. 58. Динамика ГП беременной Б. 32 лет (52 кг)
до (*A*) и через 12 (*B*) и 24 ч (*C*) после введения 0,3 мл фраксипарина (2 850 МЕ)

На рис. 59 характеристики НПТЭГ отчетливо демонстрируют «пиковый» гипокоагуляционный эффект НМГ через 4 ч после п/к введения препарата, прогрессивно снижающийся к 8-му часу. При этом через 8 ч после введения фраксипарина наблюдаются гиперкоагуляционный эффект на протеолитическом этапе фибриногенеза (сдвиг ТЖ влево по сравнению с исходным состоянием ГП; $t_3 = 5{,}7$ мин), повышение ИКД от 60 до 80 о.е. Регистрируется снижение ААФЭК и суспензионной стабильности крови ($<$ИКК; $>t_1$) при выраженной структурной и хронометрической гипокоагуляции (МА = 420 о.е.; 410 о.е.) на этапе формирования ПСФ.

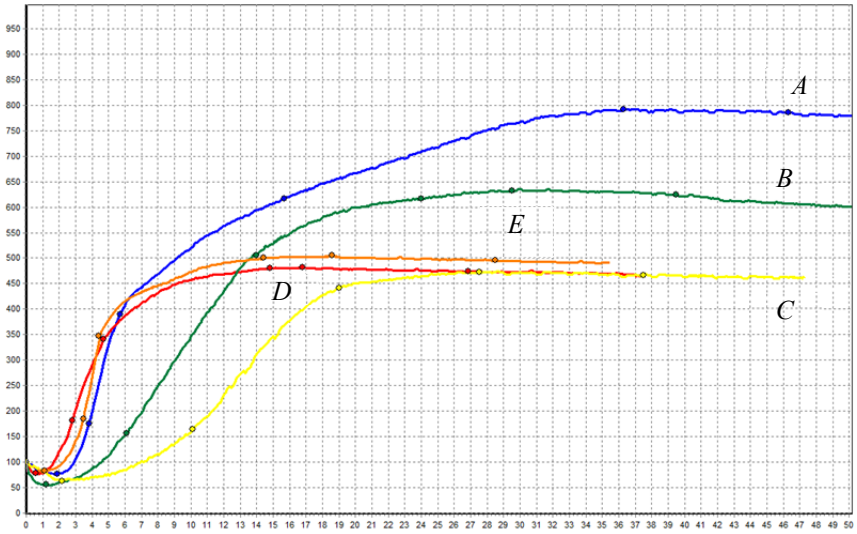


Рис. 59. Динамика ГП у больной Т. 29 лет на 2-е сутки послеоперационного периода (БКС) до (*A*); через 1 (*B*), 2 (*C*), 4 (*D*) и 8 ч (*E*) после введения 0,4 мл фраксипарина

Представленные примеры наглядно, по нашему мнению, демонстрируют необходимость контроля дозировки НМГ и дискретности их назначения. В этом случае обеспечивается необходимый уровень гипокоагуляции без существенных колебаний ГП и проявлений «эффекта рикошета».

6.3. Оценка гемостатического потенциала РАСК при применении таргетных пероральных антикоагулянтов

Появление в клинической практике таргетных пероральных антикоагулянтов – дабигатрана этексилата (прадакса) и ривароксаба-

на (ксарелто) – значительно расширяет арсенал противотромботических схем терапии и профилактики ВТЭО. В немалой степени этому способствовали не только высокая биодоступность препарата при «пероральном приеме», но и информация фирм-изготовителей об отсутствии необходимости периодического мониторинга показателей свертывающей системы крови. Нам представляется, что данный тезис, декларируемый в инструкциях по применению препаратов, можно назвать излишне рекламно-оптимистичным и снижающим геморрагическую настороженность как врачей, так и пациентов. Достаточно обратиться к нежелательным реакциям, возникшим в период лечения у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях III фазы:

Система кроветворения – анемия, тромбоцитопения; сердечно-сосудистая система – гематомы; органы зрения (часто) – кровоизлияния в глаз, включая кровоизлияния в конъюнктиву; пищеварительная система (часто) – кровоточивость десен, желудочные кровотечения, включая ректальные; нервная система (нечасто) – внутримозговое и внутричерепное кровотечение; мочеполовая система (часто) – кровотечение из урогенитального тракта, включая гематурию и менорагию; почечная недостаточность, включая увеличение концентрации креатинина, увеличение концентрации мочевины; со стороны дыхательной системы (часто) – носовые кровотечения, кровохарканье; со стороны кожи и подкожных тканей – кожные и подкожные кровоизлияния; со стороны костно-мышечной системы (нечасто) – гемартроз – кровоизлияния в мышцы) (из инструкции по применению препарата).

Мы имели возможность «прицельно» опросить 46 больных, принимавших ривароксабан в дозировках от 10 до 20 мг в сутки в течение 3–30 дней. У 25 опрошенных отсутствовали какие-либо симптомы геморрагических осложнений. У 21 пациента в разное время (на 2–6-е, 7–15-е, 20–25-е сутки) отмечались носовые кровотечения, кожные петехии, кровоизлияния в десна, в 2 случаях имела место гематурия. При этом во всех случаях проявления геморрагических

осложнений выявлено сочетанное применение ксарелто с далеко не безразличными в отношении влияния на РАСК лекарственными средствами: сиафором – 2 случая, метформином – 1 случай, кардиомагнилом – 6 случаев, конкором – 2 случая, верапамилом – 3 случая, актавигином – 3 случая, кавинтоном – 4 случая.

Только располагая технологией НПТЭГ, можно вычленить антикоагуляционный эффект изучаемого препарата. Имея данные оценки эффекта ксарелто в дозе 10 мг у здоровых лиц и результаты мониторинга этой терапии у больных, получающих препарат после артропластики тазобедренного сустава, ТЭЛА, коронарного стентирования, мы сочли необходимым представить их в следующем разделе монографии.

6.3.1. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме ривароксабана

Ксарелто (Ривароксабан) – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь. Активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде.

Фармакодинамические эффекты: у человека наблюдалось дозозависимое ингибирование фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время и хорошо коррелирует с концентрациями в плазме (r = 0,98), если для анализа используется набор Neoplastin®. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО (международное нормализованное отношение) откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, принимающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, 5/95-процентили для про-

тромбинового времени (Neoplastin®) через 1–4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 14 до 40 с у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день, и от 10 до 50 с – у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), принимающих 15 мг один раз в день.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 5/95-процентили для протромбинового времени (Neoplastin®) через 2–4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 с при дозировке 15 мг два раза в день и от 15 до 30 с – при дозировке 20 мг один раз в день. Ривароксабан дозозависимо увеличивает также активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат HepTest®; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного антифактора Ха теста. В период лечения Ксарелто® проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.

У здоровых мужчин и женщин старше 50 лет удлинение интервала QT электрокардиограммы под влиянием ривароксабана не наблюдалось (из инструкции по применению).

Как видно из представленных на рис. 60 кривых НПТЭГ, через 4 ч после приема ривароксабана регистрируется выраженный сдвиг показателей вправо и вниз. Значимая хронометрическая гипокоагуляция отмечается на всех этапах фибриногенеза. Фаза контактной активации увеличивается от 2 до 5 мин, что сопровождается повышением ССК и усилением агрегационной активности ФЭК в пределах референтных величин здоровых лиц.

Не менее выраженные изменения сопровождают этапы амплификации и пропагации (снижение КТА от 37 до 19 о.е.; увеличение времени наступления ТЖ от 7 до 21 мин; сокращение ИКД от 36 до 18 о.е.).

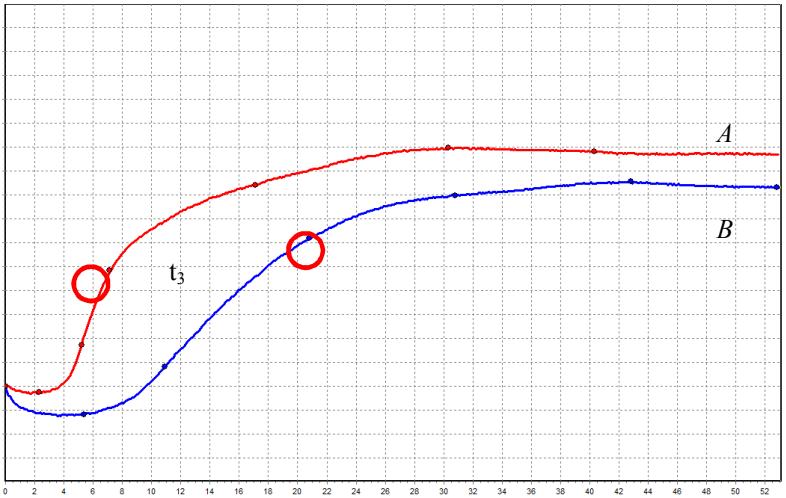


Рис. 60. Динамика ГП здорового добровольца К.: *А* – показатели НПТЭГ до приема препарата; *В* – после приема 10 мг ривароксабана

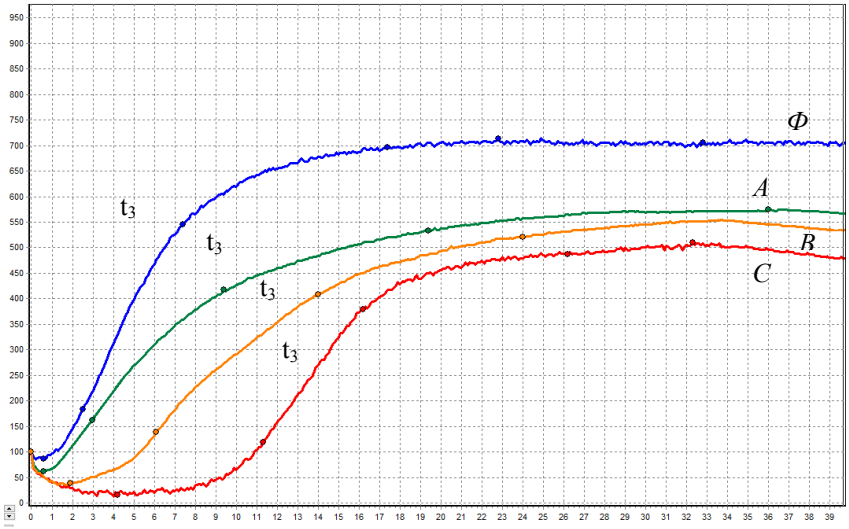


Рис. 61. Динамика ГП здорового добровольца до и после приема 10 мг ривароксабана: *Ф* – фоновое исследование; *А*, *В*, *С* – кривые НПТЭГ через 12, 8 и 4 ч после приема препарата

Менее выраженные изменения (рис. 61) отмечаются на этапах латеральной сборки фибрина и его стабилизации (ИПС снижается от 18 до 12 о.е.; t_5 возрастает от 30 до 40 мин). При этом на этапе формирования ПСФ регистрируется структурная гипокоагуляция (МА снижается от 513 до 485 о.е.), менее выраженная, чем на предшествующих этапах фибриногенеза.

Во всех наших наблюдениях у здоровых добровольцев (5 человек) пик антикоагулянтного действия наблюдался в диапазоне 3–4 ч.

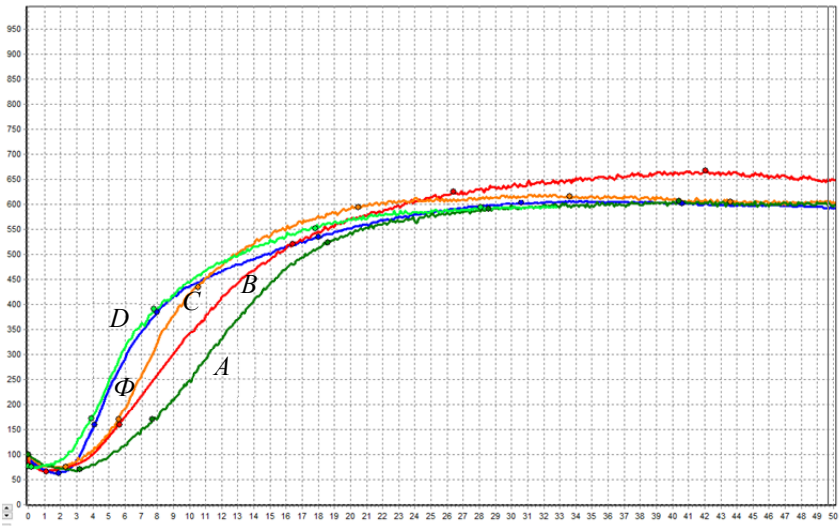


Рис. 62. Динамика ГП здорового добровольца до и после приема 10 мг ривароксабана: *Ф* – фоновое исследование; *A*, *B*, *C*, *D* – кривые НПТЭГ через 4, 8, 12 и 24 ч после приема препарата

Гораздо более широкий интервал гипокоагуляционного эффекта после приема 10 мг ривароксабана отмечен при оценке продолжительности действия препарата. На рис. 61 и 62 представлены характеристики НПТЭГ, зарегистрированные через 4, 12 и 24 ч после приема ривароксабана с 24- и 16-часовым гипокоагуляцион-

ным эффектом действия препарата. Гипокоагуляционный (хронометрический, структурный) тренд наблюдается всегда после приема ривароксабана. В одном случае (см. рис. 61) продолжительность гипокоагуляции значима в течение 24 ч после приема препарата (пик на 4-й час), при этом влияние ривароксабана отмечается на всех этапах фибриногенеза.

Во втором примере (см. рис. 62) структурная и хронометрическая гипокоагуляция на всех этапах фибриногенеза регистрируется в течение 12 ч. К 24-му часу регистрируется слабо выраженная хронометрическая гипокоагуляция только на заключительном этапе фибриногенеза (формирование ПСФ). Необходимо отметить, что подобная реакция ГП наблюдалась нами у 1 из 5 обследуемых здоровых добровольцев.

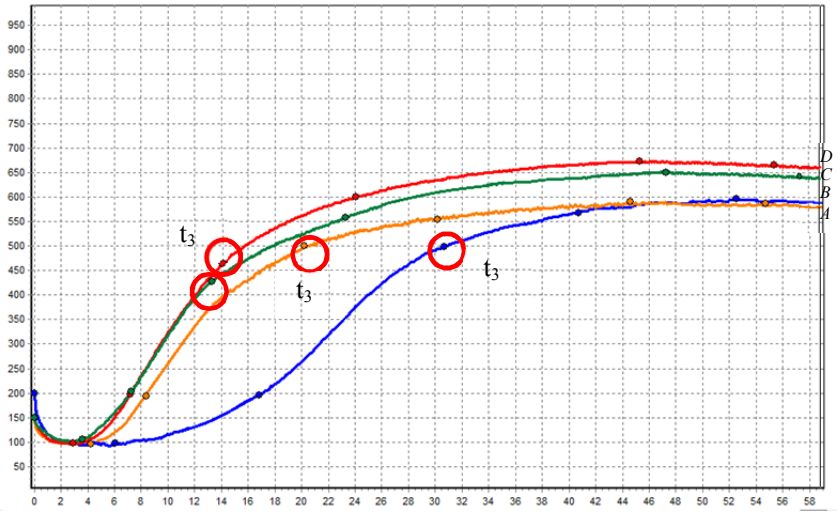


Рис. 63. Состояние ГП у пациентов после приема ривароксабана на 15-е (*A*) и 60-е сутки (*B*) – 1 пациент; 10-е (*C*) и 30-е сутки (*D*) –2 пациента

Не менее «интересная» динамика ГП на фоне приема ривароксабана отмечалась у 2 больных, принимающих препарат после коронарного стентирования сосудов (две недели по 15 мг в сутки + 75 мг

кардиомагнила; два месяца по 10 мг в сутки + 75 мг кардиомагнила), а также у больного на фоне приема по 10 мг в сутки ривараксабана; состояние после ТЭЛА – реканализация тромба в левой бедренной вене (рис. 63) на 10-е и 30-е сутки. Во всех случаях регистрируется гипокоагуляционный эффект ривароксабана (сдвиг кривых НПТЭГ вправо и вниз), однако степень гипокоагуляции отличается в разы. Не пытаясь оценивать проводимую антикоагулянтную терапию, обращаем внимание читателей на необходимость мониторинга ГП, так как очевидно, что эффективность тромбопрофилактики зависит от поддержания постоянства (min колебаний) ГП в интервале между приемами препарата.

6.3.2. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме дабигатрана этексилата

В 2009 г. в РФ по показаниям профилактики ВТЭ у пациентов после ортопедических операций зарегистрирован антикоагулянт – прямой ингибитор тромбина – дабигатрана этексилат (прадакса).

Дабигатрана этексилат (прадакса)

Фармакологическое действие: антикоагулянт. Прямой ингибитор тромбина. Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным пролекарством, не обладающим фармакологической активностью. После приема внутрь быстро всасывается и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, превращается в дабигатран. Дабигатран является активным, конкурентным, обратимым прямым ингибитором тромбина и оказывает действие в основном в плазме. Так как тромбин (сериновая протеаза) превращает в процессе каскада коагуляции фибриноген в фибрин, угнетение его активности препятствует образованию тромба. Дабигатран ингибирует свободный тромбин, фибринсвязанный тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. *In vivo* и *ex vivo* в иссле-

дованиях на животных с использованием различных моделей тромбоза продемонстрированы антитромботическая эффективность и антикоагулянтная активность дабигатрана после в/в применения и дабигатрана этексилата – после приема внутрь. Выявлена тесная корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме и выраженностью антикоагулянтного эффекта. Дабигатран удлиняет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Фармакокинетика. Всасывание: после приема препарата фармакокинетический профиль дабигатрана в плазме крови здоровых добровольцев характеризуется быстрым увеличением в концентрации с достижением C_{max} в пределах 0,5–2 ч. После достижения C_{max} плазменные концентрации дабигатрана снижаются биэкспоненциально, конечный T1/2 в среднем составляет около 14–17 ч у молодых людей и 12–14 ч – у пожилых. T1/2 не зависит от дозы. C_{max} и AUC изменяются пропорционально дозе. Пища не влияет на биодоступность дабигатрана этексилата, однако T_{max} замедляется на 2 ч. Абсолютная биодоступность дабигатрана составляет около 6,5%. В исследовании по изучению всасывания дабигатрана этексилата через 1–3 ч после оперативного лечения продемонстрировано замедление всасывания по сравнению со здоровыми добровольцами. Выявлено плавное нарастание AUC без появления C_{max} в плазме. C_{max} наблюдали к 6-му часу после приема или к 7–9-му часу после операции. Следует отметить, что такие факторы, как анестезия, парез ЖКТ и хирургическая операция, могут иметь значение в замедлении всасывания независимо от лекарственной формы препарата. В другом исследовании было показано, что медленное всасывание или задержка абсорбции наблюдаются обычно только в день операции. В последующие дни всасывание дабигатрана происходит быстро, с достижением C_{max} через 2 ч после приема.

Распределение: установлена низкая способность (34–35%) связывания дабигатрана с белками плазмы человека вне зависимости от концентрации препарата. Vd дабигатра-

на составляет 60–70 л и превосходит объем общего содержания воды в организме, что указывает на умеренное распределение дабигатрана в тканях.

Метаболизм и выведение: после приема внутрь дабигатрана этексилат быстро и полностью превращается в дабигатран, являющийся активной формой в плазме. Основным путем метаболизма дабигатрана этексилата является гидролиз, катализируемый эстеразами, при этом происходит его превращение в активный метаболит дабигатран. При конъюгации дабигатрана образуется 4 изомера фармакологически активных ацилглюкуронидов (1-О, 2-О, 3-О, 4-О), каждый из которых составляет менее 10% от общего содержания дабигатрана в плазме. Следы других метаболитов обнаружены только при использовании высокочувствительных аналитических методов. Метаболизм и выведение дабигатрана были изучены у здоровых добровольцев (мужчины) после однократного в/в введения радиоактивно меченного дабигатрана. Выведение препарата происходило в основном через почки (85%) в неизмененном виде. Экскреция с калом составляла около 6% от введенной дозы. В течение 168 ч после введения препарата выведение общей радиоактивности достигало 88–94% от величины применявшейся дозы.

Фармакокинетика в особых клинических случаях: у добровольцев с умеренными нарушениями функции почек (КК 30–50 мл/мин) значение AUC дабигатрана после приема внутрь было в 2,7 раза больше, чем у исследуемых с нормальной функцией почек. При почечной недостаточности тяжелой степени (КК 10–30 мл/мин) значения AUC дабигатрана и Т1/2 возрастали соответственно в 6 и 2 раза по сравнению с аналогичными показаниями пациентов без почечной недостаточности. По сравнению с молодыми людьми у пожилых пациентов значения AUC и C_{max} возрастали соответственно на 40–60 и 25%. В популяционных исследованиях фармакокинетики с участием пожилых пациентов (до 88 лет) установлено, что при повторных приемах дабигатрана увеличивалось его содержание в организме.

Наблюдаемые изменения коррелировали с возрастным снижением клиренса креатинина. У 12 пациентов с умеренным нарушением печеночной функции (класс В по шкале Чайлд-Пью) не было выявлено изменений в содержании дабигатрана по сравнению с контролем. В популяционных фармакокинетических исследованиях оценивали параметры фармакокинетики у пациентов с массой тела от 48 до 120 кг. Масса тела оказывала незначительное влияние на плазменный клиренс дабигатрана. Его содержание в организме было выше у пациентов с низкой массой тела. У пациентов с массой тела более 120 кг отмечено снижение эффективности препарата примерно на 20%, а при массе тела 48 кг – повышение примерно на 25% по сравнению с пациентами, имеющими среднюю массу тела. В клинических исследованиях III фазы не было выявлено различий в эффективности и безопасности Прадакса® у мужчин и женщин. У женщин воздействие препарата на 40–50% выше, чем у мужчин, однако изменения дозы при этом не требуется. При сравнительном исследовании фармакокинетики дабигатрана у европейцев и японцев после однократного и повторного приема препарата не выявлено клинически значимых изменений. Фармакокинетические исследования лиц негроидной расы не проводились.

Дозировка. Препарат назначают внутрь. Взрослым для профилактики венозных тромбоэмболий (ВТ) после ортопедических операций рекомендованная доза составляет 220 мг в сутки однократно (2 капсулы по 110 мг).

У больных с умеренным нарушением функции почек повышен риск развития кровотечения; рекомендованная доза составляет 150 мг в сутки однократно (2 капсулы по 75 мг).

Для профилактики ВТ после эндопротезирования коленного сустава лечение следует начинать через 1–4 ч после завершения операции с приема дозы 110 мг с последующим увеличением дозы до 220 мг в сутки однократно в течение последующих 10 дней. Если гемостаз не достигнут, лечение следует отложить. Если лечение не

началось в день операции, терапию следует начинать с дозы 220 мг в сутки однократно.

Для профилактики ВТ после эндопротезирования тазобедренного сустава лечение следует начинать через 1–4 ч после завершения операции с приема дозы 110 мг с последующим увеличением дозы до 220 мг в сутки однократно в течение последующих 28–35 дней. Если гемостаз не достигнут, лечение следует отложить. Если лечение не началось в день операции, терапию следует начинать с дозы 220 мг в сутки однократно.

Больные с тяжелым нарушением функции печени (классы В и С по шкале Чайлд-Пью) или с заболеваниями печени, способными оказать влияние на выживаемость, или с увеличением более чем в 2 раза ВГН печеночных ферментов исключались из клинических исследований. В связи с этим применение Прадаксы пациентам данной категории не рекомендуется.

После в/в введения 85% дабигатрана выводится через почки. У больных с умеренными нарушениями функции почек (КК 30–50 мл/мин) существует высокий риск развития кровотечения, следует снизить дозу до 150 мг в сутки.

Клиренс креатинина определяют по формуле Кокрофта:

– для мужчин: КК (мл/мин) = (140–возраст) × масса тела (кг) / 72 × креатинин сыворотки (мг/дл);

– для женщин – 0,85 × значения КК для мужчин.

Использование препарата для больных с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) не рекомендовано.

Дабигатран выводится при диализе. Клинических исследований у таких больных не проводилось.

Опыт применения препарата у пациентов в возрасте старше 75 лет ограничен; рекомендуемая доза – 150 мг в сутки однократно. В процессе фармакокинетических исследований для пожилых больных, у которых с возрастом наблюдается снижение функции почек, было установлено повышение содержания препарата в организме. Дозу препа-

рата для них следует рассчитывать так же, как и для пациентов с нарушением функции почек.

Переход от лечения дабигатрана этексилатом к парентеральному введению антикоагулянтов следует проводить через 24 ч после введения последней дозы Прадаксы.

Переход от парентерального введения антикоагулянтов на Прадаксу: нет данных, поэтому не рекомендуется начинать терапию Прадаксой до планового введения очередной дозы парентерального антикоагулянта.

Правила использования препарата:

1. Вынуть капсулы из блистера, отслаивая фольгу.

2. Не выдавливать капсулы через фольгу.

3. Удалить фольгу настолько, чтобы было удобно вынимать капсулы.

Капсулы следует запивать водой, принимать во время еды или натощак.

Передозировка. Не существует антидота к дабигатрана этексилату или к дабигатрану.

Использование доз препарата, превышающих рекомендованные, приводит к повышению риска кровотечения. В случае развития кровотечения лечение должно быть приостановлено для выяснения причин кровотечения. Учитывая основной путь выведения дабигатрана через почки, рекомендуется обеспечить адекватный диурез. При необходимости возможен хирургический гемостаз или трансфузия свежезамороженной плазмы.

Дабигатран удаляется при диализе, однако клинический опыт применения этого метода отсутствует.

Лекарственное взаимодействие. Совместное применение с лекарственными средствами, влияющими на гемостаз или процессы коагуляции, включая антагонисты витамина К, может существенно повысить риск развития кровотечения.

Дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются с участием системы цитохрома Р450 и не влияют *in vitro* на ферменты цитохрома Р450 человека. Поэтому при совместном применении с Прадаксой взаимодействия лекарственных средств не ожидается.

При совместном применении с аторвастатином взаимодействия не наблюдается.

При совместном применении фармакокинетика диклофенака и дабигатрана этексилата не изменяется, что свидетельствует о незначительном взаимодействии. Применение в течение короткого времени НПВС для снижения боли после операции не повышало риска возникновения кровотечения.

Имеется ограниченный опыт применения Прадаксы в сочетании с длительным систематическим приемом НПВС, в связи с чем требуется тщательный контроль за состоянием пациентов.

Фармакокинетического взаимодействия с дигоксином не выявлено.

В клинических исследованиях не выявлено влияния комбинации пантопразола или других ингибиторов протонового насоса и Прадаксы на развитие кровотечения или фармакологических эффектов.

При совместном применении с ранитидином степень всасывания дабигатрана не изменяется.

При совместном применении Прадаксы и амиодарона скорость и степень всасывания последнего и образование его активного метаболита дезэтиламиодарона не изменяются. AUC и C_{max} возрастают на 60 и 50% соответственно. При совместном применении дабигатрана этексилата и амиодарона необходимо снизить дозу Прадаксы до 150 мг в сутки. В связи с длительным T1/2 амиодарона потенциальное взаимодействие препаратов может сохраняться на протяжении нескольких недель после отмены приема амиодарона.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении Прадаксы с активными ингибиторами Р-гликопротеинами (верапамил, кларитромицин).

Многократное введение верапамила в течение нескольких дней приводило к повышению концентрации дабигатрана на 50–60%. Этот эффект может быть снижен при назначении дабигатрана как минимум за 2 ч до приема верапамила.

Одновременный прием Прадаксы с хинидином противопоказан.

Потенциальные индукторы, такие как рифампицин и экстракт травы зверобоя, могут уменьшать эффект дабигатрана. Следует соблюдать осторожность при совместном использовании дабигатрана с подобными препаратами.

При совместном применении дабигатрана с антацидами и средствами, угнетающими желудочную секрецию, изменения дозы дабигатрана не требуется.

Не обнаружено взаимодействия дабигатрана с опиоидными анальгетиками, диуретиками, парацетамолом, НПВС (в том числе ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы, препаратами, снижающими уровень холестерина / триглицеридов (не относящихся к статинам), блокаторами рецепторов ангиотензина II, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, прокинетиками, производными бензодиазепина (из инструкции по применению препарата).

Несмотря на то, что все НОАК обладают сходными фармакокинетическими параметрами, они отличаются кратностью применения у пациентов с фибрилляцией предсердий: дабигатран и апиксабан – 2 раза в сутки, а ривароксабан и эдоксабан – 1 раз в сутки; при профилактике ВТЭО при артропластике дабигатран применяют как 1 раз, так и 2 раза в сутки.

Располагая всего двумя случаями оценки ГП методом НПТЭГ у больных после артропластики тазобедренного и коленного суставов, принимающих дабигатран по 150 мг 1 раз в сутки, мы отметили незначительные различия в состоянии ГП пациентов (рис. 64). Оценка в обоих случаях производилась через 8 ч после приема препарата, и в обоих случаях ГП может быть охарактеризован как «структурная и хронометрическая» нормокоагуляция с величиной анализируемых показателей в диапазоне референтных величин здоровых лиц. Не располагая данными НПТЭГ больных в периоперационном периоде, можно заключить, что это состояние ГП обусловлено терапевтическим эффектом прадаксы.

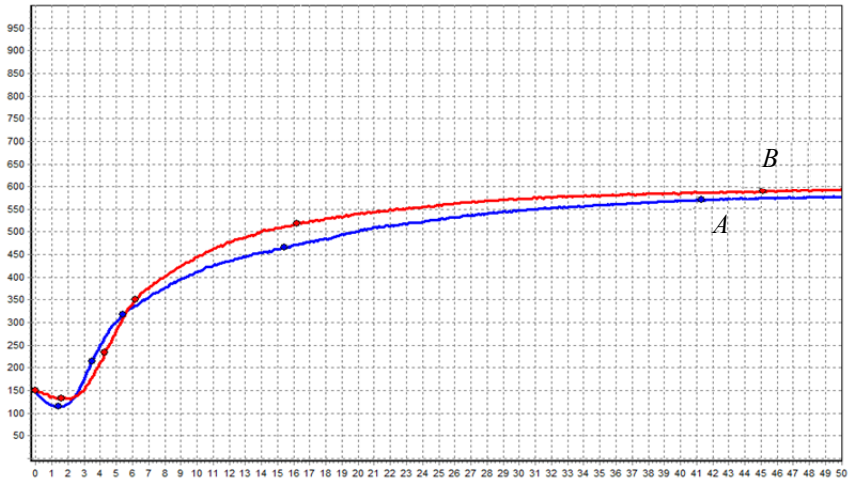


Рис. 64. Состояние ГП у больных артропластикой тазобедренного (*A*) и коленного (*B*) суставов, на 10-е и 13-е сутки соответственно после ежедневного приема прадаксы 150 мг в сутки

Исследование влияния прадаксы на ГП здоровых добровольцев проводилось у 5 человек (мужчины в возрасте 28–36 лет). Поскольку у всех обследуемых продолжительность «гипокоагуляционного» эффекта препарата была различной, на рис. 65–69 представлена динамика ГП каждого обследуемого после приема 150 мг прадаксы (пр-во фирмы «Бирмингер Ингельхайм Фарма Гмбх и Ко»).

Во всех случаях наблюдаются такие характерные изменения, как:

1) значимое снижение агрегационной активности ФЭК и усиление суспензионной стабильности крови (>ИКК;>t_1);

2) хронометрическая гипокоагуляция на этапе формирования ПСФ (>t_5);

3) максимально выраженный гипокоагуляционный эффект к 4-му часу (max >t_3; max <КТА; ИКД);

4) отсутствие изменений структуры сгустка (МА = ±1%).

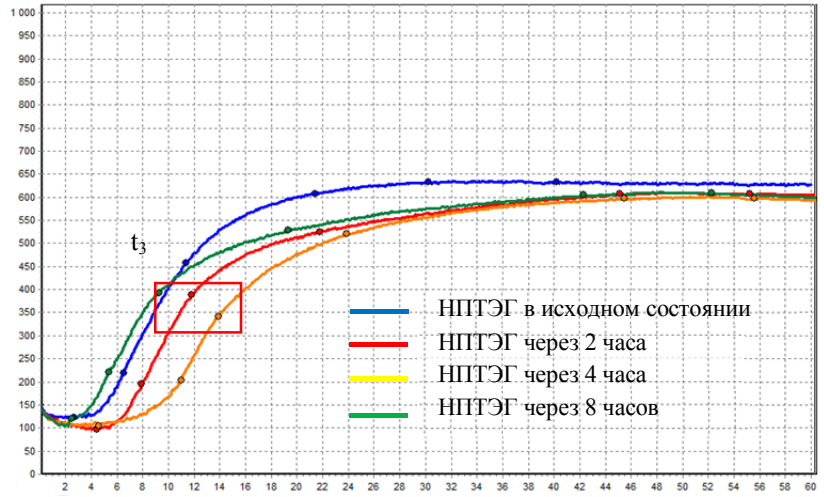


Рис. 65. Динамика ГП здорового добровольца А. после приема 150 мг прадаксы

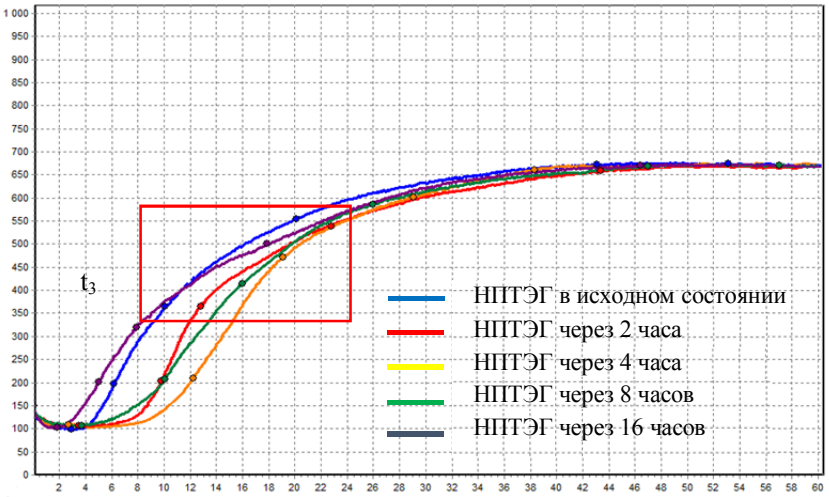


Рис. 66. Динамика ГП здорового добровольца Б. после приема 150 мг прадаксы

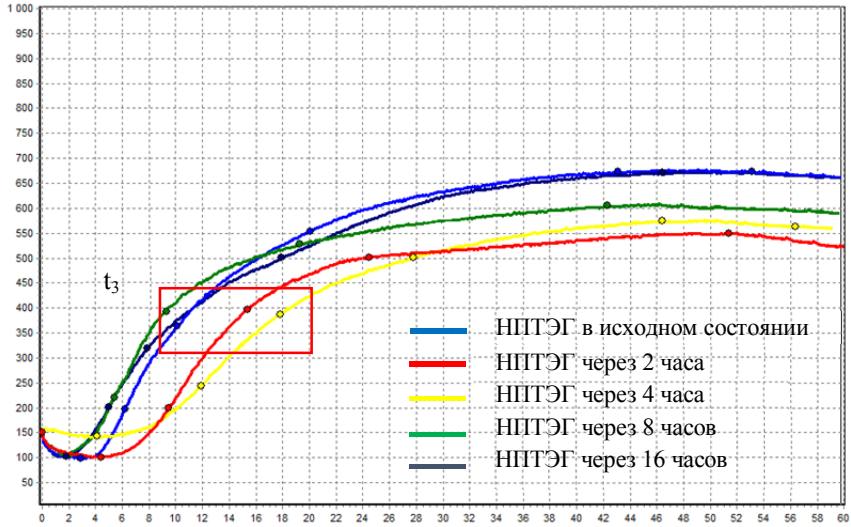


Рис. 67. Динамика ГП здорового добровольца В. после приема 150 мг прадаксы

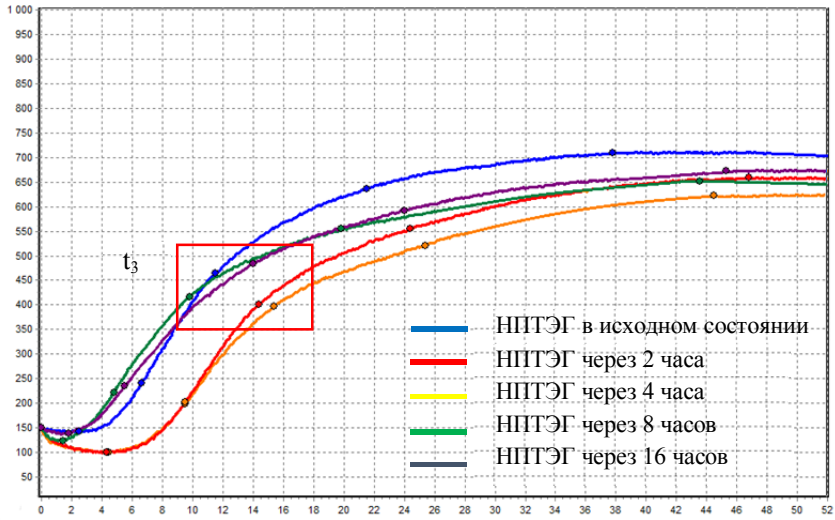


Рис. 68. Динамика ГП здорового добровольца Г. после приема 150 мг прадаксы

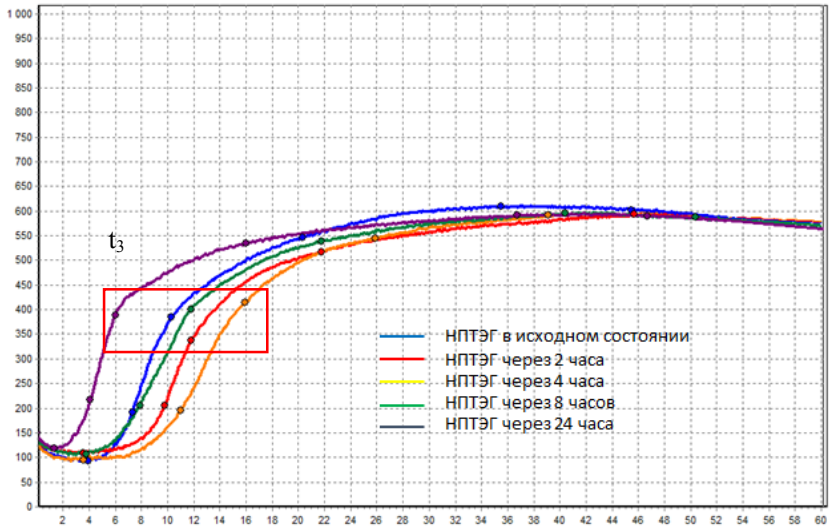


Рис. 69. Динамика ГП здорового добровольца Д. после приема 150 мг прадаксы

Продолжительность антикоагулянтного эффекта на этапах амплификации и пропагации не превышает 8–12 ч, а в интервале 16–24 ч характеризуется гиперкоагуляционным сдвигом кривых НПТЭГ влево.

Вышесказанное с очевидностью диктует **необходимость персонифицировать подход** к подбору дозы и дискретности назначения препарата в конкретных клинических случаях.

6.4. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме других групп антикоагулянтов

6.4.1. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме сулодексида

Среди антикоагулянтов прямого действия в последние годы приобретает заслуженную популярность сулодексид (Вессел Дуэ Ф).

Сулодексид – антикоагулянтное средство прямого действия.

Фармакологические свойства: Вессел Дуэ Ф (сулодексид) является натуральным продуктом, экстрагированным и выделенным из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи. Представляет собой естественную смесь гликозаминогликанов (ГАГ): гепариноподобной фракции с молекулярной массой 8 000 Да (80%) и дерматансульфата (20%).

Механизм действия сулодексида обусловлен двумя основными свойствами: быстродействующая гепариноподобная фракция обладает сродством к антитромбину III (АТ III), а дерматановая – к кофактору II гепарина (КГ II).

Фармакологическое действие: антикоагулянтное, ангиопротективное, профибринолитическое, антитромботическое.

Фармакодинамика: антикоагуляционное действие проявляется за счет сродства к кофактору II гепарина, который инактивирует тромбин.

Механизм антитромботического действия связан с подавлением активированного X фактора, усилением синтеза и секреции простациклина (ПГI2) и снижением уровня фибриногена в плазме крови.

Профибринолитическое действие обусловлено повышением в крови уровня тканевого активатора плазминогена и снижением содержания его ингибитора.

Ангиопротективное действие связано с восстановлением структурной и функциональной целостности клеток эндотелия сосудов и восстановлением нормальной плотности отрицательного электрического заряда пор базальной мембраны сосудов. Кроме того, препарат нормализует реологические свойства крови за счет снижения уровня триглицеридов (стимулирует липолитический фермент – липопротеинлипазу, гидролизующую триглицериды, входящие в состав ЛПНП).

Эффективность применения препарата при диабетической нефропатии определяется способностью сулодексида уменьшать толщину базальной мембраны и продукцию экстрацеллюлярного матрикса за счет снижения пролиферации клеток мезангиума.

90% сулодексида абсорбируется в эндотелии сосудов, что превышает его концентрацию в тканях других органов в 20–30 раз, и всасывается в тонком кишечнике. Метаболизируется в печени и почках. В отличие от нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов, сулодексид не подвергается десульфатированию, которое приводит к снижению антитромботической активности и значительно ускоряет элиминацию из организма. Распределение дозы по органам показало, что препарат метаболизируется и выводится почками через 4 ч после введения.

Через 24 ч после в/в введения экскреция с мочой составляет 50% соединения, а через 48 ч – 67%.

Показания к применению:

– ангиопатии с повышенным риском тромбообразования, в том числе и после перенесенного инфаркта миокарда;

– нарушение мозгового кровообращения, включая острый период ишемического инсульта и период раннего восстановления; дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленная атеросклерозом, сахарным диабетом, гипертонической болезнью; сосудистая деменция;

– окклюзионные поражения периферических артерий как атеросклеротического, так и диабетического генеза;

– флебопатии, тромбозы глубоких вен;

– микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, нейропатия) и макроангиопатии при сахарном диабете (синдром диабетической стопы, энцефалопатия, кардиопатия);

– тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром (назначают совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также вслед за низкомолекулярными гепаринами);

– лечение гепарининдуцированной тромботической тромбоцитопении, поскольку не вызывает и не усугубляет её.

Фирма-изготовитель «Альфа Вассерман С.п.А», Италия, рекомендует в начале и конце лечения определить АЧТВ, АТ III, время кровотечения и время свертывания, отмечая, что сулодексид увеличивает норму АЧТВ ~ в 1,5 раза (из инструкции по применению препарата).

Ни в одной из работ, в которых оценивали противотромботический эффект сулодексида, мы не встретили оценки фармакодинамического эффекта препарата на ГП. В этой связи нам представляется, что читателю будет интересно проследить динамику параметров НПТЭГ после приема сулодексида как у здоровых добровольцев, так и у пациентов в различных клинических ситуациях.

У 5 здоровых добровольцев в возрасте 25–27 лет исследовали динамику ГП до и после приема 500 ЛЕ сулодексида производства фирмы «Альфа Вассерман С.п.А», Италия, через каждые 2 ч в течение 8 ч.

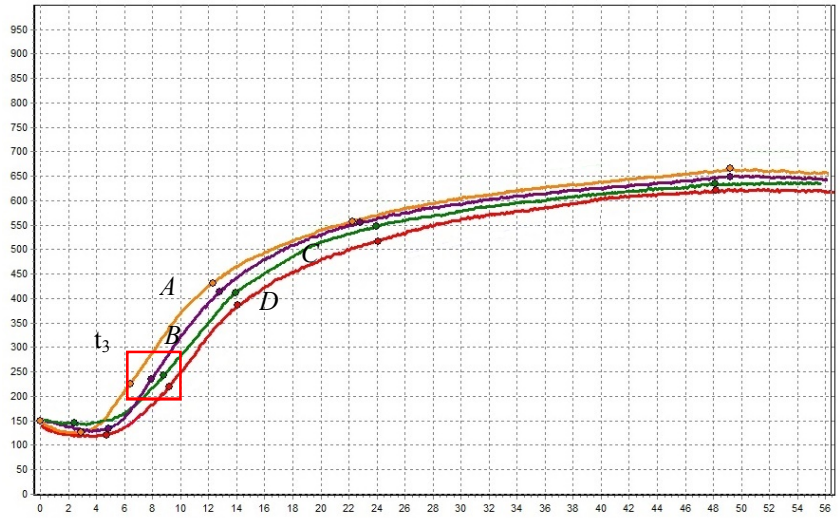


Рис. 70. Кривые НПТЭГ до (*A*) и через 2 (*B*), 4 (*C*), 6 ч (*D*) после приема 500 ЛЕ сулодексида здоровым добровольцем С. 26 лет

Как видно из представленных на рис. 70 кривых НПТЭГ, значимые изменения ГП регистрируются через 4 ч после приема препарата только на этапе инициации (t_1 > ~в 2 раза; ИКК < ~на 50%). Регистрируемые изменения свидетельствуют о снижении агрега-

ционной активности ФЭК, повышении ее суспензионной стабильности. Предполагая антикоагулянтное действие сулодексида, можно говорить о тренде к хронометрической и структурной гипокоагуляции ГП обследуемых. Данная динамика показателей НПТЭГ с различной степенью выраженности наблюдалась у всех обследуемых.

Учитывая, что антитромботические, антикоагулянтные эффекты препарата декларируются фирмой-изготовителем при курсовом приеме, мы изучили действие 500 ЛЕ сулодексида через 7 дней после приема препарата всеми обследуемыми добровольцами.

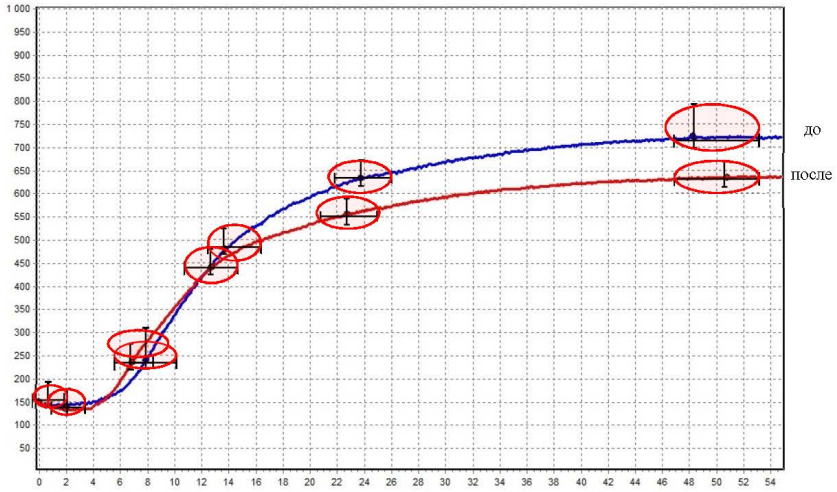


Рис. 71. Кривые НПТЭГ здоровых добровольцев до и через 7 сут после приема 500 ЛЕ сулодексида по 250 ЛЕ 2 раза в день

Семидневный курс приема 500 ЛЕ сулодексида приводит к значимым измененениям ГП (рис. 71). Гипокоагуляционный тренд, регистрируемый на всех этапах фибриногенеза от инициации, амплификации / пропагации, латеральной сборки стабилизации (>t_1, t_2, t_3), свидетельствует о формировании хронометрической гипоко-

агуляции при сохранении практически неизменяемого времени формирования ПСФ (t_5) на фоне образования структурной гипокоагуляции (<МА).

Таким образом, можно констатировать, что курсовой прием препарата, рекомендуемый фирмой-изготовителем (15–30 и 30–40 дней), оказывает гипокоагуляционный эффект, отличающийся от такового всех исследуемых нами антикоагулянтов, обеспечивая «стабильный» уровень структурной и хронометрической гипокоагуляции на протяжении всего курса лечения; это действительно делает низкой вероятность геморрагических осложнений, демонстрируя другие преимущества сулодексида.

Прежде чем перейти к рассмотрению клинических примеров использования сулодексида, авторы, являясь убеждёнными апологетами персонифицированной антикоагулянтной терапии, считают необходимым представить читателю ряд ключевых положений последней.

1. Проведение антикоагулянтной терапии всегда должно сопровождаться контролем ГП пациента, «глобальным» тестом, обеспечивающим оценку функционального состояния всех звеньев РАСК.

2. Основной целью мониторинга ГП является обеспечение ключевого принципа антикоагулянтной терапии «2П – 2Д»: препарат – продолжительность терапии, доза – дискретность.

3. Оценка эффективности антикоагулянтного эффекта выбранного препарата должна производиться на фоне проводимой терапии без отмены всех ранее назначенных препаратов.

На рис. 72 представлены кривые НПТЭГ роженицы Д. 30 лет, беременность 37–38 нед, состояние после острого тромбоза правой подвздошной вены.

Изменение характеристик кривых НПТЭГ после 13-дневного курса терапии сулодексидом может быть оценено как сдвиг вправо и вниз.

Достаточно слабо выражены хронометрическая гипокоагуляция, повышение ССК, снижение агрегационной функции ФЭК,

незначительная структурная гипокоагуляция – состояние гемостаза, обеспечивающее адекватную реакцию ГП при проведении оперативного вмешательства БКС.

Следующий клинический пример демонстрирует динамику ГП при переводе антикоагулянтной терапии фраксипарином (0,4 мл 2 раза в сутки) на сулодексид (1 капсула 2 раза в сутки). Больная Д., 30 лет, беременность 28–29 нед, наследственная тромбофилия, гомозигота PAI-1, гетерозигота (MTHFR) с-м репродуктивных потерь.

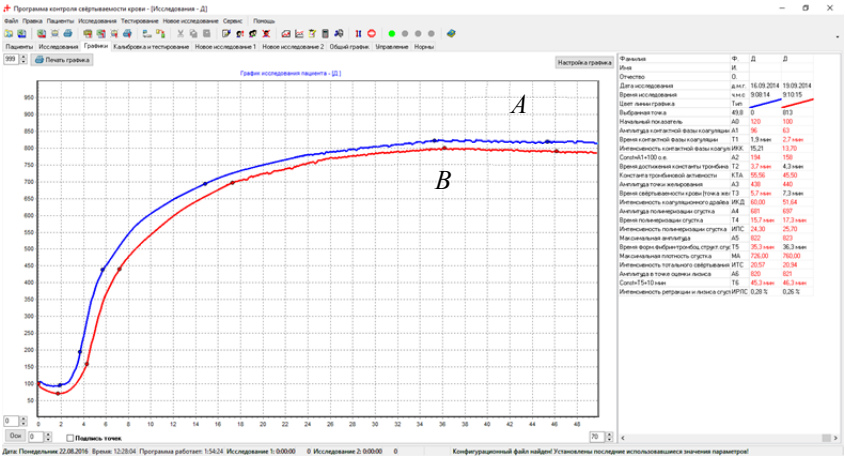


Рис. 72. Кривые НПТЭГ до (*A*) и после (*B*) приема сулодексида (250 ЛЕ 2 раза в сутки) в течение 13 дней

На рис. 73 в пользовательском интерфейсе представлены кривые НПТЭГ через 12 ч после п/к введения фраксипарина и сулодексида (250 ЛЕ 2 раза в сутки).

Возможность мониторинга ГП отчетливо демонстрирует ранее обсуждаемую нами проблему дискретности назначения НМГ без учета продолжительности антикоагулянтного эффекта препарата.

Сравнительный анализ кривых *1* и *2* (см. рис. 73) показывает, что 12-часовой интервал между введением фраксипарина не обеспечи-

вает в данном конкретном случае «перманентной» гипокоагуляции. Нам представляется, что изменение ТЖ в диапазоне до 300%, 2- и 3-кратные колебания тромбиновой активности, латеральной сборки фибрина при практически неизменной структуре сгустка не могут считаться адекватной антикоагулянтной терапией.

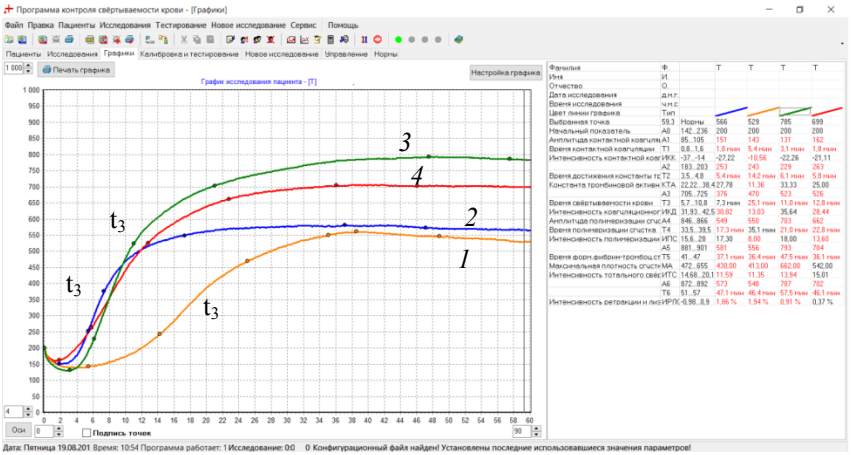


Рис. 73. Кривые НПТЭГ в пользовательском интерфейсе программы «ИКС ГЕМО-3М» через 4 (*1*), 12 ч (*2*) после п/к введения фраксипарина 0,4 мл; через сутки (*3*) и через 14 сут (*4*) после приема сулодексида

Иная картина наблюдается при смене НМГ на сулодексид. Уже через сутки после приема дозы в 500 ЛЕ регистрируется умеренная структурная и хронометрическая гипокоагуляция (по сравнению с исходным состоянием), сохраняющаяся на фоне двухнедельного курса антикоагулянтной терапии сулодексидом.

Таким образом, оценивая эффективность антикоагулянтной терапии сулодексидом в сравнении с НМГ, рекомендуемыми во всех схемах антикоагулянтной терапии, можно констатировать, что антикоагулянтный эффект сулодексида значительно ниже, чем НМГ, однако проявляется на всех этапах фибриногенеза, от инициации

до формирования ПСФ, и не сопровождается значительными колебаниями ГП.

Следующий клинический пример 30-дневного курса антикоагулянтной терапии сулодексидом (1 капсула 2 раза в сутки) достаточно убедительно, на наш взгляд, демонстрирует благоприятный эффект препарата на нормализацию ГП больной Ж. (беременность 28 нед) с наследственной тромбофилией (MTHFR; MTR-мутация; PAI-I) ВБВНК; ХВН0. Ожирение 2-й степени, гестоз, АГ (рис. 74).

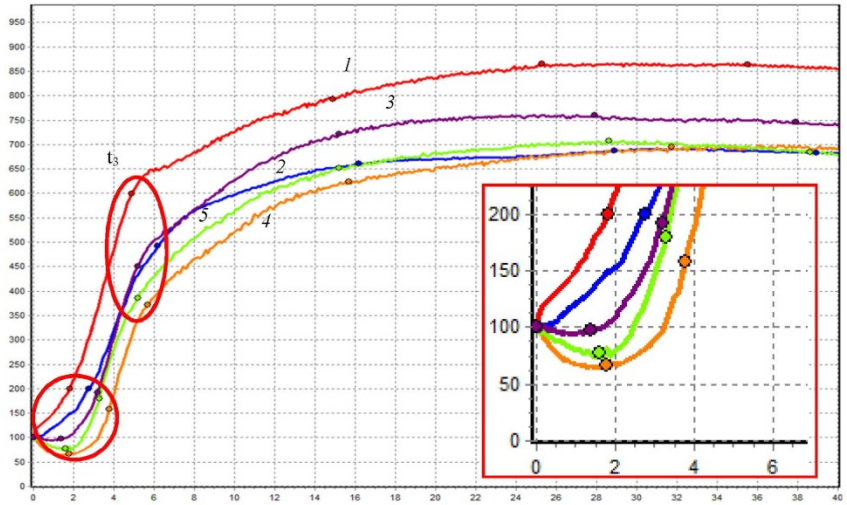


Рис. 74. Показатели НПТЭГ больной Ж. до (*1*), через 1 (*2*), 2 (*3*), 3 (*4*), 4 нед (*5*) после приема 250 ЛЕ сулодексида 2 раза в сутки

Динамика показателей НПТЭГ на 4-й неделе курсового приема препарата свидетельствует о характерном для эффектов антикоагулянтов сдвиге вправо и вниз. При этом наблюдаются выраженная реакция усиления ССК (>t_1) и нормализация агрегационной активности ФЭК (<ИКК), сопровождающиеся структурной гипокоагуляцией (<ИКД) на фоне практически не меняющегося време-

ни наступления точки желирования (≈t_3). Структурная гипокоагуляция, формирующаяся через 7 дней после приема препарата (<МА), регистрируется на протяжении всего 30-дневного курса терапии. Можно констатировать, что курсовая терапия сулодексидом (250 ЛЕ 2 раза в сутки) обеспечивает нормализацию ССК и АА ФЭК, а также формирует структурную, умеренно выраженную гипокоагуляцию.

6.4.2. Оценка гемостатического потенциала РАСК при приеме апиксабана

Среди новых оральных антикоагулянтов (НОАК), одобренных в России, наряду с дабигатрана этексилатом и ривароксабаном «таргетной» анти-Ха активностью обладает апиксабан (Эликвис).

Апиксабан – антикоагулянт прямого действия – селективный ингибитор фактора свертывания крови Ха (FXa).

Фармакологическое действие: антитромботическое.

Фармакодинамика: апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор FXa, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Препарат предназначен для перорального применения. Для реализации антитромботической активности апиксабана не требуется наличия антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный FXa, а также активность протромбиназы. Апиксабан не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности FXa апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов. В результате подавления FXa изменяются значения показателей системы свертывания крови: удлиняются ПВ, АЧТВ и увеличивается МНО.

Изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозировке незначительны и в большой степени вариабельны.

Ингибирование апиксабаном активности FXa доказано с помощью хромогенного теста с использованием гепарина Rotachrom. Изменение анти-FXa активности прямо пропорционально повышению концентрации апиксабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении C_{max} апиксабана в плазме крови. Линейная зависимость между концентрацией и анти-FXa активностью апиксабана регистрируется в широком диапазоне терапевтических доз препарата. Изменения анти-FXa активности при изменении дозы и концентрации апиксабана более выражены и менее вариабельны, чем показатели свертывания крови.

На фоне терапии апиксабаном не требуется рутинного мониторинга его антикоагуляционного эффекта, однако выполнение калиброванного количественного теста анти-FXa активности может быть желательным в ситуациях, когда информация о наличии апиксабана в крови может быть полезна для принятия решения о продолжении терапии. В сравнении с варфарином на фоне применения апиксабана отмечается меньшее число кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние.

Показания препарата Эликвис®:

1) профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава;

2) профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска: инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или с искусственными клапанами сердца;

3) лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (из инструкции по применению препарата).

Не располагая опытом применения препарата в клинической практике, авторы представят читателю динамику показателей НПТЭГ, зарегистрированных у здоровых добровольцев до и после приема апиксабана в дозе 2,5 и 5,0 мг.

Оценка ГП проводилась в группе волонтеров, у которых оценивался антикоагулянтный эффект ривароксабана, дабигатрана этексилата, сулодексида. В доступной нам отечественной и зарубежной литературе мы не встретили информации о влиянии апиксабана на гемостатический потенциал, поэтому представленные материалы, по нашему мнению, помогут читателю при выборе режима персонифицированной антикоагулянтной терапии с его использованием.

На рис. 75 представлены кривые НПТЭГ, зарегистрированные у добровольца Д. 27 лет до и через 2, 4, 6 и 8 ч после приема 2,5 мг апиксабана (фирма-производитель «Bristol-Myers Squibb Company», США).

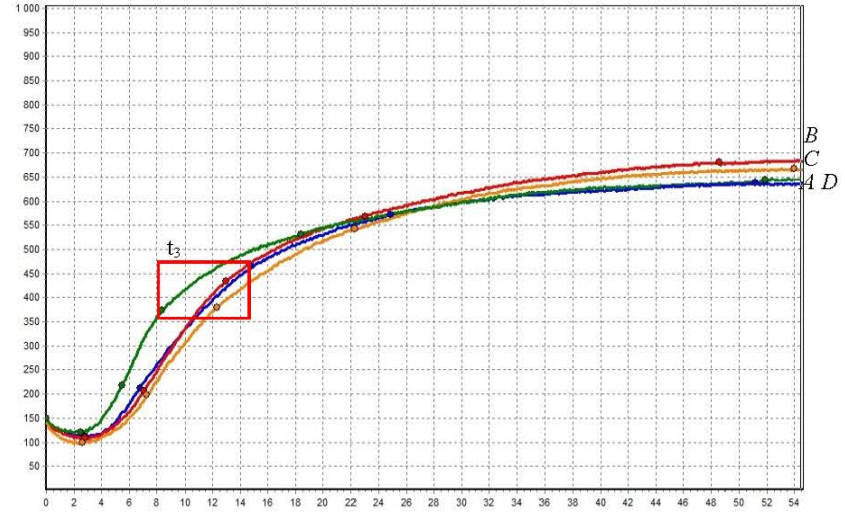


Рис. 75. Кривые НПТЭГ до (*A*), через 2, 4 и 6 ч (*B*, *C*, *D*) после приема 2,5 мг апиксабана соответственно

Мы видим, что ГП обследуемого после приема 2,5 мг апиксабана практически не меняется на протяжении 6 ч наблюдения. Значимых изменений показателей НПТЭГ не регистрируется ни на одном этапе фибриногенеза, более того, через 6 ч после приема препарата наблюдается выраженный сдвиг кривой влево.

Увеличение дозы препарата до 5 мг приводит к гипокоагуляционному сдвигу ГП вправо и вниз, свидетельствующему о формировании структурной и хронометрической гипокоагуляции в течение 2, 4 и 6 ч после приема препарата. Изменения ГП регистрируются на всех этапах фибриногенеза: значимо повышается ССК, снижается агрегационная активность ФЭК (>t_1,<ИКК) и тромбиновая активность (<КТА), сдвиг ТЖ вправо (>t_3) сопровождается структурной гипокоагуляцией как на протеолитическом, так и на полимеризационном этапах фибриногенеза (<ИКД;<ИПС;<МА) (рис. 76).

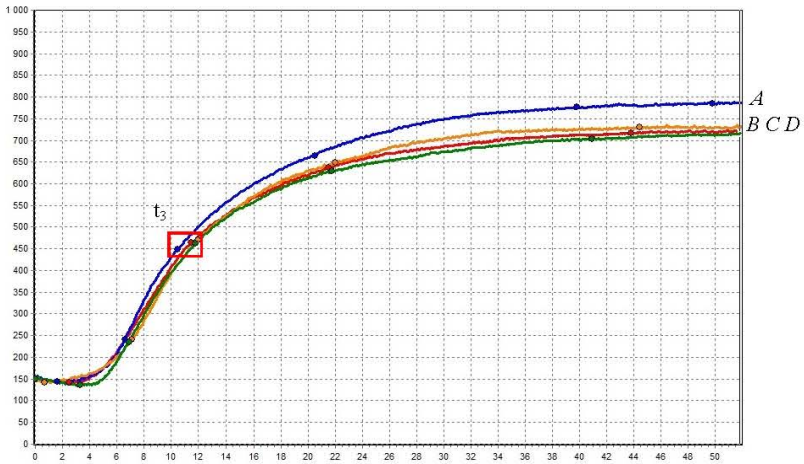


Рис. 76. Кривые НПТЭГ до (*A*) и через 2, 4, 6 ч (*B*, *C*, *D* соответственно) после приема 5 мг апиксабана

Практически идентичная картина в динамике показателей НПТЭГ наблюдается у другого добровольца после приема апиксабана в дозе, рекомендуемой фирмой-производителем, – 2,5 мг.

На рис. 77 видно, что через 2 ч после приема препарата регистрируется сдвиг ТЖ вправо от 9,7 до 10,7 мин при незначительном усилении ССК, на фоне неизменной ИТС – 14,8 о.е. в исходном состоянии и 15 о.е. – через 2 ч после приема препарата, что свидетельствует об отсутствии изменений в процессе формирования ПСФ.

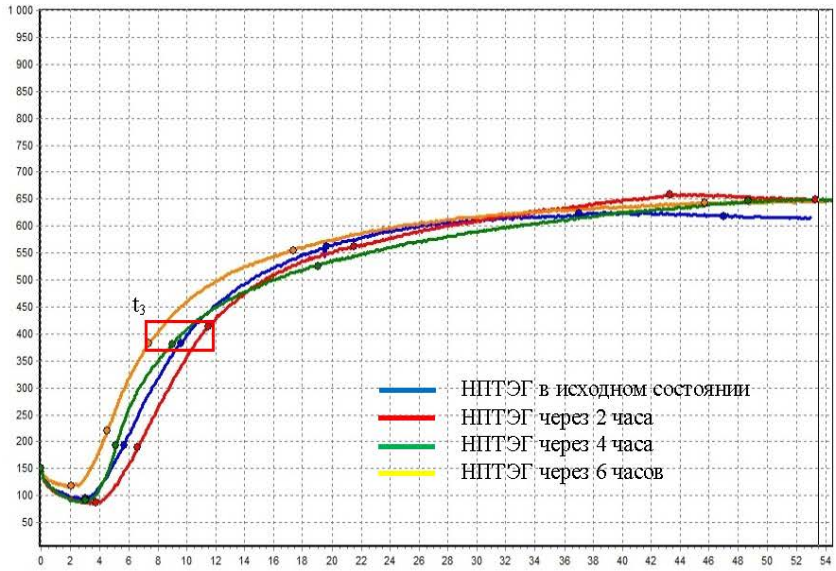


Рис. 77. Кривые НПТЭГ до (*A*) и через 2, 4, 6 ч (*B*, *C*, *D* соответственно) после приема 2,5 мг апиксабана

На рис. 78 отражено, что через 2 ч после приема препарата регистрируется выраженный сдвиг кривых НПТЭГ вправо и вниз, свидетельствующий о структурной и хронометрической гипокоагуляции. Изменения ГП происходят практически на всех этапах фибриногенеза: инициация (>t_1, <ИКК); амплификация / пропагация (<КТА, >t_2, <ИКД); стабилизация сгустка (<ИТС).

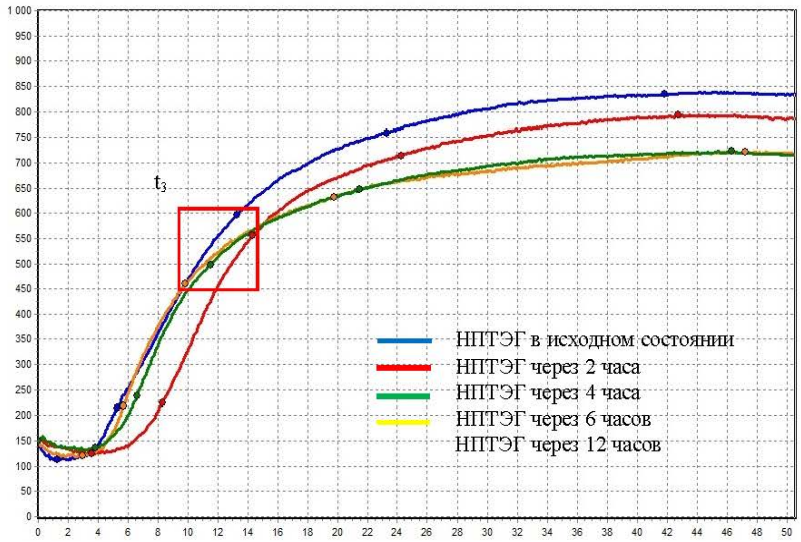


Рис. 78. Кривые НПТЭГ до (*A*) и через 2, 4, 6 ч (*B*, *C*, *D* соответственно) после приема 5 мг апиксабана

Важным, по нашему мнению, является факт сохранения структурной и хронометрической гипокоагуляции через 4 и 6 ч после приема препарата на этапе формирования ПСФ (<МА, <ИТС,>t_5), несмотря на возвращение показателей протеолитического этапа к исходному состоянию. Подобная, но менее выраженная реакция ГП наблюдалась у всех пяти добровольцев.

Авторы отдают себе отчет в том, что какие-либо существенные выводы на примере оценки ГП у 5 волонтеров сложно, мягко говоря, делать. Тем не менее, даже опираясь на полученные результаты, с уверенностью можно констатировать, что доза апиксабана в 2,5 мг 2 раза в сутки не может обеспечить необходимый антикоагулянтный эффект, а тезис о ненадобности контроля ГП при проведении терапии апиксабаном ошибочен.

В подтверждение обозначенной позиции на рис. 79 мы представили кривые НПТЭГ, зарегистрированные у одного из пяти здоровых

добровольцев на пике действия исследуемых антикоагулянтов. Так мы продемонстрировали, что для оценки антиагрегантного / антикоагулянтного эффекта любого препарата в повседневной клинической практике достаточно произвести определение ГП в цельной крови до и на предполагаемом пике действия препарата методом НПТЭГ.

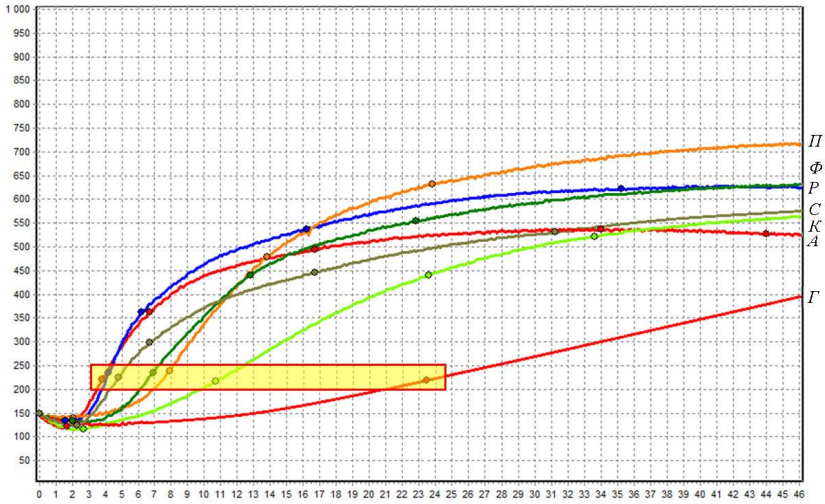


Рис. 79. Кривые НПТЭГ здорового добровольца Д. на пике действия антикоагулянтов: *Ф* – фоновое исследование; *Г* – через 15 мин после в/в 5 000 ЕД гепарината натрия; *А* – через 2 ч после приема 5,0 мг апиксабана; *К* – через 4 ч после п/к введения 0,4 мл клексана; *С* – через 4 ч после приема 250 ЛЕ сулодексида; *Р* – через 12 ч после приема 10 мг ривароксабана; *П* – через 12 ч после приема 150 мг прадаксы; – динамика t_2 (КТА)

Динамика хронометрических показателей (t_1, t_2, t_3, t_4, t_5, t_6) позволяет оценить действие препарата на все этапы фибриногенеза и возможного лизиса сгустка, а определение ИКК, КТА, ИКД, ИПС, ИТС, ИРЛС – получить представление о суспензионной стабильности крови, агрегационной активности ФЭК, а также о структуре сгустка на этапах желирования, латеральной сборки и формирования ПСФ.

7. ОЦЕНКА ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА РАСК В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

В заключительном разделе данной монографии мы хотим представить читателю, наряду с графиками НПТЭГ в различных клинических ситуациях, динамику ГП, регистрируемую при максимальном напряжении последнего; это происходит при взаимно противоположных состояниях – кровотечении и тромбозе.

На рис. 80 представлены графики НПТЭГ, зарегистрированные у роженицы Б. 37 лет до и после выполнения БКС. Кровопотеря – 500 мл, интраоперационная трансфузия – 500 мл кристаллоидов.

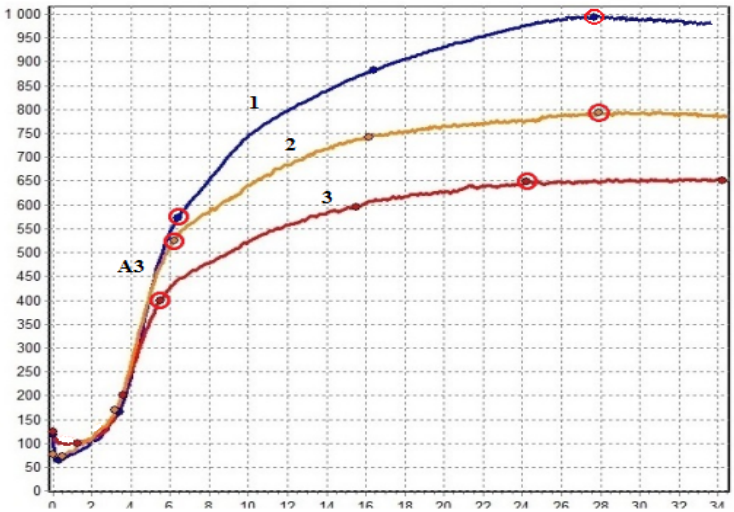


Рис. 80. Кривые НПТЭГ до операции (*1*), после удаления плаценты (*2*), через 10 мин после окончания операции (*3*)

Состояние ГП обследуемой в предоперационный период характеризуется сдвигом вверх (см. рис. 80), что свидетельствует о структурной гиперкоагуляции (ИКД = 85; МА = 960; ИТС = 33) и хронометрической нормокоагуляции (ТЖ = 6,25; t_5 = 30).

Суспензионная стабильность крови снижена (t_1 = 0,15 мин), агрегационная активность ФЭК резко повышена (ИКК = –70 о.е.).

Процесс латеральной сборки фибрина значительно усилен на этапе полимеризации (ИПС> в 2 раза), активирован также этап стабилизации (ИТС> в 2 раза), литическая активность крови не определяется (ИРЛС = 0%); антикоагуляционная активность крови – в пределах максимальных величин референтных значений в группе здоровых женщин (КСПА = 2,82 о.е.).

Гемостатический потенциал РАСК после извлечения плода и удаления плаценты (см. рис. 80, *2*) по-прежнему сохраняет сдвиг влево (t_3 = 6 мин), структурная гиперкоагуляция выражена значительно слабее: МА = 715 о.е. против 960 о.е. до операции. Сохраняется структурная и хронометрическая гиперкоагуляция.

Суспензионная стабильность ФЭК повышается (t_1 = 0,21 мин), агрегационная активность значительно снижается: ИКК составляет –10 о.е. против –70 о.е. до операции.

Значимо снижается интенсивность процессов полимеризации (ИПС = 22,5 о.е. против 32 о.е. после операции) и стабилизации фибрина (ИТС = 24 о.е. против 33 о.е. после операции).

Регистрируются умеренная литическая активность крови (ИРЛС = = 0,8%) и рост антикоагулянтной активности (КСПА = 3,33 о.е.).

По окончании оперативного вмешательства ГП имеет отчётливую тенденцию к нормализации. Все регистрируемые показатели НПТЭГ находятся в границах референтных величин здоровых лиц. Умеренное повышение КТА (4,3) и ИКД (54,5) свидетельствует о повышенной активности гемокоагуляции (характерное состояние РАСК в послеоперационном периоде), компенсирующейся умеренной напряжённостью антикоагулянтной (КСПА = 2,95 о.е.) и

литической (ИРЛС = 0,6%) активности. Концентрация фибриногена составляет 4,0 г/л; тромбоцитов – 250×109 /л; АТ III = 100%.

На рис. 81 представлены кривые НПТЭГ, зарегистрированные у роженицы с диагнозом «беременность 39 нед, преаклампсия умеренная, кровотечение, операция БКС, геморрагический синдром». Интроперационная кровопотеря ≈ 2 000 мл.

Объем в/в инфузий:

1. Кристаллоиды – 3 000 мл.
2. Гелоплазма-баланс – 500 мл.
3. Реинфузия эритроцитов – 250 мл.
4. Свежемороженная плазма = 300 мл.

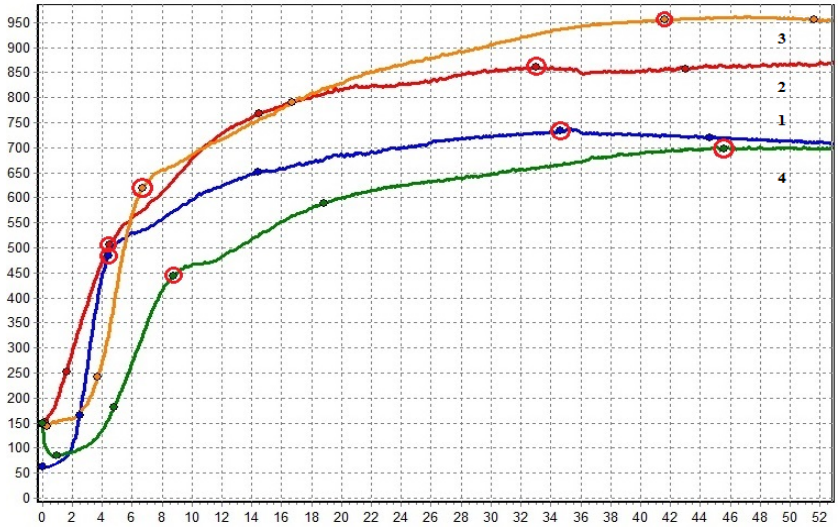


Рис. 81. Кривые НПТЭГ роженицы С. 32 лет до (*1*), во время (*2, 3*) и после выполнения БКС (*4*)

Гемостатический потенциал РАСК обследуемой на фоне кровотечения (см. рис. 81, *1*) характеризуется резким сдвигом влево и вверх, что свидетельствует о структурной и хронометрической ги-

перкоагуляции (ТЖ = 4,0 мин; КТА = 50 о.е.; ИКД = 102 о.е.). Усиление тромбиновой активности сопровождается резким повышением антикоагулянтной (КСПА = 5,8 о.е.) и литической (ИРЛС = 2,5%) активности.

Суспензионная стабильность крови снижена, отмечается внутрисосудистая активация процесса гемокоагуляции – ИКК не определяется; ОФ = 3,2 г/л; АТ III = 110%; показатели красной крови: Ht = 28%; Hb = 98 г/л; тромбоциты – 200×109/л.

Результаты НПТЭГ, зарегистрированные после интраоперационной кровопотери (около 1 500) (см. рис. 81, *2*), характеризуются структурной и хронометрической гиперкоагуляцией (КТА = 67; МА = 760), резким возрастанием полимеризационной и стабилизационной активности (ИПС = 26,5; ИТС = 23), снижением антикоагулянтной (КСПА = 3,3 о.е.) и литической активности (ИРЛС = = 1%). Внутрисосудистая активность гемокоагуляции сохраняется.

ГП, зарегистрированный после трансфузионной терапии (см. рис. 81, *3*), свидетельствует о существенном снижении тромбиновой активности (КТА = 37 о.е.; ИКД = 75 о.е.) на фоне структурной гиперкоагуляции (МА = 800 о.е.). Отмечается нормализация процесса латеральной сборки фибрина (ИПС = 17,5 о.е.) и этапа стабилизации (ИТС = 19). При активации антикоагулянтной (КСПА = 4,3 о.е.) и литической (ИРЛС = 2%) активности внутрисосудистое усиление гемокоагуляции сохраняется.

По окончании операции (см. рис. 81, *4*) состояние РАСК характеризуется структурной гиперкоагуляцией и хронометрической гипокоагуляцией (МА = 620 о.е.; t_5 = 40,5 мин), регистрируемых на фоне снижения тромбиновой активности (КТА = 25 о.е.; ИКД = 45 о.е.). Антикоагулянтная и литическая активность умеренно напряжена (КСПА = 3,2 о.е.; ИРЛС = 1%).

Выраженные изменения регистрируются в сосудисто-тромбоцитарной составляющей ГП. Повышенная агрегационная активность ФЭК (ИКК = 85 о.е.) сопровождается усилением суспензи-

онной стабильности крови (t_1 = 0,9 мин), ОФ = 3,4 г/л; АТ III = 100%; показатели красной крови: Ht = 26%; Hb = 98 г/л; тромбоциты – 200×109/л.

На рис. 82 представлены показатели НПТЭГ, зарегистрированные у роженицы Д. 26 лет с диагнозом «беременность 40 нед, преаклампсия умеренная, ЦПП, кровопотеря около 500 мл»: Ht = 30%; Hb = 115 г/л; тромбоциты – 230×109/л; ОФ = 4,4 г/л; АТ III = 110%.

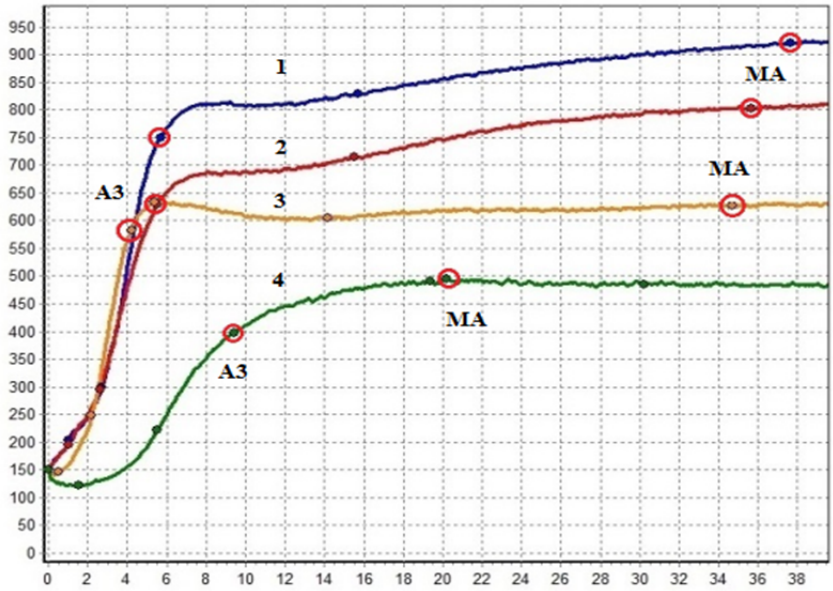


Рис. 82. Показатели НПТЭГ роженицы Д. 26 лет до (*1*), во время (*2, 3*), и после (*4*) выполнения БКС; АЗ – точка желирования

Кривые НПТЭГ на рис. 82 и 82а демонстрируют динамику ГП от оперативного вмешательства – БКС – до развития на 2-е сутки в послеоперационном периоде флеботромбоза бассейна НПВ: пристеночный тромбоз бедренного сегмента глубокой вены левой нижней конечности.

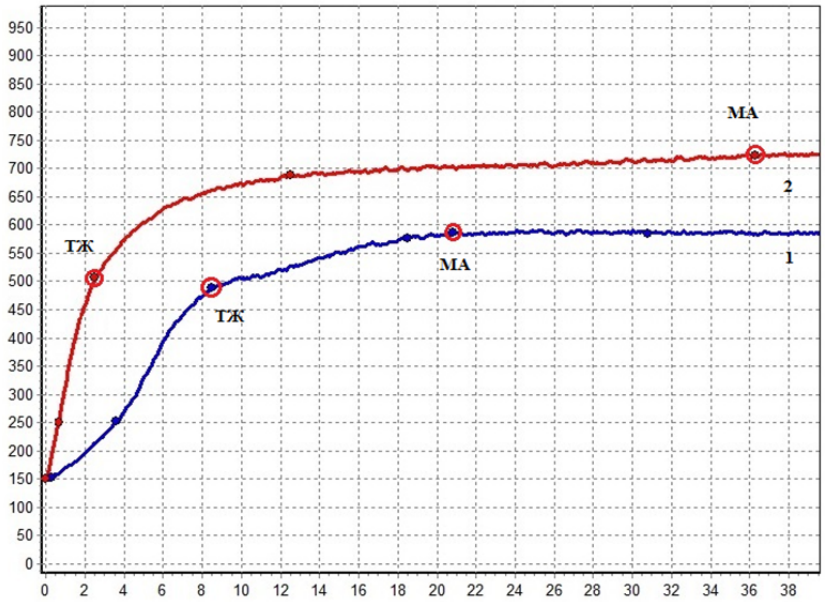


Рис. 82а. Показатели НПТЭГ роженицы Д. 26 лет через 3 (*1*) и 6 ч (*2*) после окончания операции

ГП в дооперационном периоде (см. рис. 82) характеризуется выраженной структурной (КТА = 50; МА = 775 о.е.) гиперкоагуляцией, сопровождающейся сдвигом кривой НПТЭГ влево и вверх, ускоренным наступлением ТЖ (t_2 = 5,2), что свидетельствует о хронометрической гиперкоагуляции на протеолитическом этапе фибринообразования. Отсутствие регистрации ИКК подтверждает внутрисосудистую активацию начальных этапов гемокоагуляции. Отмечен рост показателя ИКД на 100% по сравнению со здоровыми лицами.

Практически двукратное снижение показателя ИПС (7,5 о.е.), рост антикоагулянтной активности (КСПА = 13 о.е. против 2,5 о.е. у здоровых лиц) манифестируют нарушение полимеризации и ста-

билизации фибрина (t_5 = 37,5 мин). Литическая активность крови слабо выражена (ИРЛС = 0,2%).

Динамика показателей НПТЭГ, зарегистрированных во время операции (см. рис. 82, *2*, *3*), демонстрирует дальнейшее усугубление выявленной тенденции:

– сохранение внутрисосудистой активации гемокоагуляции;

– дальнейший сдвиг ТЖ влево (5,6 и 4,1 мин), сохранение высокой тромбиновой активности;

– продолжающееся снижение полимеризации и стабилизации фибрина (ИПС = 3,3; МА = 475), формирующее структурную гипокоагуляцию.

Указанные изменения ГП регистрируются на фоне резкого усиления антикоагулянтной активности крови (КСПА = 26 о.е., рост на 100%) при отсутствии динамики литической активности (ИРЛС = 0,2%).

ГП, регистрируемый через 10 мин после окончания операции (см. рис. 82, *4*), свидетельствует о формировании структурной гипокоагуляции (МА = 315 о.е.) и хронометрической гиперкоагуляции (t_5 = 20 мин) при формировании ПСФ.

Указанные нарушения ГП регистрируются на фоне:

– нормализации суспензионной стабильности крови, агрегации ФЭК, оцениваемой как (A_1, A_0, t_1, ИКК) в диапазоне нормальных величин;

– значительного (примерно в 2,5 раза) снижения тромбиновой активности (КТА = 20 о.е.; ИКД = 30 о.е.);

– сдвига ТЖ вправо до 9,4 мин;

– сохранения расстройств процессов полимеризации и стабилизации фибрина (ИПС = 10 о.е.);

– приближения антикоагулянтной активности к показателям здоровых лиц (КСПА = 3);

– активации литической активности крови (ИРЛС = 2%).

Общая оценка состояния ГП определяется так: сдвиг кривых НПТЭГ вправо и вниз; Ht = 32%; Hb = 110 г/л; тромбоциты – 230×10^9/л; ОФ = 4,6 г/л; АТ III = 80%.

Через 3 ч после операции (см. рис. 82а, *1*) ГП обследуемой характеризуется сохраняющейся структурной гипокоагуляцией (МА = 430 о.е.) и хронометрической гиперкоагуляцией при формировании ПСФ (t_5 = 22 мин).

Регистрируется умеренный сдвиг ТЖ влево (t_3 = 8,4) на фоне усиления тромбиновой активности (КТА = 27 о.е.; ИКД = 41,5 о.е.), сопровождающейся повышением антикоагулянтной активности (КСПА = 4,15 о.е.) и продолжающимся умеренным нарастанием литической активности.

Ключевым моментом в алгоритме оценки ГП в данном случае является нарушение суспензионной стабильности крови (ИКК не определяется), что свидетельствует об усилении агрегации ФЭК и внутрисосудистой активации начальных этапов гемокоагуляции.

Критических значений показатели НПТЭГ достигают через 6 ч после операции: сохраняющаяся внутрисосудистая активация гемокоагуляции приводит к 4-кратному усилению тромбиновой активности (КТА = 118; ИКД = 159; сдвиг ТЖ влево до 2,3), усилению процессов латеральной сборки полимеризации фибрина (ИПС> в 2 раза). Рост МА до 570 о.е. свидетельствует о формировани структурной гиперкоагуляции на фоне отсутствия литической активности крови.

Общее заключение врача о состоянии РАСК

Гемостатический потенциал характеризуется структурной и хронометрической гиперкоагуляцией, резким сдвигом показателей НПТЭГ влево и вверх на фоне активации процессов латеральной сборки и стабилизации ПСФ при слабо выраженной суммарной литической активности крови.

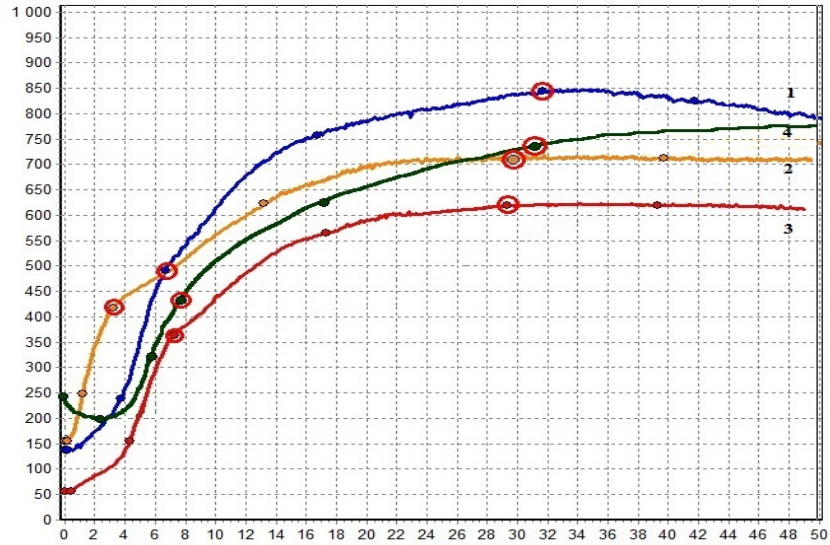


Рис. 83. Показатели НПТЭГ роженицы А. 39 лет во время (*1–3*) и через 30 мин (*4*) после окончания оперативного вмешательства

Клиническая ситуация. Больная А. 39 лет, вторая беременность. Преаклампсия тяжелая. Операция БКС под общей анестезией (см. рис. 83): *1* – НПТЭГ после извлечения плода; *2* – НПТЭГ на высоте кровотечения (ЦПП, истинное приращение плаценты); *3* – НПТЭГ на фоне трансфузионной терапии (реинфузия аутоэритроцитов – 250 мл, кристаллоиды – 2 000 и 1 000 мл; 2 дозы СЗП), экстирпация матки; *4* – НПТЭГ через 15 мин после окончания операции; Ht = 30%; Hb = 102 г/л; тромбоциты – 205×10^9/л; ОФ = 4,22 г/л; АТ III = 100%.

ГП обследуемой на момент извлечения плода и кровопотери около 500 мл (см. рис. 83, *1*) характеризуется сдвигом вверх (МА = 707 о.е.) – структурной гиперкоагуляцией, активизацией протеолитической (ИКД = 55,4) и полимеризационной фаз фибринообразования (ИПС = 27); значимым снижением суспензионной

стабильности крови, внутрисосудистой активацией начальных этапов гемокоагуляции (ИКК = 0; t_1 = 0,0 с), выраженным приростом литической активности крови (ИРЛС = 16%) на фоне отсутствия адекватной реакции антикоагулянтной активности крови (КСПА = 2,05).

Инфузионная терапия:

– Кристаллоиды – 1 000 мл.

– Аутоэритроциты – 50 мл.

– Гелоплазма-баланс – 250 мл.

– Транексам – 500 мг.

В заключение данного раздела мы считаем необходимым обсудить характерные изменения гемостатического потенциала при кровотечениях различной интенсивности.

1. Всегда при кровотечении в характеристиках НПТЭГ определяются структурная гиперкоагуляция (>A_3>MA), в подавляющем большинстве случаев сопровождающаяся хронометрической гиперкоагуляцией: уменьшение t_3 (сдвиг ТЖ влево), сокращение t_5 (время формирования ПСФ).

2. Оценка хронометрических констант t_3, t_5 должна проводиться на двух этапах фибриногенеза – протеолитическом (до наступления ТЖ (t_3) с оценкой «сдвиг влево-вправо») и полимеризационном, до момента образования ПСФ (MA; t_5).

3. Анализ начального этапа гемокоагуляции проводится при масштабировании записи НПТЭГ и требует оценки не только интегративного показателя агрегационной активности ФЭК – ИКК, но и ΔA и t_1 – времени реакции, так как указанные показатели могут изменяться разнонаправленно.

Напомним, что максимальное напряжение ГП происходит при кровотечении и тромбозе – двух противоположных состояниях. Анализируя кривые НПТЭГ при тромботических состояниях, мы столкнулись с определенными трудностями, связанными с тем, что только около 10% всех обследуемых пациентов не получили медикаментозную коррекцию до начала тестирования функционального состояния

РАСК методом НПТЭГ. Поэтому при проведении НПТЭГ во всех случаях необходим тщательный фармакологический анамнез.

Клинический пример. Больной П., 52 года, диагноз «флеботромбоз глубокой вены левой нижней конечности подколенного сегмента (ЦДК)». На момент проведения исследования в течение 3 сут принимал:

1. Клексан 0,3 мг 2 раза в сутки.
2. Кардиомагнил 150 мг 1 раз в сутки.
3. Никотиновую кислоту, 1 таблетка 4 раза в сутки.
4. Паноксен, 1 таблетка 2 раза в сутки.

Исследование проведено за 60 мин до введения очередной дозы клексана (рис. 84). ГП обследуемого характеризуется структурной (> A_3; >МА) гиперкоагуляцией и слабо выраженной хронометрической (>t_5) гипокоагуляцией. Сдвиг кривой НПТЭГ вправо и вверх. Указанные изменения регистрируются на фоне высокой суспензионной стабильности крови (ИКК = –6 о.е.; t_1 = 2 мин; ΔА = 13 о.е., вероятно, за счёт антиагрегантного действия кардиомагнила и паноксена). Точка желирования и процесс полимеризации фибрина на фоне терапии находятся в диапазоне референтных величин здоровых лиц (см. рис. 84).

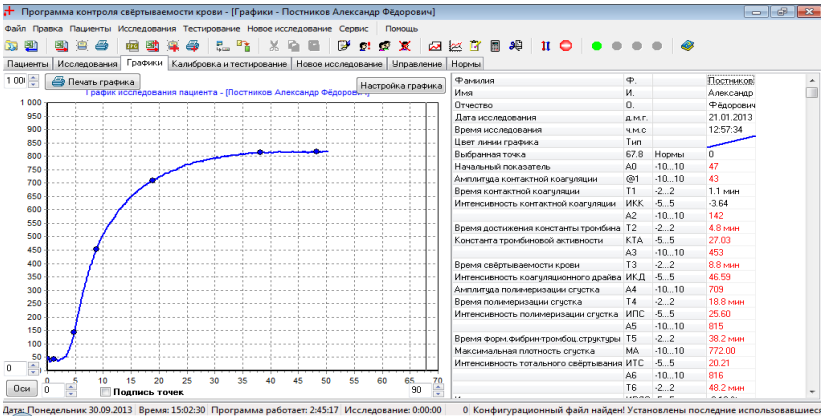


Рис. 84. Кривая НПТЭГ больного П. в пользовательском интерфейсе программы «ИКС ГЕМО-3»

Антикоагулянтная активность крови – в пределах нормальных показателей (КСПА = 1,9); литическая составляющая ГП отсутствует (ИРЛС = 0%).

Для обеспечения перманентной гипокоагуляции рекомендовано скорректировать дискретность назначения клексана: 3 раза в сутки через 8 ч.

Рис. 85. Кривая НПТЭГ больной Ш. 36 лет: послеоперационный флеботромбоз подколенного сегмента глубокой вены нижней конечности

Мы располагаем небольшим количеством результатов НПТЭГ больных с верифицированными тромбозами до проведения антикоагулянтной или дезагрегантной терапии, однако представляется важным оценить общий тренд ГП при тромботических состояниях. На рис. 82а представлены результаты НПТЭГ, зарегистрированные у роженицы через 3 и 6 ч после операции, за двое суток до диагностируемого флеботромбоза. На рис. 85 приведена кривая НПТЭГ

больной Ш. на 3-и сутки после операции (БКС, экстирпация матки) с верифицированным флеботромбозом глубокой вены левой нижней конечности (подколенный сегмент). ГП обследуемой характеризуется структурной и хронометрической гиперкоагуляцией (ТЖ = 4,3; A_3 = 440 о.е.; МА = 700 о.е.; КТА = 45,5; ИКД = 102; ИТС = 202 о.е.). Сдвиг кривой НПТЭГ влево и вверх сопровождается трехкратным усилением противосвертывающей активности на пике протеолитического этапа фибриногенеза (КСПА = 6). Усиление литической активности крови до 4,5% (ИРЛС = 4,5%) свидетельствует об адекватной реакции РАСК на регистрируемую структурную и хронометрическую гиперкоагуляцию и внутрисосудистую активацию гемокоагуляции (ИКК = 0).

Следует отметить, что описанный тренд ГП характерен:

а) на начальном этапе развития флеботромбоза;

б) до проведения медицинской коррекции выявленных расстройств.

На рис. 86 представлены результаты НПТЭГ больной Г. на момент поступления в клинику. Как видим, ГП обследуемой характеризуется структурной и хронометрической гиперкоагуляцией (см. рис. 86, *1*) – сдвиг кривой НПТЭГ влево и вверх (ТЖ = 4; МА = 750 о.е.; КТА = 50 о.е.; ИКД = 75 о.е.; t_5 = 32 мин). Резко нарушена суспензионная стабильность крови (ИКК = –100); свидетельствующая о высокой агрегационной активности ФЭК.

Отличительной особенностью данного случая является отсутствие реакции противосвертывающей (КСПА = 2,2) и суммарной литической активности (ИРЛС = 0%) на фоне выраженной структурной и хронометрической гиперкоагуляции.

Результаты НПТЭГ (см. рис. 86, *2*) демонстрируют возможности метода для оценки (подбора) дозы и дискретности введения НМГ (фраксипарина) (ИКК = –10 о.е.; КТА = 31; ИКД = 41 о.е.; ТЖ = 6; t_5 = 26; МА = 445; ИРЛС = 0,2%; КСПА = 2,73; ОФ = 3,8 г/л; трц = 290 × 10^9/л; АТ III = 75%).

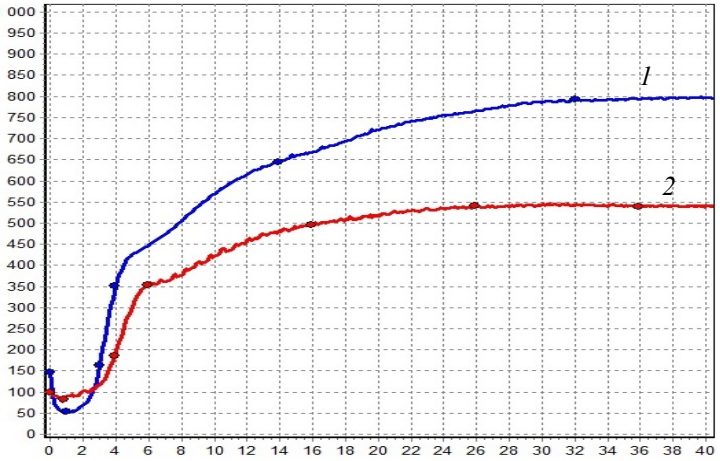


Рис. 86. Кривая НПТЭГ больной Г. с диагнозом «ишемический инсульт» на момент поступления в клинику (*1*) и через 1 ч после введения 0,4 мг фраксипарина (*2*)

На рис. 87 представлена кривая НПТЭГ больного Я.

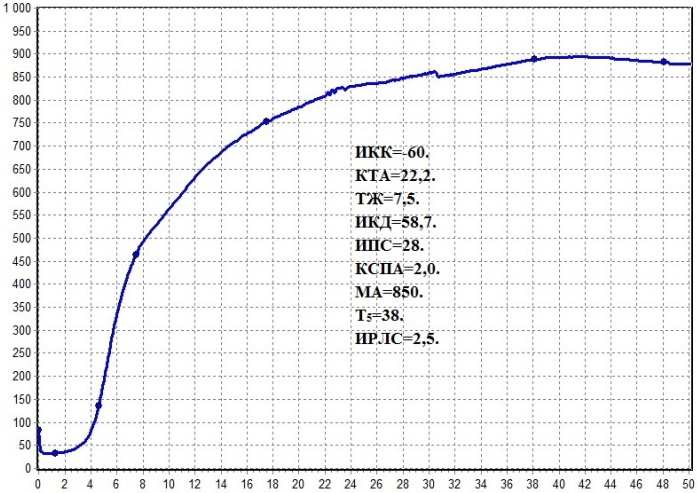


Рис. 87. Кривая НПТЭГ больного Я. с диагнозом «варикозная болезнь. Острый тромбофлебит глубокой вены голени»

На момент регистрации НПТЭГ больной принимал:

1. Вольтарен 100 мг 1 раз.
2. Фраксипарин 0,4 мг 1 раз.

Регистрация НПТЭГ производилась за 1 ч до времени назначения второй дозы фраксипарина.

На фоне терапии НПВС и НМГ в указанных «стандартных» дозировках сохраняется структурная гиперкоагуляция (МА = 850 о.е.), сопровождающаяся умеренным усилением литической активности крови (ИРЛС = 2,5%) при отсутствии реакции противосвертывающей системы (ОФ = 5,2 г/л; тромбоциты = 240×10^9/л; АТ III = 70%) (см. рис. 87).

Наверняка у читателя возник вопрос: «Почему мы только констатируем состояние ГП у обследуемых, а не осуществляем в соответствии с выявленными расстройствами РАСК коррекцию терапии?». Ответ очевиден: «Терапия представленных тромботических осложнений проводится лечащим врачом в соответствующей парадигме диагностики и лечения данной патологии». Справедливости ради необходимо отметить, что все наши рекомендации всегда учитывались и почти всегда приводили к корректировке дозы и дискретности назначения препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная в монографии информация является попыткой (*очередной*) расширения знаний читателя о достаточно новой технологии оценки / мониторинга гемостатического потенциала цельной крови с демонстрацией её диагностических возможностей в отношении функционала РАСК вообще и в определении фармакодинамики противотромботических лекарственных средств в частности.

Важно определить «место» этой технологии в диагностическом процессе получения данных о РАСК. Так вот, это не совсем лабораторное исследование, а если и лабораторное, то абсолютно приближенное к клинике.

Сама процедура получения информации о гемостатическом потенциале предусматривает проведение исследования у «постели» больного. Это определяется техникой исследования: интервал между забором крови и помещением её в измерительную кювету не должен превышать 15–25 с. Еще раз подчеркиваем: процесс свертывания регистрируется в пробе цельной крови, в пробе, содержащей идентичные циркулирующей крови концентрации продуктов эндотелия, про- и антикоагулянтных субстратов и даже лекарственных средств, поступивших в системный кровоток.

Таким образом, в отношении уровня приближенности исследования к объективности seu живому последнее проводится, конечно, не **in vivo**, но и уж точно не **in vitro** (где состояние гемостаза оценивается при работе со стабилизированной кровью). Терминологически и понятийно использование технологии НПТЭГ должно быть отнесено к разряду исследований, выполняемых **ex vivo**.

Даже в первом приближении получение информации о «временном срезе» (забор пробы крови в определенный момент) гемостатического потенциала крови в виде аналитической кривой (с сопровождением программного расчета реперных точек – показателей, с высокой вероятностью характеризующих основные этапы (*фазы*) процесса свертывания) позволяет усилить или даже вывести на первые позиции когнитивную составляющую анализа результатов. Именно поэтому в описании характеристик кривых НПТЭГ мы, помимо цифровых данных, используем термины «сдвиг вправо…, влево…, вверх…, вниз» и их комбинации. Это упрощает, даже алгоритмизирует если не глубокое понимание механизма процесса, то уж точно – восприятие последовательности изменений вязкостных характеристик крови при образовании сгустка.

Ну и последнее, что можно сказать в отношении технологии НПТЭГ как таковой: анализ полученной информации о состоянии ГП испытуемого как при наличии данных иных коагулологических исследований, так даже и без таковых являет собой посыл к всегда ***желаемому адекватному сотрудничеству врача-клинициста и врача-лаборанта***.

Принимая во внимание обсуждаемую технологию НПТЭГ как объективную реальность в приборном оснащении ряда клинических подразделений (приказ МЗ РФ за № 388н г. от 20 июня 2013 «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи»), обращаемся к, на наш взгляд, архиважной ***проблеме стратегии и тактики противотромботической терапии***. Можно подчеркнуть, что более чем 20-летняя разработка и совершенствование технологии НПТЭГ и её приборного оснащения по сути и были нацелены на создание условий, способствующих решению именно этой проблемы.

Следует определиться, в чем суть проблемы противотромботической терапии. Понятно, что профилактический и лечебный ре-

жимы не должны допускать развития тромбогеморрагических осложнений. И для этого вроде есть все условия и предпосылки:

– велик арсенал противотромботических средств, и он постоянно пополняется новыми лекарственными препаратами;

– не менее велик опыт их клинического применения;

– подробно изучены в экспериментах и клинических исследованиях механизмы действия и новых, и ЛС с большим «клиническим стажем».

Тем не менее ТГО по-прежнему не уступают лидирующие позиции, по крайней мере при сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях. Причины этого две, и они «прозрачны»! В первую очередь, это чрезвычайная сложность буферной РАСК, «регулирование» которой лекарственными средствами требует прецизионной техники отслеживания их эффектов. И даже в эксперименте это достижимо лишь в отношении некоторых «частей» РАСК. Вторая причина – недостаточная / избыточная доза и / или неправильная дискретность назначения ЛС. Таким образом, имеет место диссонанс между теорией и практикой, экспериментом и клиникой.

В попытках решения ключевых вопросов повышения эффективности противотромботической терапии основной упор делается на результаты клинической практики. Реализуются подходы ретроспективного анализа числа и выраженности ТГО, зарегистрированных в результате многоцентровых клинических исследований с участием достаточно больших групп пациентов, для достижения определенных уровней доказательности. А оцениваемые режимы доз и дискретности назначения противотромботических лекарственных средств, в случае позитивной динамики числа и выраженности ТГО, определяются как должные и рекомендуются к клиническому использованию. Иными словами, эффективность лечения проверяется практикой, где ключевой составляющей выступает статистическая выверенность. Такой подход есть, и с его

правомочностью нельзя не согласиться. Ну а если бы это избавило клиническую практику от ТГО, то и проблема была бы исчерпана. Пока мы от этого далеки.

Достижению обозначенного идеала препятствует еще один немаловажный момент: данные ***доказательной клинической практики*** (результата статистической обработки массивов клинических исследований) и нацеленность на персонификацию терапии – это два находящихся в различающихся системах координат вектора достижения одной цели, что представляет объективную сложность их необходимого симбиоза. Действительно, для ***«доказательности»*** полученных результатов высокой / низкой эффективности противотромботической терапии и ***возведения их в ранг стандарта*** принципиально соблюдение условия: конкретная доза, конкретная дискретность назначения и наблюдение. ***Персонификация – это индивидуальный подбор и коррекция*** дозы / дискретности по данным мониторинга эффективности / действия, где адекватность и объективность лабораторного сопровождения выступают определяющей результата.

Однако нельзя сказать, что симбиоз невозможен в принципе. Цель-то одна. И на сегодняшний день по изучению ряда противотромботических лекарственных средств выход вроде найден. Для некоторых антиагрегантов, непрямых антикоагулянтов и даже НФГ близок к реальному контроль специфического действия, определены допустимые «уровни» эффекта. И пусть существующие варианты мониторинга противотромботической терапии еще далеки от совершенства, оперативности исполнения и трудозатратны, но это уже сформировавшийся тренд в сторону персонификации профилактики и лечения ТГО. Представительны и данные клинических исследований, где именно за счет лабораторного мониторинга эффектов противотромботических ЛС достигнуты позитивные результаты снижения числа и тяжести ТГО, что, несомненно, добавляет весомости и объективности формируемым стандартам терапии.

Еще раз возвращаемся к двуединству и противоречиям «доказательности» и «персонификации». Обращаем внимание читателя, что ***основа доказательной медицины*** – мультицентровые клинические исследования, где величина выборки и длительность наблюдения определяют значимость результата, а ***основа персонифицированного лечения*** – подбор и коррекция дозы / дискретности ЛС по результатам мониторинга эффективности, где определяющими выступают специфичность, чувствительность и информативность метода оценки ожидаемых изменений.

Основа их единения – надежный, чувствительный и специфичный способ, метод или технология оценки эффективности проводимой терапии. В нашем случае, возвращаясь к содержанию монографии, – это технология оценки и мониторинга эффективности противотромботических лекарственных средств, технология НПТЭГ. Приведенные в работе примеры успешного мониторинга действия антиагрегантов, антикоагулянтов и фибринолитиков доказывают не только возможность регистрации столь широкого спектра специфических активностей, но и оценивают реакцию РАСК на варианты таргетного воздействия.

Перечисленные моменты дают основание для позиционирования НПТЭГ как универсальной технологии оценки состояния системы гемостаза и мониторинга эффективности любых вариантов противотромботической профилактики / терапии тромбогеморрагических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

Solov'ev M.A., Tyutrin I.I., Udut V.V., Borodulina E.V. and Turenko A.V. Global tests evaluating the functional condition of hemostasis // Clinical & Experimental Pharmacology. 2015. № 5. P. 178. doi:10.4172/2161-1459.1000178

Solov'ev M.A., Udut V.V., Tutrin I.I. Innovation technology evaluation of effectivness of antiagregates, anticoagulants, and fibrinolytics // Journal of Clinical and Experimental Cardiology. 2014. April 14–16. Vol. 5, is. 3. P. 196.

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. № 1(5). P. 44–51.

Udut V.V., Solov'ev M.A., Karchagina O.S., Borodulina E.V., Tyutrin I.I., Klimenkova V.F., Malyugin E.F., Turenko A.V. Global tests in evaluation of the function of proand anticoagulant systems: present and future // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015. Vol. 159, № 2. P. 205–208.

Zyrynov B.N., Tutrin I.I., Udut V.V. Risk evaluation of tromboembolic diseases according to functiona test data in patients with advanced malignancies // Neoplasma. 1987. № 3. P. 353–360.

Афанасьева А.Н., Афанасьев С.Г., Ли А.А., Зырянов Б.Н., Удут В.В. Влияние интраоперационной лучевой терапии на гемостатические свойства крови у больных раком желудка // Российский онкологический журнал. 2002. № 4. С. 14–17.

Афанасьева А.Н., Евтушенко В.А., Удут В.В. Роль процессов перекисного окисления липидов в послеоперационном нарушении тромбоцитарного гемостаза у больных раком легкого // Клиническая медицина. 2004. № 8. С. 37–39.

Афанасьева А.Н., Завьялов А.А., Зырянов Б.Н., Удут В.В. Показатели гемостаза у больных раком легкого после интраоперационной лучевой терапии // Российский онкологический журнал. 2003. № 3. С. 36–39.

Афанасьева А.Н., Завьялов А.А., Зырянов Б.Н., Удут В.В. Спонтанная агрегация тромбоцитов в оценке риска тромбогенных осложнений послеоперационного периода при раке легкого // Клиническая лабораторная диагностика. 2003. № 12. С. 42–43.

Афанасьева А.Н., Зырянов Б.Н., Удут В.В. Влияние перекисного окисления липидов на спонтанную агрегацию тромбоцитов у больных раком желудка в раннем послеоперационном периоде // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, № 1. С. 93–94.

Афанасьева А.Н., Тузиков С.А., Евтушенко В.А., Удут В.В. Функциональное состояние тромбоцитов у больных раком желудка на этапах комбинированного лечения // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 6. С. 51–53.

Белова Н.Г., Агаркова Л.А., Желев В.А., Удут В.В. Особенности взаимосвязи сосудисто-тромбоцитарного гемостаза матери и новорожденных детей при физиологической беременности и беременности, осложненной гестозом // Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 25, № 4, вып. 2. С. 91–94.

Белова Н.Г., Агаркова Л.А., Желев В.А., Удут В.В. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при физиологической беременности и беременности, осложненной гестозом // Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 25, № 4, вып. 2. С. 63–66.

Бочаров Р.В., Баженова Т.Г., Ерошенко Л.Б., Афанасьева О.Н., Солнышко А.Л., Морозов Н.М., Кузнецов Е.В., Варламов К.В., Удут В.В. Система гемостаза и агрегатное состояние крови у детей с ожоговой болезнью // Клиническая лабораторная диагностика. 2007. № 12. С. 45–48.

Денисова В.С., Каиров Г.Т., Агаркова Л.А., Удут В.В. Функциональное состояние калликреин-кининовой системы крови при физиологической беременности // Сибирский медицинский журнал. 2006. № 5. С. 58–61.

Запорожан В.М., Тютрин И.И., Удут В.В., Тарабрин О.А., Клименкова В.Ф. Роль и место низкочастотной пьезотромбоэластографии в экспресс-оценке функционального состояния системы гемостаза у беременных // Clinical Anesthesiology & Intensive Care. 2013. № 2. P. 13–22.

Запорожан В.Н., Тютрин И.И., Удут В.В., Тарабрин О.А., Каменкова В.Ф. Состояние системы РАСК у беременных с преэклампсией по данным «глобального теста» низкочастотной пьезотромбоэластографии в экспресс-оценке функционального состояния системы гемостаза // Clinical Anesthesiology & Intensive Care. 2014. № 1 (3). P. 5–14.

Зырянов Б.Н., Карпов А.Б., Цисик Р.М., Тихонов В.И., Тютрин И.И., Удут В.В. Влияние гемокоагуляционной и фибринолитической активности опухолей на состояние системного гемостаза у больных раком желудка // Вопросы онкологии. 1990. № 11. С. 1316–1321.

Зырянов Б.Н., Тютрин И.И., Удут В.В. Сравнительная оценка методов определения фибринолитической активности цельной крови онкологических больных // Лабораторное дело. 1984. № 5. С. 280–282.

Зырянов Б.Н., Тютрин И.И., Удут В.В., Шписман М.Н. Информативность методов исследования коагуляционного гомеостаза онкологических больных в условиях проведения пробы на активацию // Патология сосудистой стенки. Гемостаз. М., 1983. С. 54–58.

Каиров Г.Т., Агаркова Л.А., Удут В.В., Коптырева Т.В., Денисова В.С. Коррекция гемостазиологических нарушений при хронической плацентарной недостаточности методом инкубации аутологичных эритроцитов с актовегином // Сибирский медицинский журнал. 2006. № 5. С. 61–67.

Каиров Г.Т., Волокитина И.А., Дорошенко В.М., Правдин О.Г., Удут В.В. Агрегационная функция тромбоцитов при различных способах профилактики кеторалаком трометамином вторичной гипералгезии после абдоминального родоразрешения // Актуальные вопросы интенсивной терапии. 2007. № 20–21. С. 32–33.

Каиров Г.Т., Гейман А.Г., Удут В.В., Агаркова Л.А., Чернов Ю.Н., Балановский А.П., Цхай В.Б. Влияние напряженного карбодиоксиперитонеума на функциональное состояние системы гемостаза больных с трубно-перитонеальным бесплодием // Проблемы репродукции. 2007. № 2, т. 13. С. 58–61.

Каиров Г.Т., Удут В.В. Состояние системы гемостаза и фибринолиза при абдоминальном родоразрешении физиологической беременности в условиях комбинированной анестезии кетамином // Анестезиология и реаниматология. 1999. № 3. С. 33–35.

Каиров Г.Т., Удут В.В., Бородулина Е.В., Вьюгова Л.М. О длительности действия однократной дозы аспирина, курантила и никотиновой кислоты при беременности, осложненной ОПГ-гестозом // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999. № 3. С. 37–39.

Каиров Г.Т., Удут В.В., Игнатов В.В., Куценко А.Э., Корпачёв Е.В. Резервные возможности свертывающей и суммарной литической активности крови больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урология. 2001. № 1. С. 14–15.

Каиров Г.Т., Удут В.В., Карпов А.Б., Балановский А.В., Вьюгова Л.М., Бородулина Е.В. Резервные возможности калликреин-кининовой системы крови при нормальном течении беременности // Физиология человека. 1998. Т. 24, № 3. С. 131–133.

Каиров Г.Т., Удут В.В., Карпов А.Б., Бородулина Е.В., Вьюгова Л.М. Оценка резервных возможностей калликреин-кининовой системы крови здоровых людей // Клиническая лабораторная диагностика. 1998. № 5. С. 9–10.

Каиров Г.Т., Удут В.В., Чернов Ю.Н., Агаркова Л.А., Гейман А.Г., Балановский А.П. Функциональное состояние системы гемостаза в условиях напряженного карбодиоксиперитонеума и десуффляции при эндоскопических вмешательствах у больных трубно-перитонеальным бесплодием // Сибирский медицинский журнал. 2006. № 5. С. 50–53.

Сейдалин Н.К., Пушкарев С.В., Каиров Г.Т., Удут В.В. Особенности функционального взаимодействия свертывающей и суммарной литической активности крови у больных раком молочной железы в условиях неоадъювантной полихимиотерапии по схеме ЦАФ // Медико-фармацевтический журнал. 2006. № 5. С. 81–84.

Сейдалин Н.К., Пушкарев С.В., Лебедева В.А., Каиров Г.Т., Иванова О.В., Удут В.В. Ранняя диагностика и коррекция состояния тромбоопасности у больных раком

молочной железы в условиях неоадъювантной полихимиотерапии по схеме CAF // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 3. С. 39–45.

Соловьев М.А., Тютрин И.И., Удут В.В., Клименкова В.Ф. Опыт диагностики и мониторинга критических нарушений гемостаза // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2013. № 4. С. 55–60.

Соловьев М.А., Удут В.В., Тютрин И.И., Карчагина О.С. Особенности фармакодинамики антиагрегантов в коррекции тромботических осложнений при политравме // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2015. № 1. С. 96–102.

Тютрин И.И., Журавлев В.И., Журавлева Н.И., Удут В.В. Информативность метода тромбоэластографии при оценке коагуляциооного гомеостаза у онкологических больных // Лабораторное дело. 1985. № 10. С. 600–601.

Тютрин И.И., Ивченко О.В., Цисик Р.М., Удут В.В. Функциональное состояние системы гемостаза у больных атеросклеротическим поражением терминального отдела аорты и подвздошных артерий // Вестник хирургии. 1988. № 8. С. 60–62.

Тютрин И.И., Каиров Г.К., Удут В.В. Функциональное состояние системы гемостаза при физиологической беременности и поздних токсикозах // Акушерство и гинекология. 1988. № 7. С. 51–54.

Тютрин И.И., Каиров Г.Т., Удут В.В., Михайлов В.Д. Профилактика тромбогеморрагических осложнений при поздних токсикозах беременных // Акушерство и гинекология. 1988. № 6. С. 49–53.

Тютрин И.И., Клименкова В.Ф., Удут В.В. Новая технология оценки фармакодинамики антиагрегантов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77, № 2. С. 21–25.

Тютрин И.И., Лян Н.В. Влияние анальгетической электропунктуры на систему гемостаза у онкологических больных // Анестезилогия и реаниматология. 1988. № 1. С. 52–54.

Тютрин И.И., Смольянинов Е.С., Васильев Н.В., Удут В.В., Цисик Р.М. Некоторые аспекты оценки функционального состояния системы комплемента и фибринолиза // Лабораторное дело. 1989. № 12. С. 43–45.

Тютрин И.И., Соловьев М.А., Удут В.В., Корчагин О.С. Новая технология оценки фармакодинамики (действия) оральных антикоагулянтов // Clinical Anesthesiology & Intensive Care. 2015. № 1 (5). P. 44–50.

Тютрин И.И., Удут В.В. Влияние локальной гипоксии на состояние противосвертывающей системы организма // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1985. № 7. С. 8470-В.

Тютрин И.И., Удут В.В. Оценка тромбоцитарно-сосудистого, коагуляционного компонетов гемостаза и фибринолиза у онкологических больных // Лабораторное дело. 1986. № 7. С. 410–414.

Тютрин И.И., Удут В.В., Карпов А.Б., Цисик Р.М., Солохина Е.А. Расстройства системы гемостаза у больных распространенным раком желудка // Вопросы онкологии. 1989. № 4. С. 460–465.

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.

Тютрин И.И., Удут В.В., Клименкова В.Ф. Функциональное состояние системы гемостаза беременных, по данным «глобального» теста низкочастотной пьезотромбоэластографии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2014. № 2. С. 61–67.

Тютрин И.И., Удут В.В., Наумов С.А. Исследование резервных возможностей антиагрегационной активности сосудистой стенки // Лабораторное дело. 1989. № 7. С. 36–38.

Удут В.В., Карпов А.Б. Изменение гемостаза при раке желудка // Лабораторное дело. 1990. № 7. С. 78.

Удут В.В., Наумов С.А., Карпов А.Б. Резервы системы регуляции агрегатного состояния крови при раке желудка // Бюллетень СО АМН СССР. 1991. № 2. С. 82–86.

Удут В.В., Соловьев М.А., Кулакова Н.В., Семиглазова Т.А., Бородулина Е.В. Коррекция дисфункции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 151, № 2. С. 145–147.

Удут В.В., Соловьев М.А., Тютрин И.И., Бородулина Е.В., Дыгай А.М. Технология персонифицированной противотромботической терапии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78, № 999. С. 59–60.

Удут В.В., Тютрин И.И. Новая парадигма оценки функционального состояния гемостатического потенциала крови // Тезисы докладов Третьей Международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций» (Лимассол, Кипр, 1–8 октября 2013). С. 137–138.

Удут В.В., Тютрин И.И., Соловьев М.А., Клименкова В.Ф., Малюгин Е.Ф., Карчагина О.С., Бородулина Е.В., Туренко А.В. Реалии и перспективы глобальных тестов в оценке функционального состояния про- и антикоагулянтной системы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159, № 2. С. 162–165.

Удут В.В., Цисик Р.М., Тютрин И.И., Карпов А.Б. Профилактика тромбоэмболических осложнений после операций по поводу рака желудка // Вестник хирургии. 1989. № 4. С. 129–132.

Шписман М.Н., Тютрин И.И., Рипп Е.Г., Сорокожердиев В.О., Удут В.В. Реалии и перспективы инструментальной диагностики функционального состояния системы гемостаза в медицине критических состояний // Бюллетень сибирской медицины. 2009. № 4 (2). С. 189–192.

Научное издание

ТЮТРИН Иван Илларионович
УДУТ Владимир Васильевич

НИЗКОЧАСТОТНАЯ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЯ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ:
алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств

Редактор К.Г. Шилько
Корректор Н.А. Афанасьева
Оригинал-макет А.И. Лелоюр
Дизайн обложки Л.Д. Кривцовой

Подписано к печати 16.12.2016 г. Формат $60\times84^{1}/_{16}$.
Бумага для офисной техники. Гарнитура Times.
Усл. печ. л. 9,8.
Тираж 250 экз. Заказ № 2280.
Дата выхода в свет 21.02.2017 г.

Отпечатано на оборудовании
Издательского Дома
Томского государственного университета
634050, г. Томск, пр. Ленина, 36
Тел. 8+(382-2)–53-15-28
Сайт: http://publish.tsu.ru
E-mail: rio.tsu@mail.ru

ISBN 978-5-94621-588-6