www.mednord-t.ru

ООО «Меднорд-Т»

ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Методическое руководство

Комплекс аппаратно-программный
для клинико-диагностических исследований
реологических свойств крови
(тромбоэластограф) НПТЭГ «МЕДНОРД»
по ТУ 26.60.12-010-67002267-2017

Томск – 2022

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 2
ВВЕДЕНИЕ 3
ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ 4
МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ 5
ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ АГРЕГАТНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ 7
РОЛЬ И МЕСТО НПТЭГ В ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ АНТИАГРЕГАНТОВ, АНТИКОАГУЛЯНТОВ И ТРОМБОЛИТИКОВ НА СИСТЕМУ РАСК 12
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ 25
ПРИМЕР МЕДИЦИНСКОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ НПТЭГ 30
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 31
ПРИЛОЖЕНИЯ 32
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА ……...……..39

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТ – антитромбин
ГАГ – гликозаминогликаны
ГП – гемостатический потенциал
ГС – гепаринсульфат
ИКД – интенсивность коагуляционного драйва
ИКК – интенсивность контактной фазы коагуляции
ИПС – интенсивность полимеризации сгустка
ИРЛС – интенсивность ретракции и лизиса сгустка
КСПА – коэффициент суммарной противосвёртывающей активности
КТА – константа тромбиновой активности
МНО – международное нормализованное отношение
НМГ – низкомолекулярный гепарин
НПТЭГ – низкочастотная пьезотромбоэластография
ПГ – протеогликаны
ПО – программное обеспечение
ПСФ – поперечно сшитый фибрин
ПТФС – посттромбофлебитический синдром
РАСК – регуляция агрегатного состояния крови
ТВ – тромбиновое время
ТЖ – точка желирования (t3)
ТЭ – тромбоэмболия
ТЭГ – тромбоэластография
ТЭО – тромботические/тромбоэмболические осложнения
ЦОГ-1 – циклооксигеназа
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
NO – оксид азота
PGI2 – простациклин

ВВЕДЕНИЕ

Оперативная и объективная оценка функционального состояния системы гемостаза играет крайне важную роль при различных патологических состояниях, поскольку несвоевременная диагностика гемостазиологических расстройств и отсутствие мониторинга эффективности их коррекции несёт в себе потенциальную угрозу развития как тромбоэмболических, так и тромбогеморрагических осложнений (Тютрин И.И., Удут В.В., 2017).

Несмотря на явный прогресс в развитии клинико-лабораторной диагностики в современном здравоохранении, оценка функционального состояния системы гемостаза остаётся весьма и весьма условной.

Существующие на сегодняшний день клоттинговые, амидолитические, иммуноферментные и радионуклидные методы исследования сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза, методы определения физиологических антикоагулянтов, тесты для исследования фибринолитической системы и активации свёртывания крови дают лишь фрагментарную информацию, не позволяющую судить о состоянии системы гемостаза как единой системы, функционирующей комплексно и неразрывно внутри своих звеньев (Карпищенко А.И., 2014).

Большую проблему в коагулогических исследованиях представляет длительный преаналитический этап. Использование цитратной плазмы, низкая чувствительность рутинных тестов к дефициту плазменных факторов свёртывания, отсутствие унификации и стандартизации методик в ряде случаев приводят к несопоставимым результатам и делают невозможной оценку истинного состояния гемокоагуляции, а длительность и сложность коагулогических исследований исключают возможность их широкого применения в экспресс-диагностике (Долгов В.В., Свирин П.В., 2008; Момот А.П., 2016).

Широко декларируемый в настоящее время тренд «у постели больного» особенно актуален при исследовании системы гемостаза, однако диктует необходимость интегративной оценки функционального состояния системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК), включающей сосудисто-тромбоцитарный, коагуляционный и фибринолитический компоненты.

К сожалению, в клинической практике существуют лишь два метода, позволяющие осуществлять оценку процесса гемокоагуляции в цельной крови в режиме реального времени: классическая тромбоэластография (ТЭГ) (Hartert, 1948) и низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ) (Тютрин И.И., 1991).

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Комплекс аппаратно-программный для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови (тромбоэластограф) НПТЭГ «МЕДНОРД» (далее – комплекс, сокращенное наименование НПТЭГ «МЕДНОРД») предназначен для регистрации реологических свойств крови в процессе её свёртывания.

Функциональное назначение – оценка функционального состояния системы гемостаза для диагностики тромботических и геморрагических осложнений на этапах их лечения и профилактики путем регистрации реологических, а именно вязкоэластичных свойств крови в процессе её свёртывания (Тютрин И.И. и др., 1991–2019; Удут В.В. и др., 1998–2019; Шписман М.Н. и др., 1993–2019).

Принцип действия аппарата основан на регистрации изменения сопротивления жидкости колебаниям иглы-резонатора (далее – игла), соединённой с прецизионным пьезоэлектрическим датчиком. В процессе исследования игла опускается в жидкость, находящуюся в съёмном стакане для исследуемой жидкости (далее – кювете), рабочим объемом (0,45 ± 0,05) мл (общий объём кюветы (1,17 ± 0,05) мл).

Частота колебаний иглы является величиной постоянной и поддерживается автоматически. Полезным сигналом является разность амплитуд колебания иглы в воздухе и жидкости. Формирование и отображение результатов исследований в виде графиков и значений, а также управление работой комплекса выполняет ПЭВМ, используя программное обеспечение (ПО) «ГЕМО-5».

На рис. 1 представлена принципиальная схема НПТЭГ «МЕДНОРД» (низкочастотного пьезотромбоэластографа, НПТЭГ).

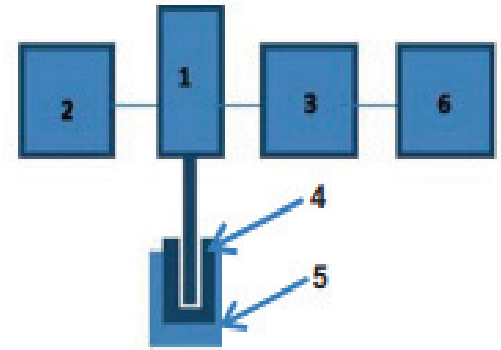


Рис. 1. Структурно-измерительная схема аппарата: 1 – пьезоэлектрический датчик; 2 – генератор импульсов; 3 – выходной операционный усилитель; 4 – измерительная кювета; 5 – термостат; 6 – ПО «ГЕМО-5»

Главным измерительным элементом комплекса является прецизионный пьезоэлектрический датчик, представляющий собой пьезоэлектрический преобразователь, который, с одной стороны, преобразует входное напряжение низкочастотного гармонического сигнала в механические колебания, с другой стороны, преобразует механические колебания в напряжение выходного сигнала. Последний, через выходной операционный усилитель поступает в персональный компьютер (ПК), где подвергается автоматической обработке с использованием ПО «ГЕМО-5». Интерфейс ПО и работа с ним подробно описаны в Руководстве по эксплуатации.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Забор крови у пациента должен производиться в непосредственной близости от аппарата. Кровь для исследования берётся из кубитальной вены без наложения жгута стандартным силиконизированным трёхкомпонентным шприцем объёмом 1 мл (V = 1 мл) с иглой 0,4*12 мм (медицинское изделие должно быть зарегистрировано в установленном порядке), и в течение не более 10 с помещается в объёме (0,45 ± 0,05) мл в расположенную в термостате аппарата кювету. После этого начинается исследование. Шприц после использования должен быть утилизирован в соответствии с требованиями по утилизации отходов класса Б. Время между окончанием забора крови и началом исследования не должно превышать 10 с. Процесс включения прибора, калибровка, внесение необходимой информации о пациенте подробно изложены в Руководстве по эксплуатации. В основу анализа НПТЭГ положены изменения относительных значений вязкоупругих свойств крови (Ai), 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 твёрдое – определяется изменениями её агрегатного состояния и регистрируется в виде кривой (НПТЭГ), каждая точка которой (Ai) определяется состоянием системы в определённый момент времени исследования (ti). На рис. 2 представлен график изменений агрегатного состояния крови (НПТЭГ) здорового добровольца, на котором по оси ординат оценивается амплитуда исследуемого процесса (Ai) в относительных единицах, по оси абсцисс – время исследования (ti) в минутах.

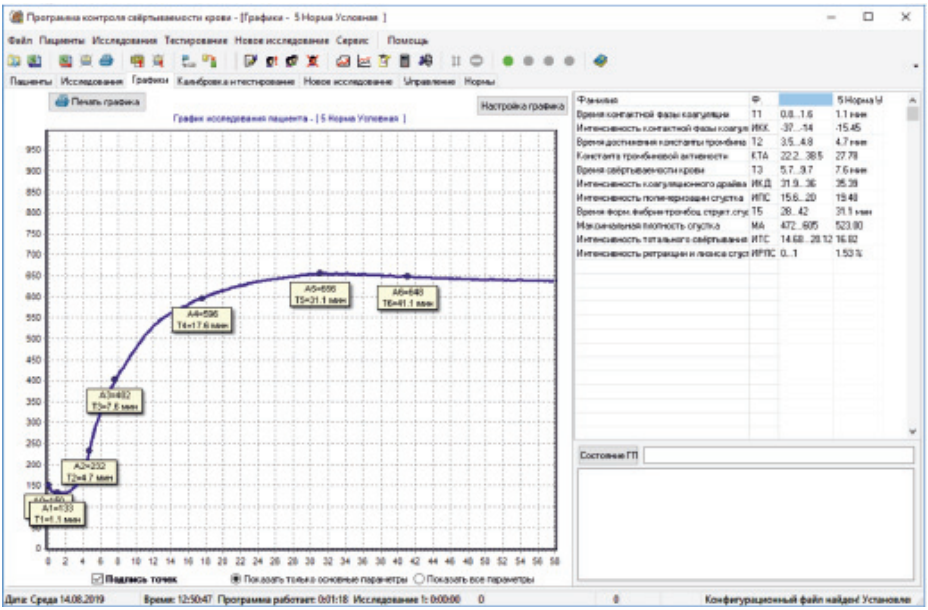


Рис. 2. Низкочастотная пьезотромбоэластография на мониторе ПК

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ АГРЕГАТНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ

Таблица 1

Сокращение/ условное обозначение	Параметр	Определение	Единица измерения	Диапазон референтных величин условно здоровых добровольцев
Регистрируемые параметры				
Ai	текущий показатель амплитуды графика	интегрированная кривая НПТЭГ, каждая точка которой (Ai) соответствует агрегатному состоянию системы в конкретный момент времени исследования (ti)	отн. ед.	
ti	текущее время исследования, мин	интервал времени между началом исследования и текущим моментом исследования	мин	
A0	начальный показатель агрегатного состояния крови в момент времени t0	начальное значение амплитуды в момент времени t0	отн. ед.	[142; 236]
A1	амплитуда контактной фазы коагуляции	max снижение амплитуды за время t1 (период реакции)	отн. ед.	[85; 105]
A2	амплитуда константы тромбина	увеличение амплитуды НПТЭГ на 100 отн. ед.	отн. ед.	[183; 203]
t1	время контактной фазы коагуляции, мин	период реакции (время от начала исследования до достижения минимальной амплитуды НПТЭГ – A1)	мин	[0,8; 1,6]
t2	время достижения константы тромбина	время достижения амплитуды A2 НПТЭГ	мин	[3,5; 4,8]
t3 (ТЖ)	время свёртывания крови	время свёртывания крови (точка желирования), определяется автоматически при изменении тангенса угла наклона кривой на 60%	мин	[5,7; 9,7]
A3	амплитуда времени свёртывания крови	величина амплитуды НПТЭГ в точке желирования	отн. ед.	[405; 425]
t4	время полимеризации сгустка	Регистрируется через 10 минут после t3	мин	[15,7;19,7]

Продолжение табл. 1

Сокращение/ условное обозначение	Параметр	Определение	Единица измерения	Диапазон референтных величин условно здоровых добровольцев
A4	амплитуда полимеризации сгустка	значение амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения точки желирования	отн. ед.	[546; 566]
A5	амплитуда образования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка	максимальная амплитуда НПТЭГ, регистрируемая по истечении 10 мин при условии отсутствия изменений ±5 отн. ед.	отн. ед.	[681; 701]
t5	время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка	время достижения МА, т.е. время формирования поперечно сшитого фибрина	мин	[28; 42]
Параметры исследования				
ИКК	интенсивность контактной фазы коагуляции	определяется как частное от деления разницы амплитуд(A0 – A1) на период реакции t1		[14; 37]
КТА	константа тромбиновой активности	определяется как частное от деления амплитуды НПТЭГ A2= (100 const) на время (t2 – t1)		[22,2; 38,5]
ИКД	интенсивность коагуляционного драйва	определяется как частное от деления разницы амплитуд (A3 – A1) на время свёртывания крови		[31,9; 36,0]
ИПС	интенсивность полимеризации сгустка	определяется как частное от деления разницы амплитуд НПТЭГ (A4 – A3) на постоянную временную = 10 мин		[15,6; 20,0]
МА	максимальная плотность сгустка	определяется как разница величин (A5 – A1) в отн.ед., показатель, характеризующий максимальную плотность сгустка, обусловленную активностью тромбоцитов, и количественную / качественную характеристику ПСФ		[472; 655]

Окончание табл. 1

Сокращение/ условное обозначение	Параметр	Определение	Единица измерения	Диапазон референтных величин условно здоровых добровольцев
ИРЛС	Интенсивность ретракции и лизиса сгустка	определяется в процентах, на которые уменьшается величина амплитуды сгустка в течение 10 мин после достижения МА: (A5 – A6) / A5 · 100%		[0; 1]
КСПА	Коэффициент суммарной противосвёртывающей активности	определяется как частное от деления ИКД/ИПС		[1,5; 2,0]

Программное обеспечение «ГЕМО-5» НПТЭГ «МЕДНОРД» автоматически выполняет расчёт анализируемых параметров.

Референтные величины условно здоровых обследуемых (n = 82):

ИКК – интенсивность контактной фазы коагуляции, определяется как частное от деления разницы амплитуд (A0 – A1) на период реакции t1.

ИКК [14; 37].

t1 [0,8; l,6] мин.

Данный показатель отражает преимущественно агрегационную активность тромбоцитов и других форменных элементов крови, I и II фазы коагуляции (этап предварительно зарождающегося сгустка). На рис. 3 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 (A3 – A1) на время свёртывания крови (t3).

ИКД [31,9; 36,0].

t3 [5,7; 9,7] мин.

Этот показатель характеризует преимущественно протеолитический этап III фазы свёртывания крови (см. рис. 3). Вместе с тем, отрезок кривой НПТЭГ вблизи точки желирования (изменение tg угла кривой на ~60%)

отражает начало процесса полимеризации, который в точке желирования приводит к образованию фибринового геля – основного структурного каркаса гемостатического сгустка (рис. 4).

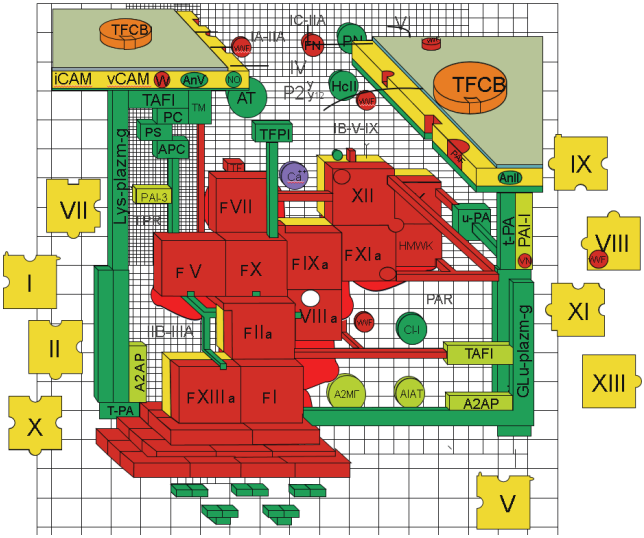


Рис. 3. Схема свёртывания крови

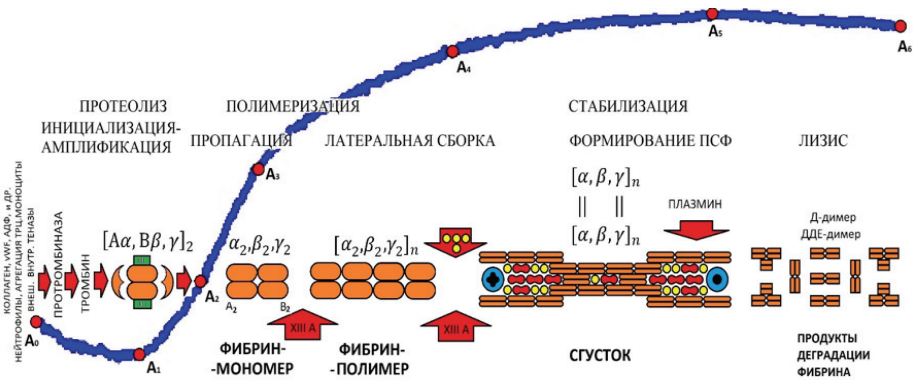


Рис. 4. Этапы формирования гемостатического потенциала крови

КТА – константа тромбиновой активности, определяется как частное от деления амплитуды НПТЭГ А2 = (100 const) на время (t2 – t1).

КТА [22,2; 38,5].

t2 [3,5; 4,8] мин.

Использование при анализе НПТЭГ данного показателя обусловлено необходимостью наличия универсального критерия оценки интенсивности протеолитического этапа фибринообразования.

ИПС – интенсивность полимеризации сгустка, определяется как частное от деления разницы амплитуд НПТЭГ (A4 – A3) на постоянную временную t = 10 мин.

ИПС [15,6; 20,0].

t = const = 10 мин.

Данный показатель оценивает в основном полимеризационный этап III фазы гемокоагуляции (см. рис. 3, 4). В связи с тем, что процесс изменения вязкоупругости 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. Это позволяет оценивать и сравнивать начальный этап полимеризации сгустка – формирование вязкоупругого геля (пост-геля).

MA – максимальная плотность сгустка, определяется как разница величин (A5 – A1) в отн. ед., показатель, характеризующий максимальную плотность сгустка, обусловленную активностью тромбоцитов, и количественную/качественную характеристику поперечно сшитого фибрина (ПСФ).

MA [472; 655].

t5 – время достижения MA – время формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка.

t5 [28; 42] мин.

Показатель характеризует окончание процесса образования поперечно сшитого фибринового сгустка, подвергнувшегося ретракции.

ИРЛС – интенсивность ретракции и лизиса сгустка, определяется в процентах, на которые уменьшается величина амплитуды сгустка в течение 10 мин после достижения MA: (A5 – A6)/A5 · 100%;

ИЛРС [0; 1] %

Оценка данного показателя диктует необходимость учитывать тот факт, что анализируемая литическая активность в исследуемой пробе крови представляет собой интегративную составляющую плазмина, лейкоцитарных протеаз (гранулоцитарной эластазы, катепсина G, моноцитарного катепсина D, комплемента), находящуюся именно в данном объеме крови –

(0,45 ± 0,05) мл. Поэтому время анализа для повышения точности исследования можно кратно увеличивать, что предусмотрено программой «ГЕМО-5».

КСПА – коэффициент суммарной противосвёртывающей активности, определяется как частное от деления ИКД/ИПС.

КСПА [1,5; 2,0].

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

– ингибиторы сериновых протеаз (серпины);

– неспецифические ингибиторы сериновых протеаз (α_2-МГ);

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

– ингибиторы активных комплексов (TFPI);

– продукты деградации фибрина/фибриногена;

– антиагреганты ($N0_2$; PGI2; 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 (точка желирования).

РОЛЬ И МЕСТО НПТЭГ В ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ АНТИАГРЕГАНТОВ, АНТИКОАГУЛЯНТОВ И ТРОМБОЛИТИКОВ НА СИСТЕМУ РАСК

Основная роль тренда «у постели больного» заключается в создании клиницисту оптимальных условий для своевременной и правильной оценки степени расстройств системы РАСК, в выборе адекватных средств и методов их коррекции, а также контроля за эффективностью применения.

Целью данного раздела явилась демонстрация возможностей использования метода НПТЭГ для контроля за проведением антиагрегантной, антикоагулянтной и тромболитической терапии.

Антиагреганты

Для демонстрации влияния антиагрегантов на функциональное состояние системы РАСК, оцениваемого методом НПТЭГ, выбраны три группы препаратов с различным механизмом действия.

1. Блокаторы ЦОГ-1 (кардиомагнил в дозе 150 мг 1 раз в сутки).

2. Блокаторы АДФ-рецепторов (P2Y12) тромбоцитов (клопидогрель в дозе 150 мг 1 раз в сутки).

3. Блокаторы фосфодиэстеразы (пентоксифилин в дозе 100 мг 1 раз в сутки).

На рис. 5 представлены НПТЭГ условно здорового обследуемого Я., 40 лет, до и через 12 ч после приёма 150 мг кардиомагнила. Установлено, кардиомагнил в дозе 150 мг через 12 ч после приёма вызывает трёхкратное увеличение показателя «t1» и снижение показателя ИКК с 25 до 3,5. Существенных изменений других показателей НПТЭГ не наблюдается.

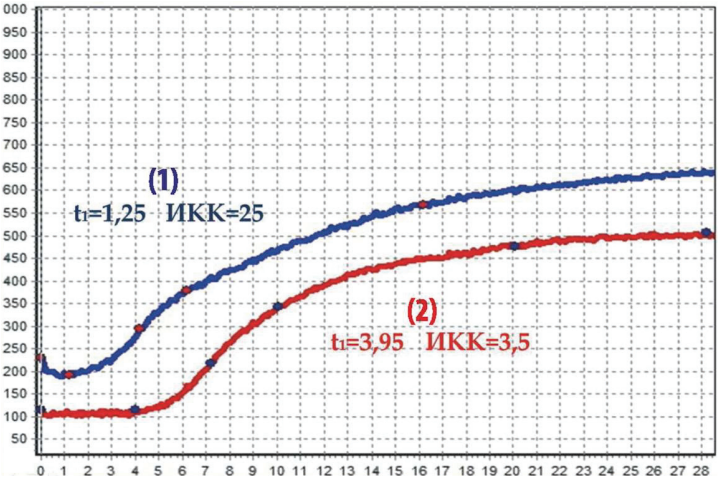
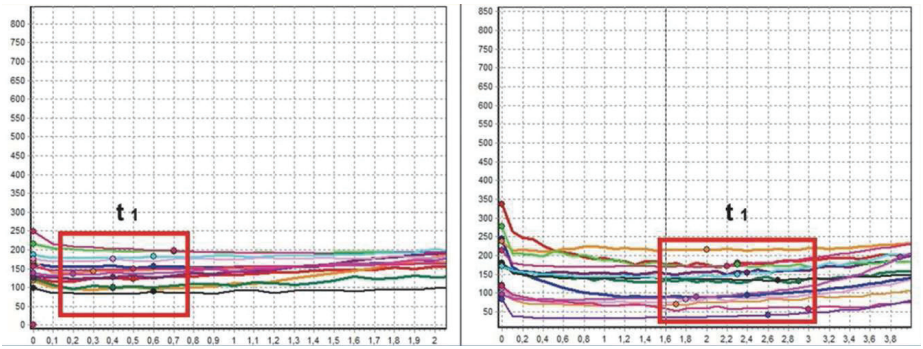


Рис. 5. НПТЭГ здорового добровольца до (1) и через 12 ч (2) после приёма кардиомагнила

На рис. 6 представлены масштабированные участки НПТЭГ (первые 2–4 мин исследования) 12 обследуемых до и после однократного приёма кардиомагнила в дозе 150 мг.



а *б*

Рис. 6. Масштабированные участки НПТЭГ здоровых добровольцев до (*а*) и через 12 ч после (*б*) приёма кардиомагнила

Таким образом, антиагрегантное действие препаратов можно оценивать по следующим показателям: t1 (увеличение в 2 раза и более) и ИКК (снижение в 2 раза и более).

На рис. 7 представлены НПТЭГ, зарегистрированные до и после приёма 150 мг клопидогреля. Оценка функционального состояния системы РАСК производилась до и через 5 ч после приёма клопидогреля у условно здорового обследуемого Я., 40 лет.

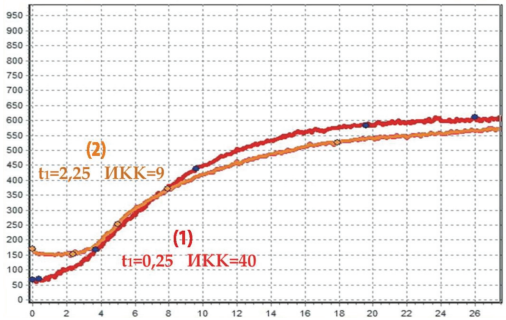
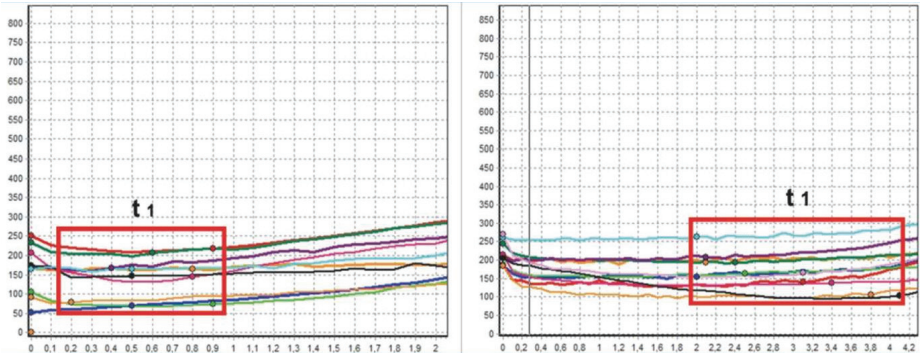


Рис. 7. НПТЭГ обследуемого Я., 40 лет, до (1) и через 5 ч после (2) приёма клопидогреля

Выявлено, что однократный приём клопидогреля в дозе 150 мг вызывает увеличение значения показателя «t1» с 0,25 до 2,25 мин и снижение значения показателя ИКК с 40 до 9. Никаких информативно значимых изменений других показателей НПТЭГ не выявлено.

На рис. 8 представлены масштабированные участки НПТЭГ у 10 обследуемых добровольцев до и через 5 ч после приёма 150 мг клопидогреля.



а *б*

Рис. 8. Масштабированные участки НПТЭГ обследуемых добровольцев до (*а*) и через 5 ч после (*б*) приема клопидогреля

Динамика анализируемых показателей НПТЭГ отчётливо свидетельствует об увеличении времени реакции (t1) с диапазона 0,2–0,9 мин до 2,0–4,1 мин и снижение показателя ИКК с (38–70) до (15–45).

На рис. 9 представлены НПТЭГ условно здорового обследуемого Г., 42 года, отражающие состояние системы РАСК до и через 5 ч после приёма 100 мг пентоксифиллина.

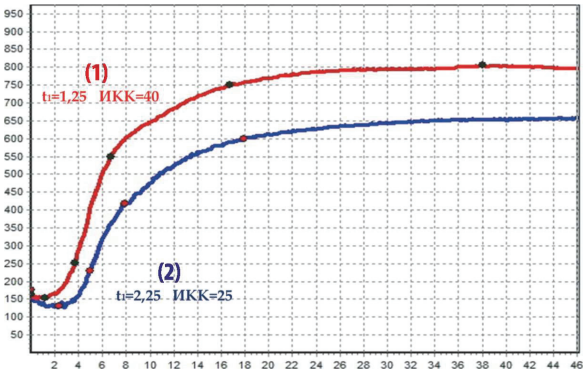
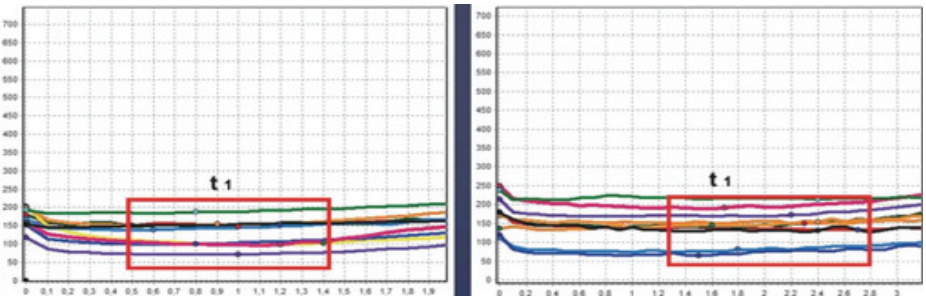


Рис. 9. НПТЭГ условно здорового добровольца до (1) и через после (2) приёма пентоксифиллина

Как и в двух предыдущих примерах, наблюдается увеличение показателя «времени реакции» t1 с 1,25 до 2,25 мин и снижение ИКК с 40 до 25. Однако анализ масштабированных НПТЭГ, зарегистрированных у 10 обследуемых (рис. 10), показал, что диапазон изменений анализируемых показателей существенно ниже, чем при приёме кардиомагнила и клопидогреля соответственно:

t1 = [0,2–1,2] мин и [1,4–2,4] мин.

ИКК = [30–50] и [11–40].



а *б*

Рис. 10. Масштабированные участки НПТЭГ здоровых добровольцев до (*а*) и через 5 ч после (*б*) приёма пентоксифиллина

Резюме. Анализ показателей НПТЭГ, записанных при приёме антиагрегантов с различным механизмом действия (блокаторы ЦОГ-1; блокаторы АДФ рецепторов $P2Y_{12}$; блокаторы фосфодиэстеразы), показал, что динамика изменений таких показателей, как t1 и ИКК может быть использована для оценки эффективности действия антиагрегантов. Антиагрегантный эффект принимаемого препарата, оцениваемый методом НПТЭГ, сопровождается увеличением значений показателя t1 в 2 раза и более, а также снижением значений показателя ИКК на 100–150%.

Антикоагулянты

Невозможно переоценить актуальность контроля за проведением антакоагулянтной терапии при различных патологических состояниях (тромбозы, эмболии, посттромботические состояния и т.д.). При этом необходимо выделить две ключевые проблемы:

1) выбор адекватной дозы препарата;

2) искретность его назначения.

Не вдаваясь в подробности описания и оценки существующих в настоящее время методов контроля за проведением антикоагулянтной терапии, которые подробно изложены во многих руководствах и методических рекомендациях, отметим главное: ни один из используемых способов не отвечает основным требованиям современного тренда «у постели больного» – оперативности, доступности, надёжности, информативности.

В качестве оцениваемых антикоагулянтов мы выбрали пять наиболее часто применяемых препаратов.

1. Гепаринат Na; (нефракционированный гепарин, антикоагулянт прямого действия, Мм = (12–16) · 10^3 Да) в дозе 5000 ЕД, в/в.

2. Фраксипарин (надропарин кальция, антикоагулянт прямого действия, сред. Мм = 4300 Да) в дозе 0,4 мл (3800 МЕ анти-Ха), однократно, п/к.

3. Прадакса (дабигатрана этексилат, прямой ингибитор тромбина) в дозе 110 мг, однократно, *per os*.

4. Ксарелто (ривароксабан, прямой ингибитор Ха) в дозе 10 мг, однократно, *per os*.

5. Варфарин (антикоагулянт непрямого действия) в дозе 5 мг/сут, с контролем МНО.

На рис. 11 представлены НПТЭГ, записанные у обследуемого Н., 35 лет, до (*A*), через 120 (*B*) и 240 мин (*C*) после в/в введения 5000 ЕД гепарината Na.

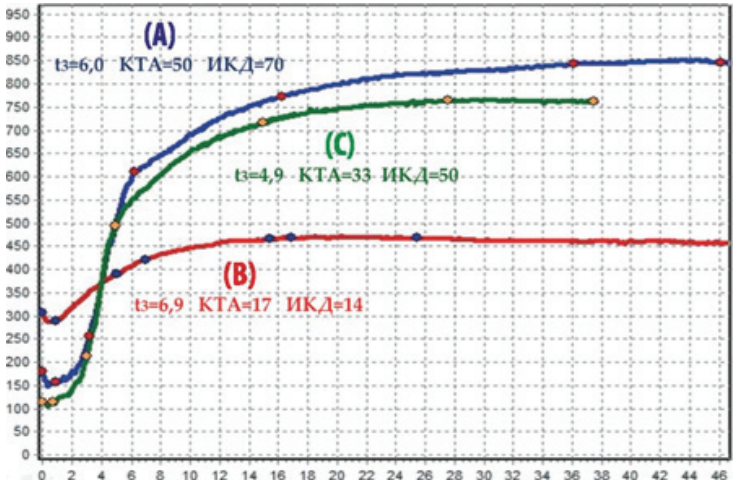


Рис. 11. НПТЭГ, записанные у обследуемого Н., 35 лет, до (*A*), через 120 (*B*) и 240 мин (*C*) после болюсного в/в введения гепарина

Анализ показателей НПТЭГ может быть охарактеризован общим термином «сдвиг НПТЭГ вправо и вниз», что, на наш взгляд, адекватно отражает регистрируемый гипокоагуляционный сдвиг гемостатического потенциала системы РАСК. Вместе с тем, для быстрой оценки состояния системы гемостаза объективными критериями являются: КТА, ИКД, ИПС и КСПА. Динамика указанных показателей представлена в табл. 2.

Таблица 2. **Динамика изменения показателей НПТЭГ**

Показатель	КТА	ИКД	ИПС	КСПА
До введения препарата	50	70	28	2,57
Через 120 мин после введения	17	14	4	3,5
Через 240 мин после введения	33	50	16	3,1

В настоящее время практически невозможно найти схемы лечения или профилактики тромбозов, в которых отсутствовали бы низкомолекулярные гепарины. Их достоинства, презентуемые фирмами изготовителями, очевидны:

– отсутствие необходимости в тщательном лабораторном контроле;

– высокая (до 90%) биодоступность;

– продолжительный антитромботический эффект, дающий возможность назначения 1–2 инъекций в сутки;

– слабое влияние на сосудисто-тромбоцитарный компонент гемостаза.

Вместе с тем, опыт применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) под контролем состояния системы РАСК с помощью НПТЭГ делает ряд декларируемых их преимуществ не столь очевидными.

На рис. 12 представлены НПТЭГ, записанные у обследуемого Ш.,48 лет, до и через 4, 8 и 12 ч (А, В, С, Д, соответственно) после п/к введения фраксипарина в дозе 0,4 мл (3800 МЕ анти-Ха).

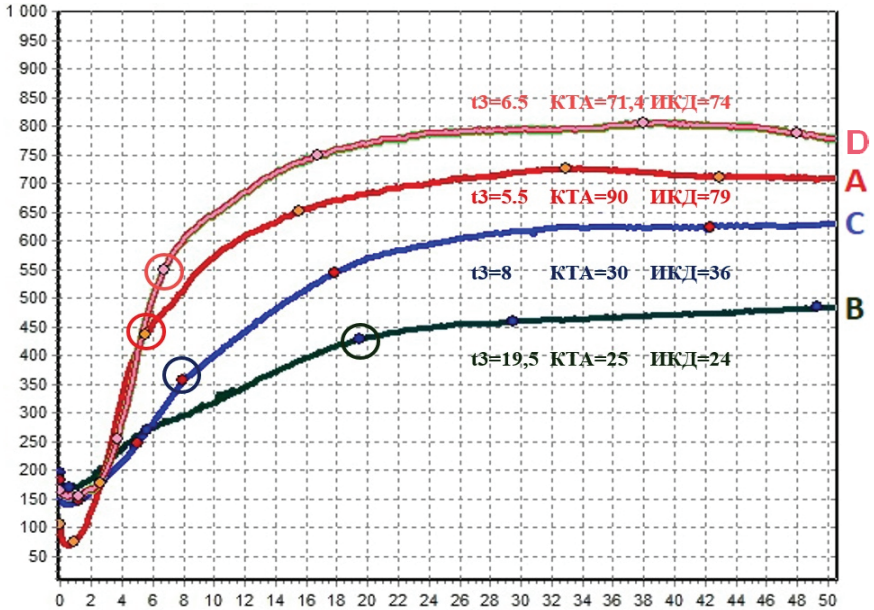


Рис. 12. Изменение показателей на фоне введения НПТЭГ фраксипарина: до (*А*), через 4 ч (*В*), 8 ч (*С*) и 12 ч (*D*)

Таким образом, гемостатический потенциал, оцениваемый через 4, 8, и 12 ч после введения препарата, может быть охарактеризован как «сдвиг НПТЭГ вправо и вниз», свидетельством чего является динамика анализируемых показателей (табл. 3).

Анализ представленных показателей демонстрирует влияние фраксипарина на все звенья системы РАСК с максимально выраженным эффектом через 4 ч после введения препарата с незначительным снижением гипокоагуляционного эффекта к 8-му часу.

Иная картина наблюдается через 12 ч после введения препарата:

– отсутствует влияние на агрегационную активность форменных элементов крови: ИКК = 35,0 против 33,3 в исходном состоянии;

– КТА практически возвращается к исходному уровню: 71,4 против 90,0; то же самое происходит с ИКД: 74 против 79; восстанавливаются ИПС – 33 против 34; КСПА – 2,2 против 2,3; t5 – 38 мин против 33 мин; а также МА – 785 против 805;

– сохраняется угнетение ИРЛС – 0,2% против 0,25%.

Таблица 3. **Динамика анализируемых показателей НПТЭГ**

Показатель	Исходное значение	Через 4 ч)	Через 8 ч)	Через 12 ч)
ИКК	33,3	10,0	10,0	35,0
КТА	90,0	25,0	30,0	71,4
ИКД	79	24	36	74
ИПС	34	10	15	33
КСПА	2,3	2,4	2,4	2,2
МА	805	300	360	785
ИРЛС	0,25	0	0	0,20
t5, мин	33	49	42	38

Можно констатировать, что эффект фраксипарина исчезает в данном конкретном случае к 12-му часу. Ни у одного из 10 обследуемых с назначением фраксипарина в дозе 0,4 мл п/к мы не наблюдали «гипокоагуляционного» сдвига НПТЭГ «вправо и вниз» на 12-м часу оценки гемостатического потенциала, при этом максимальный эффект действия препарата проявлялся в интервале 3–6 ч.

Руководствуясь собственным опытом применения НМГ, мы рекомендуем при проведении терапии НМГ осуществлять оценку гемостатического потенциала (ГП) методом НПТЭГ и не допускать даже кратковременного (что возможно при 12-часовом интервале между приемом препарата) возврата ГП к исходному уровню. Оптимальным интервалом между введениями фраксипарина в дозе 0,4 мл следует считать 9–10 ч, что обеспечивает перманентное гипокоагуляционное состояние РАСК обследуемого.

Появление в клинической практике прямого ингибитора тромбина – дабигатрана этексилата (прадакса), обладающего быстрым антикоагулянтным эффектом при приёме внутрь, привело к включению его в различные профилактические схемы:

– венозных тромбоэмболий (ТЭ) при эндопротезировании крупных суставов;

– инсультов и системных ТЭ при фибрилляции предсердий с дискретностью приёма 1–2 раза в сутки и с рекомендуемыми фирмами-изготовителями методами контроля – активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время, активированное время свёртывания крови, тромбиновое время.

На рис. 13 представлены НПТЭГ обследуемого Т., 50 лет, до и через 4, 8 и 12 ч (*A*, *B*, *C*, *D* соответственно) после приёма 110 мг дабигатрана этексилата.

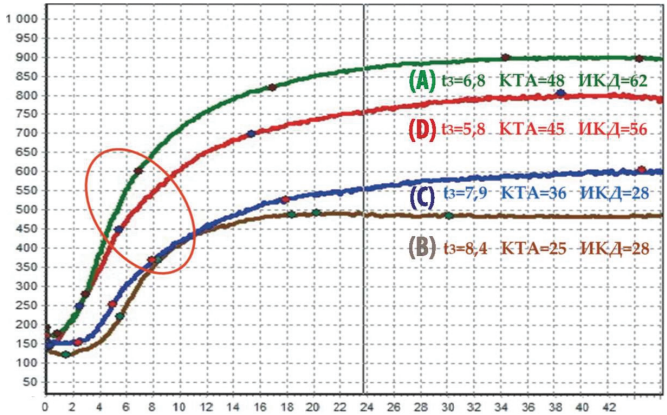


Рис. 13. Влияние дабигатрана этексилата на систему РАСК (110 мг): до приема (*A*), через 4 (*B*), 8 (C) и 12 ч (*D*) после приема

Динамика изменения ГП обследуемых может быть оценена как «сдвиг вправо и вниз». Вместе с тем, степень гипокоагуляционного эффекта препарата существенно изменяется в течение 12-часового интервала. Так, через 4 ч после приёма дабигатрана этексилата НПТЭГ отмечается практически двукратное снижение показателей: КТА – 25 против 48; МА – 372 против 722. Существенный гипокоагуляционный сдвиг сохраняется и через 8 ч после приёма препарата: КТА – 36 против 48; ИКД – 28 против 62; ИПС – 16 против 22; МА – 454 против 722.

К 12-му часу действия дабигатрана этексилата сохраняются только умеренная структурная (МА) и хронометрическая (t5) гипокоагуляция: МА – 690 против 722; t5 – 38,5 против 34,2 мин. При этом КТА практически возвращается к исходному уровню – 45 против 48, как и ИКД – 56 против 62, а ИПС превышает исходный показатель на 3 (25 против 22).

Таким образом, рекомендуемая 12-часовая дискретность назначения дабигатрана этексилата является критической, при которой сохраняется

гипокоагуляционный эффект препарата. Вполне возможно, что при различных патологиях, сопровождающихся «состоянием тромбоопасности», указанный временной интервал (12 ч) должен быть подвержен коррекции с контролем регистрации ГП методом НПТЭГ.

Динамика показателей НПТЭГ (КТА и ИКД) наблюдалась у всех 12 обследуемых, принимавших дабигаграна этексилат в дозе 110 мг. Во всех случаях умеренная структурная и хронометрическая гипокоагуляция сохранялась до 12-го часа.

В последние годы в схемах профилактики различных тромботических/тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и флеботромбозов бассейна нижней полой вены широкое распространение получил высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан (ксарелто). Среди основных достоинств этого препарата отмечают:

– высокую биодоступностъ при пероральном приёме (80–100%);

– большой интервал между приёмами (24 ч);

– отсутствие необходимости в лабораторном контроле.

В связи с изложенным выше мы сочли необходимым представить рекомендации по использованию ривароксабана в схемах профилактики ТЭО, основанные на динамическом контроле ГП.

Оценку функционального состояния системы РАСК производили методом НПТЭГ у 10 обследуемых до и через 4, 8, 12, 24 ч после приёма 10 мг ривароксабана. На рис. 14 представлены НПТЭГ, записанные у обследуемого Д., 46 лет.

Анализ представленных НПТЭГ свидетельствует о характерном для гипокоагуляции сдвиге «вправо и вниз». Максимальные изменения ГП отмечаются через 8 ч после приёма препарата: КТА составляет 17 против исходного 53, ИКД – 20 против 49. Структурная гипокоагуляция сохраняется до 24 ч от момента приёма препарата, однако на протяжении всего 24-часового периода мониторинга ГП регистрируется умеренная хронометрическая гиперкоагуляция: t5 (мин) составляет 27,9 (B); 31,0 (C); 31,5 (D); 31,5(E) против исходного показателя 37,5 (A).

Указанная динамика ГП, выраженная в меньшей степени, чем в представленном случае, отмечалась у остальных 9 обследуемых.

Таким образом, можно констатировать, что приём 10 мг ривароксабана обеспечивает 24-часовой гипокоагуляционный сдвиг ГП, сопровождающийся умеренной хронометрической гиперкоагуляцией. Вместе с тем, как и

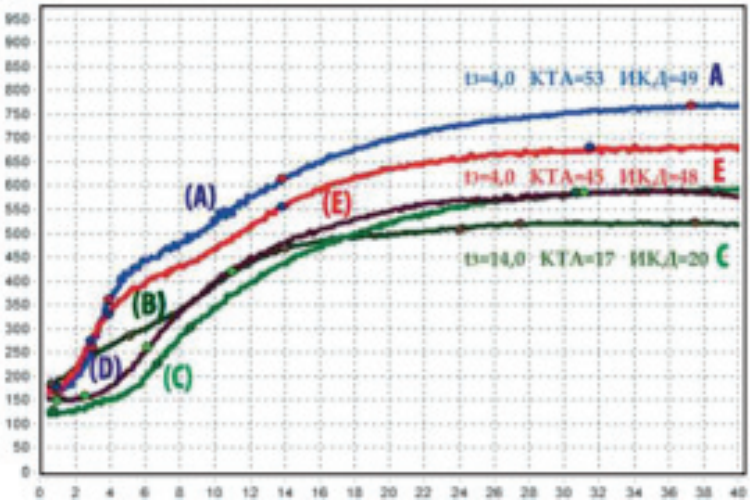


Рис. 14. НПТЭГ, записанные у обследуемого Д., 46 лет, до (*A*), через 4 (*B*), 8 (*C*); 12 (*D*) и 24 ч (*E*) после приёма ривароксабана

при приёме дабигатрана этексилата, мы рекомендуем в интервале 12–16 ч от момента приёма ривароксабана производить оценку ГП с целью коррекции его дискретности.

Важную роль в лечении и профилактике тромбозов и эмболии играет антикоагулянт непрямого действия варфарин. Являясь конкурентным антагонистом витамина К, он снижает синтез в печени II, VII, IX, X факторов, а также протеинов С и S. Препарат принимается 1 раз в сутки, в одно и то же время, под контролем МНО. Не вдаваясь в подробности схемы лечения варфарином, отметим ряд ключевых моментов:

– начальная доза препарата составляет 5 мг (2 таблетки);
– период насыщения – 3–5 дней, с контролем МНО;
– подбор поддерживающей дозы препарата;
– коррекция дозы;
– контроль МНО каждые 4–8 нед.

Располагая информативными критериями оценки эффективности «прямых» антикоагулянтов (КТА, ИКД, МА) НПТЭГ, у 10 обследуемых мы оценивали гемостатический потенциал в период подбора дозы варфарина в течение 3 дней. На рис. 15 представлены НПТЭГ обследуемой К., 53 года, до (*A*), через 24 (*B*); 48 (*C*) и 72 ч (*D*) после приёма (1 раз в сутки в течение 3 дней) 5 мг варфарина.

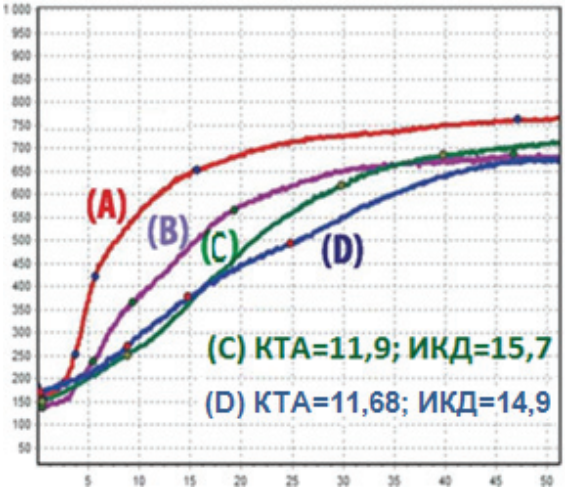


Рис. 15. НПТЭГ, записанные до (*A*), через 24 (*B*), 48 (*C*) и 72 ч (*D*) после приёма варфарина

Как видно из представленных на рис. 15 НПТЭГ, характеризующих динамику гемостатического потенциала при приёме варфарина, гипокоагуляционный сдвиг «вправо и вниз» очевиден. Более того, динамика показателей КТА и ИКД отмечается уже через 24 ч после приема 5 мг препарата и достигает минимальных значений (11,9 и 15,7 соответственно) после приёма второй дозы 5 мг, через 48 ч. По истечении 3 сут (суммарная доза варфарина – 15 мг) значения указанных показателей практически не меняются (11,68; и 14,90 соответственно). Показатель МНО при этом составил 3,5.

Вместе с тем, необходимо отметить, что в условиях выраженной хронометрической гипокоагуляции время свёртывания (t3) может увеличиваться до 20 мин и более. Поэтому для контроля за ГП при приёме варфарина можно ограничиваться определением показателя КТА, что существенно сокращает время исследования. Типичная «варфариновая» кривая НПТЭГ представлена на рис. 16.

На рис. 17 отражена взаимосвязь показателей КТА (НПТЭГ) и МНО,, зарегистрированных у 10 обследуемых при подборе адекватных доз варфарина. Значения показателей КТА до начала приёма варфарина находятся в интервале 20–60, что соответствует показателям МНО – 0,88–1,12; при величине КТА 17,5–20,5 значения МНО составляют 2,35–2,51; при величине КТА 10,5–12,5 значения МНО находятся в пределах 3,75–4,0.

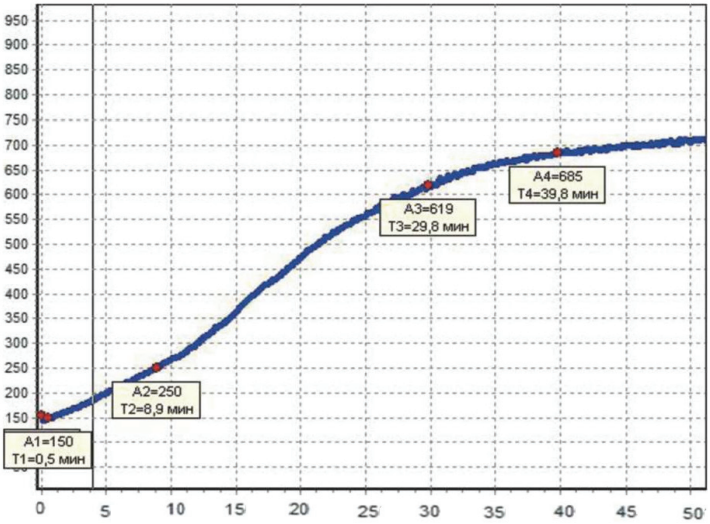


Рис. 16. Типичная «варфариновая» кривая НПТЭГ

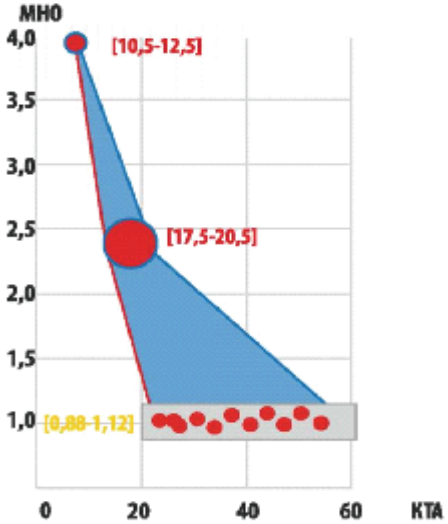


Рис. 17. Взаимосвязь показателей КТА (НПТЭГ) и МНО

При проведении антикоагулянтной терапии варфарином необходимо учитывать, что у обследуемых во всех случаях на фоне выраженного гипокоагуляционного сдвига «вправо и вниз» и хронометрической гипокоагуляции, максимальная амплитуда сгустка возвращалась к исходному уровню (до начала приёма варфарина) к 60–70-й мин регистрации гемостатического потенциала.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

При написании данного раздела методического руководства мы несколько изменили уже ставший стандартным стиль изложения материала, так как речь пойдет о препаратах, не обладающих таргетным действием на систему гемостаза: один – сулодексид в силу своего состава; другой – тромбовазим в силу мультитаргетного действия в отношении всего процесса свёртывания крови. Эти препараты, по нашему мнению, заслуживают более пристального внимания клиницистов при разработке схем лечения и профилактики различных расстройств системы РАСК.

Сулодексид (Vessel du F)

Специфический гликозаминогликан с высокой тропностью к эндотелию – экстракт из слизистой оболочки тонкой кишки животных. Гликозаминогликаны (ГАГ) и протеогликаны (ПГ) (5–10% белка и до 90–95% ГАГ) являются обязательными компонентами межклеточного матрикса и играют важную роль в межклеточных взаимодействиях, формировании и поддержании формы клеток и органов, образовании каркаса при формировании тканей и составляют основу гликокаликса эндотелиального покрова. Среди многочисленных функций ГАГ и ПГ остановимся на последней – формировании слоя гликокаликса, основу которого образуют молекулы ПГ, составленные из цепочек гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата и гепарансульфата. На их долю в некоторых зонах эндотелиального покрова приходится до 80% ГАГ. Гепарансульфат (ГС) служит постоянным компонентом клеточной поверхности, имея такую же структуру дисахаридной единицы, как у гепарина. Молекулярная масса цепи ГС варьирует от $5 \cdot 10^3$ до $12 \cdot 10^3$ Да. Гепарансульфат обладает мощным антикоагулянтным действием, являясь кофактором АТ. На долю комплекса ГС-АТ приходится около 80% антикоагулянтной активности крови.

Гликозаминогликаны:

– формируют отрицательный поверхностный заряд эндотелия, обеспечивающий силы электростатического отталкивания между эндотелием и клетками крови, средними и крупными молекулами (в частности липопротеидами низкой плотности);

– связывают и инактивируют биологически активные вещества, повреждающие эндотелий, – гистамин, серотонин, лизоцим и др.;

– тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов вследствие ингибирующего действия на тромбин – мощный индуктор агрегации;

– усиливают фибринолиз за счёт стимуляции выделения тканевого активатора – плазминогена и торможения его ингибиторов;

– уменьшают уровень фибриногена и липопротеидов низкой плотности, что снижает вязкость крови и улучшает микроциркуляцию;

– подавляют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток субэндотелия, что в совокупности с сохранением структурной целостности базальной мембраны и гиполипидемическим эффектом обеспечивает антиатеросклеротический и ангиопротекторный эффекты.

Сулодексид содержит 80% гепариноподобной (быстродвижущейся) фракции и 20% – дерматан-сульфата. Антитромботический эффект препарата обусловлен преимущественно воздействием на АТ гепариноподобной фракции и родством дерматана к гепариновому кофактору II (см. рис. 3). Рекомендуемая фирмами-изготовителями дискретность назначения препарата составляет при в/м введении 1 раз в сутки в дозе 600 МЕ и при приёме *per os* – 2 раза в сутки в дозе 250 МЕ.

Влияние сулодексида на ГП системы РАСК мы оценивали методом НПТЭГ до и через 4 и 8 ч после однократного приема 250 МЕ препарата. На рис. 18 представлены НПТЭГ, записанные до (*A*), через 4 (*B*) и 8 ч (*C*) после приёма сулодексида.

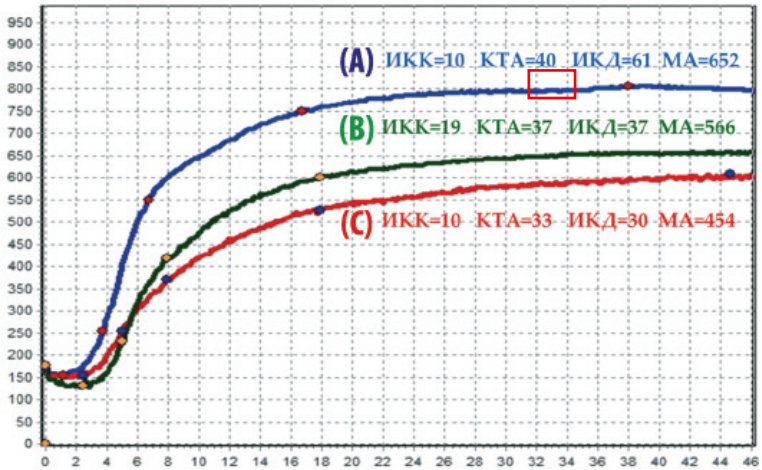


Рис. 18. НПТЭГ, записанные до (*A*), через 4 (*B*) и 8 ч (*C*) после приёма сулодексида

Общее состояние ГП может быть охарактеризовано как: гипокоагуляционный сдвиг вправо и вниз (t3 = 8 мин) при умеренной хронометрической

(t5 = 45 мин) и структурной гипокоагуляции (МА = 454 отн. ед.). Влияние на агрегационную активность форменных элементов крови не выявлено. Изменения ретракции и лизиса сгустка незначительны.

В сравнении со всеми таргетными антикоагулянтами (дабигатрана этексилатом, ривароксабаном, варфарином) эффект сулодексида может быть охарактеризован как умеренный. В этой связи мы считаем, что препарат может быть рекомендован для включения в комплексные схемы профилактики тромбозов вместе с антиагрегантами, под динамическим (каждые 8 ч) контролем ГП для определения дискретности их назначений.

Тромбовазим

Важную роль в лечении тромбозов и тромбоэмболий играют тромболитические препараты, способствующие растворению фибриновых тромбов (Вышлов Е.В. и др., 2015; Староверов И.И., 2015).

В настоящее время все используемые для тромболизиса препараты подразделяются на две группы: фибриннеспецифические (стрептокиназа, урокиназа, стафилокиназа, фибринолизин) и фибринспецифические (проурокиназа, альтеплаза, тенектеплаза, тромбовазим).

Несмотря на то, что тромболизис уже многие годы применяется в различных схемах лечения тромбозов и ТЭО, до настоящего времени многие вопросы, связанные с механизмом действия препаратов *in vivo*, влиянием их на фибриноген, частоту геморрагических осложнений, способами введения препаратов, требуют более глубокого изучения и анализа.

Появление новых препаратов, обладающих тромболитическими свойствами, представляет большой научный и клинический интерес. В этой связи любая информация о тромбовазиме – новом тромболитическом препарате – заслуживает пристального внимания, анализа и оценки.

Тромбовазим – ферментный препарат с выраженным тромболитическим действием. Этот эффект связан с деструкцией нитей фибрина, образующих основной каркас тромба. Терапевтические дозы препарата обеспечивают лизис тромбов. Кроме того, тромбовазим обладает противовоспалительным и кардиопротективным действием (Верещагин Е.И. и др., 2008). Учитывая вышеизложенное, мы сочли необходимым оценить характер действия тромбовазима с помощью НПТЭГ.

На рис. 19 представлены НПТЭГ больного Ф., 42 года, с посттромбофлебитическим синдромом до и после приёма тромбовазима в дозе 680 ЕД.

	фон	ч/з 4 часа
Т1	0,8 мин	4,3 мин
ИКК	-23,75	-23,72
КТА	34,48	13,70
Т3	4,7 мин	12,5 мин
ИКД	34,89	9,28
А4	600	281
ИПС	17,00	1,10
МА	564	143
ИРЛС	0%	56,64%

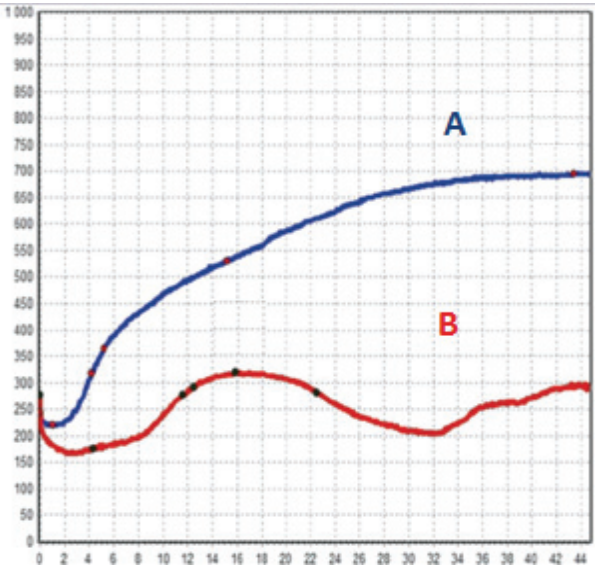


Рис. 19. НПТЭГ здорового добровольца до (*А*) и через 4 ч (*В*) после однократного приёма тромбовазима внутрь

Было установлено, через 4 ч после приёма тромбовазима изменяются все показатели НПТЭГ, за исключением ИКК – показателя, характеризующего состояние сосудисто-тромбоцитарного компонента. Представляется крайне важным не только тромболитическое действие препарата, но и влияние его на процесс полимеризации фибрина (показатели А4 и ИПС). Тромбовазим препятствует образованию ПСФ. Косвенно, по ликвидации отёков нижних конечностей у 5 пациентов с посттромбофлебитическим синдромом (ПТФС), получавших лечение тромбовазимом в дозе 680 ЕД через 4 ч, ежедневно в течение 1 нед, и у 3 пациентов – по результатам ультрасонографии (отсутствие ранее выявленных тромбов), можно говорить о лизисе ПСФ.

Мы не преследовали цель оценить эффективность тромбовазима при лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Важно, что клиницист получает возможность контроля за действием тромбовазима при проведении тромболитической и антикоагулянтной терапии посредством НПТЭГ.

В заключении необходимо отметить, что НПТЭГ позволяет осуществлять оценку ГП практически в режиме реального времени. Возможность масштабирования любого участка НПТЭГ существенно повышает точность исследования.

Для оценки эффективности антиагрегантного действия препаратов используются такие показатели, как t1 и ИКК.

Антикоагулянтный эффект различных препаратов может быть оценен по таким показателям, как: КТА, ИКД. ИПС, МА и t3. Суммарная литическая активность цельной крови оценивается показателем ИРЛС. При интегративной оценке ГП методом НПТЭГ целесообразно использовать следующий алгоритм:

I этап
- Общая оценка процесса формирования ПСФ – МА; времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры (сгустка) (t5), сравнение с референтными величинами (структурными и хронометрическими свойствами сгустка);
- Оценка времени свёртывания крови (t3) – точки желирования (сравнивать с референтными величинами);
- Общее заключение: «сдвиг НПТЭГ»:
  а) «вправо и вниз» – гипокоагуляция;
  б) «влево и вверх» – гиперкоагуляция;
  в) в пределах референтных значений – нормокоагуляция.

Пример: сдвиг ГП «влево и вверх», при хронометрической (t3; t5) и структурной (МА) гиперкоагуляции.

II этап
- Оценка времени реакции (t1), сравнение с референтными значениями;
- Оценка ИКК (сравнение с референтными величинами).

Пример: повышенная агрегационная активность форменных элементов крови (<t1; > ИКК).

III этап
- Оценка показателей КТА и ИКД и сравнение с референтными величинами (характеристика протеолитического этапа фибринообразования);
- Оценка показателя ИПС и сравнение с референтными величинами (характеристика полимеризационного этапа образования сгустка);
- Определение КСПА = ИКД / ИПС (оценка общего состояния антикоагулянтной активности крови);
- Оценка интервала (t4–t5) для характеристики процесса стабилизации и ретракции сгустка.

IVэтап
- Оценка суммарной литической активности (ИРЛС) – повышение или снижение.

ПРИМЕР МЕДИЦИНСКОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ НПТЭГ

На рис. 20 представлена анализируемая НПТЭГ больного Ш., 52 года, с диагнозом ПТФС.

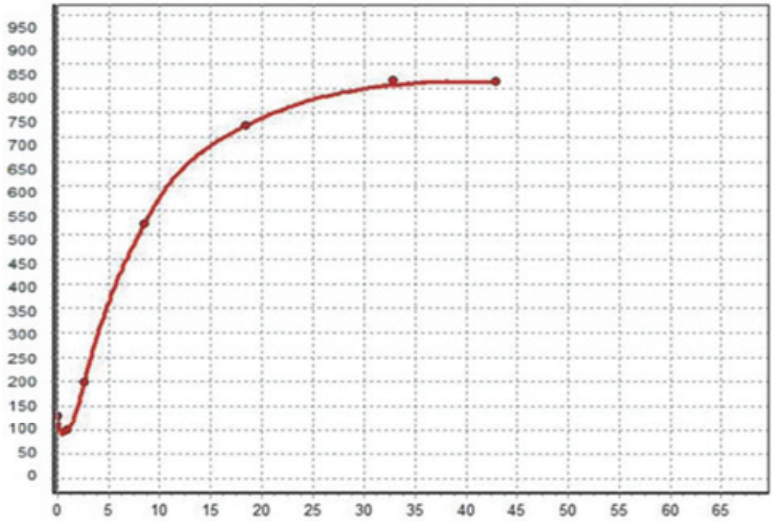


Рис. 20. НПТЭГ больного Ш, 52 года, с диагнозом ПТФС, t1 = 0,8; ИКК = 85; МА = 700

Функциональное состояние системы РАСК характеризуется сдвигом ГП «влево и вверх» на фоне структурной (МА) и хронометрической (t5) гиперкоагуляции.

Агрегационная активность (ИКК) повышена на 80%.

Интенсивность протеолитического и полимеризационного этапов фибринообразования увеличена на 40 и 50% соответственно, на фоне ослабления суммарной антикоагулянтной активности (<КСПА). Плотность сгустка повышена за счёт резкого усиления ретракции. Суммарная литическая активность крови в норме.

Рекомендовано:

1) подбор антиагреганта (нестероидные противовоспалительные средства, клопидогрель, трентал);

2) назначение антикоагулянта в зависимости от характера патологии, возможно НМГ (фраксипарин 0,4 мл п/к с оценкой ГП через 4–6 ч после введения препарата);

3) определение активности АТ;

4) обеспечение величины ГП в пределах референтных величин соответствующей возрастной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем методическом руководстве отражены основные возможности низкочастотной пьезотромбоэластографии, которая, несомненно, должна стать диагностическим инструментом для повседневного использования врачами самых разных специальностей, понимающими роль нарушений гемостаза в патогенезе самых простых и самых сложных заболеваний и прменяющими в своей практике фармакологические и физические методы профилактики и терапии нарушений гемостаза: тромбозов, тромбоэмболий и геморрагий.

Конечно, НПТЭГ не может заменить работу высокоспециализированной лаборатории, однако позволит лечащему врачу во многих случаях оперативно принимать правильное решение и избежать сложных, дорогостоящих и, зачастую, длительных исследований системы гемостаза.

Новый методологический подход к оценке состояния целостной системы гемостаза, создающей условия для функционирования важнейшей системы жизнеобеспечения – системы кровообращения, позволяет обеспечить скрининг тромбоопасных пациентов, своевременное начало профилактики и лечения жизнеугрожающих тромбозов и кровотечений, правильный выбор препаратов и дискретность их применения и, самое главное, мониторинг эффективности терапевтических мероприятий на протяжении всего лечения.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ПРОЦЕССЫ, ПРОТЕКАЮЩИЕ В КЮВЕТЕ/СОСУДЕ, И ИХ ОТРАЖЕНИЕ НА ГРАФИКАХ НПТЭГ

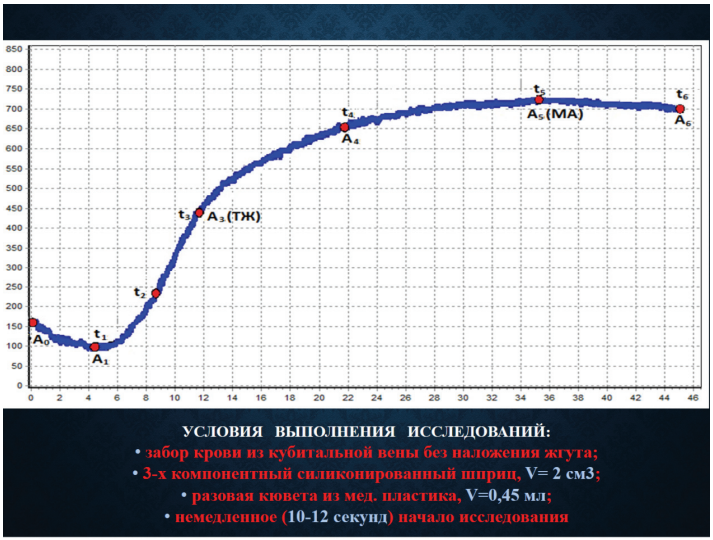


Рис. 21. Пример графика НПТЭГ

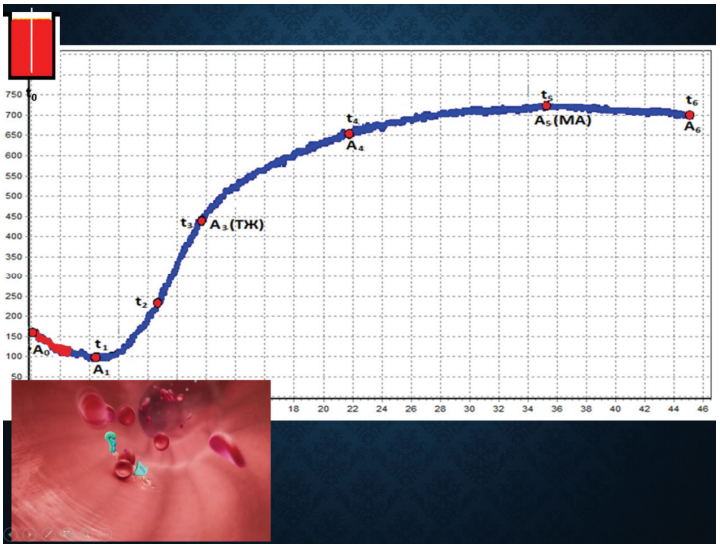


Рис. 22. Отражение начального этапа коагуляции на графике НПТЭГ

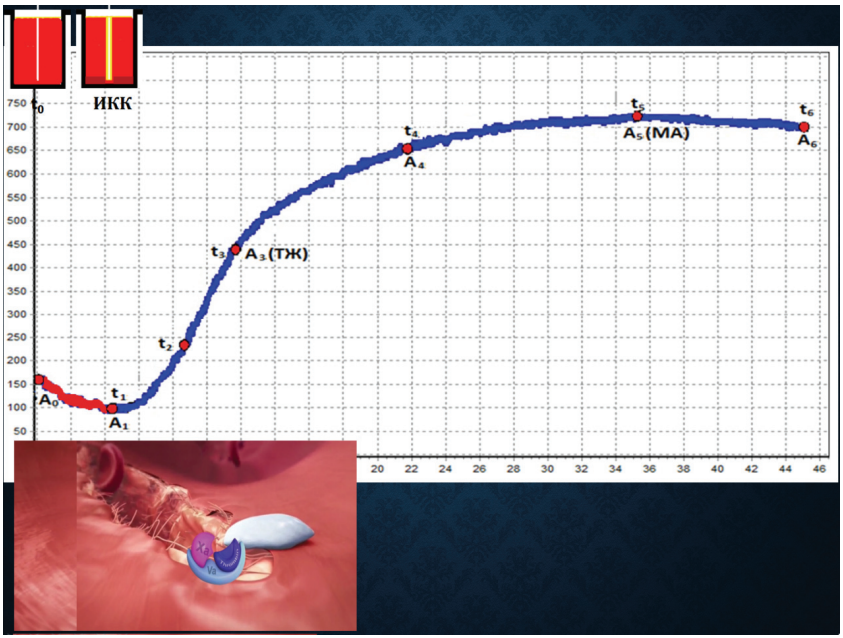


Рис. 23. Показатель ИКК

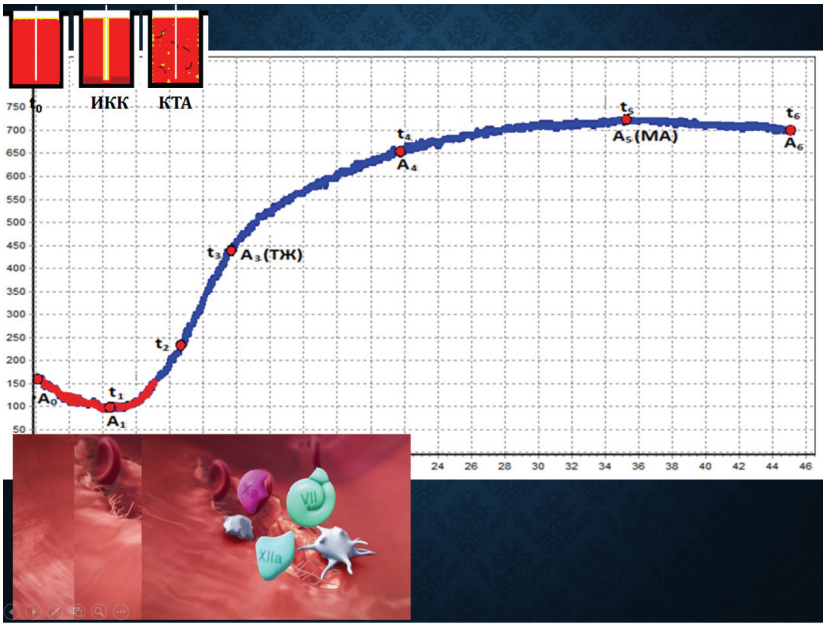


Рис. 24. Процесс тромбиновой активности на начальном этапе

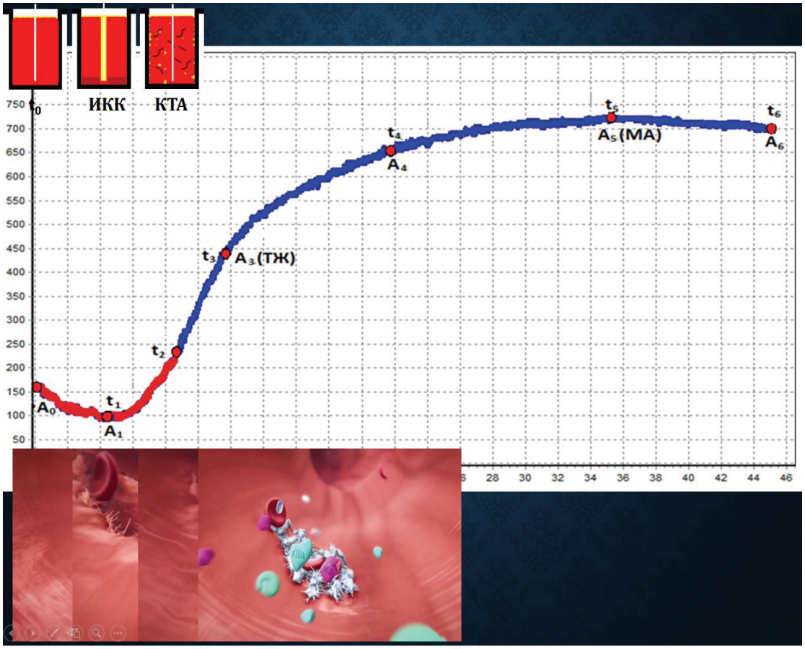


Рис. 25. Регистрация показателя КТА

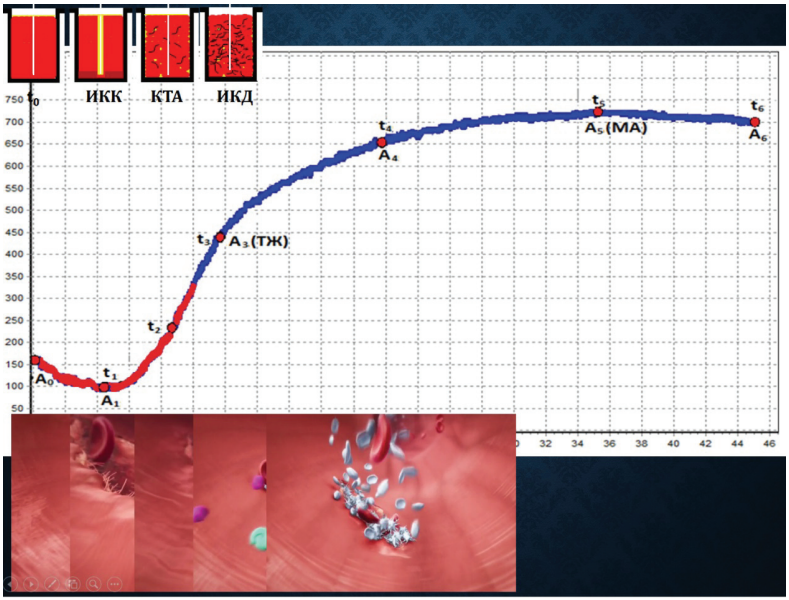


Рис. 26. Процесс свёртывания крови на начальном этапе

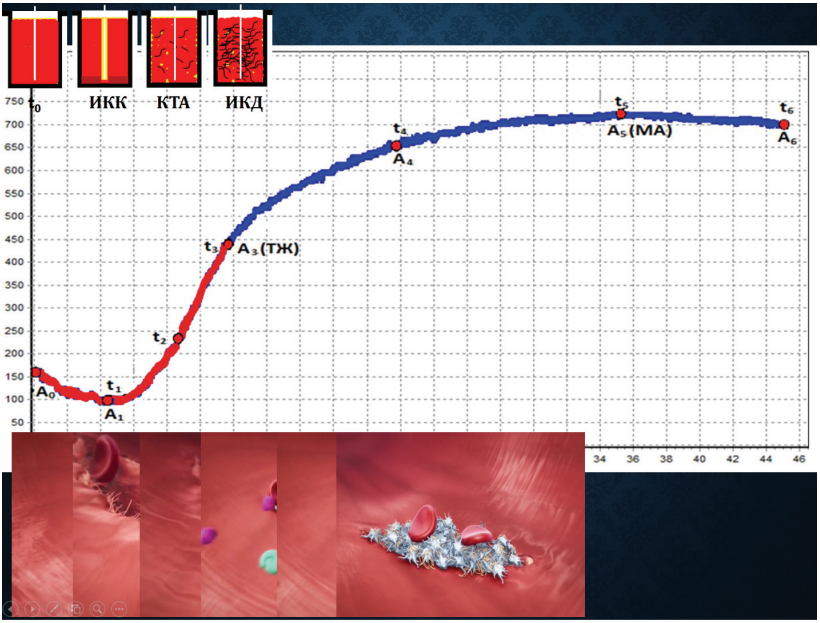


Рис. 27. Регистрация показателей t3 (точка желирования) и ИКД

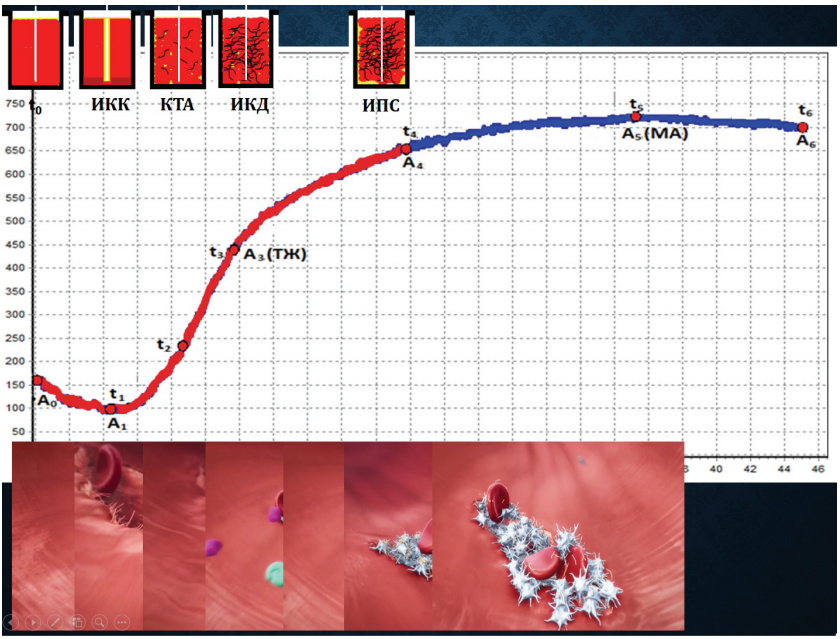


Рис. 28. Регистрация показателя ИПС

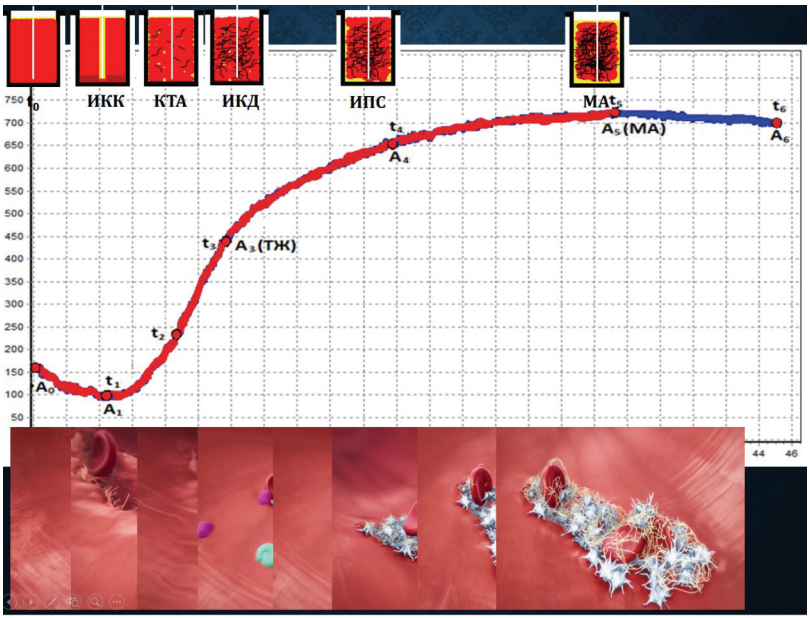


Рис. 29. Регистрация показателя МА

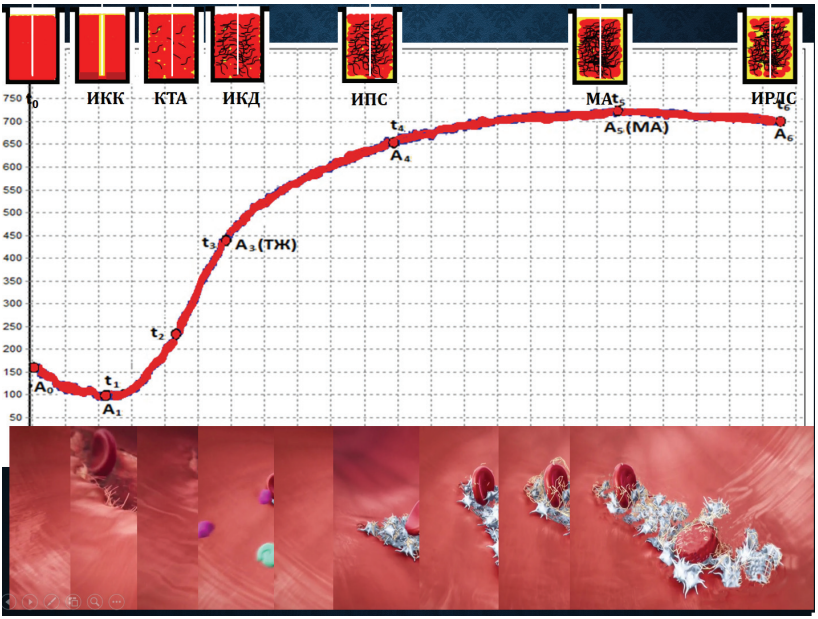


Рис. 30. Регистрация показателя ИРЛС

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

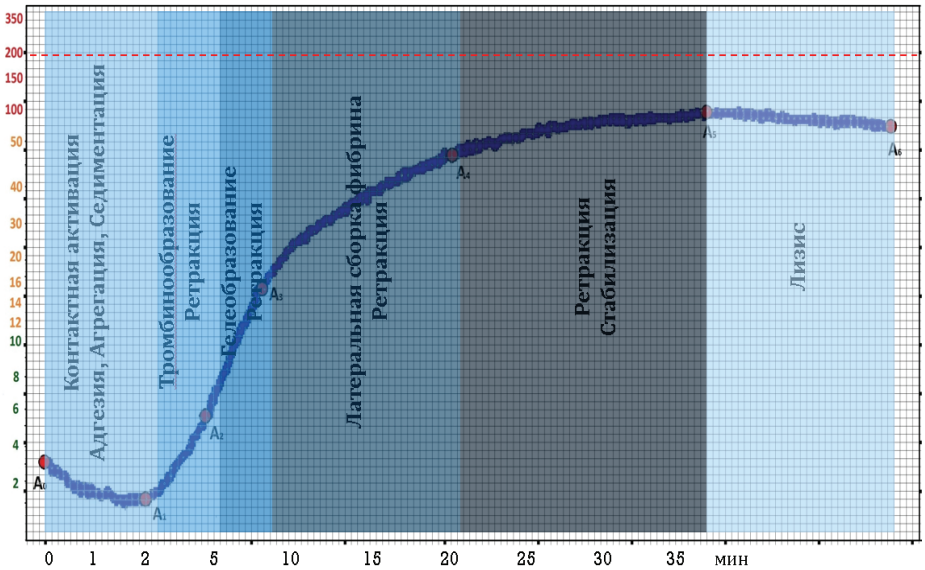


Рис. 31. Регистрация полного цикла фибриногенеза

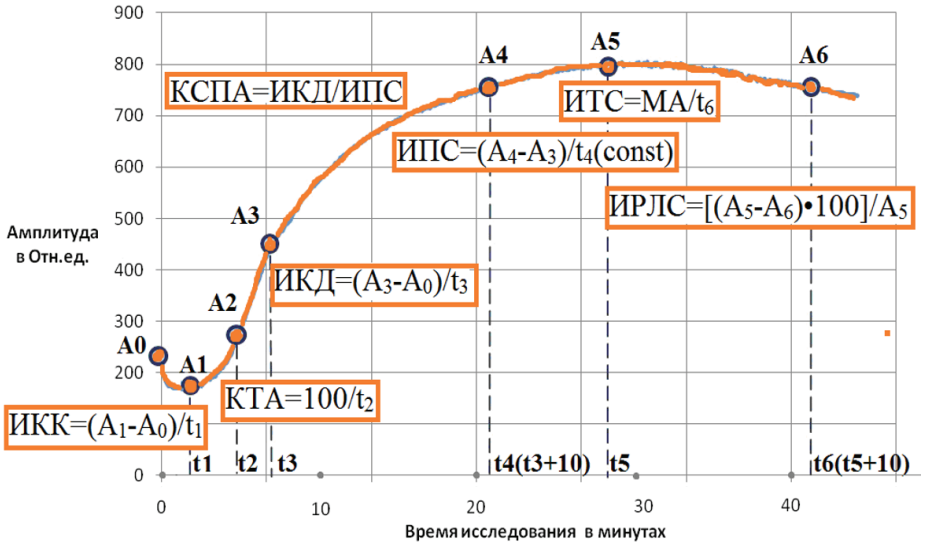


Рис. 32. Алгоритм расчёта основных параметров НПТЭГ

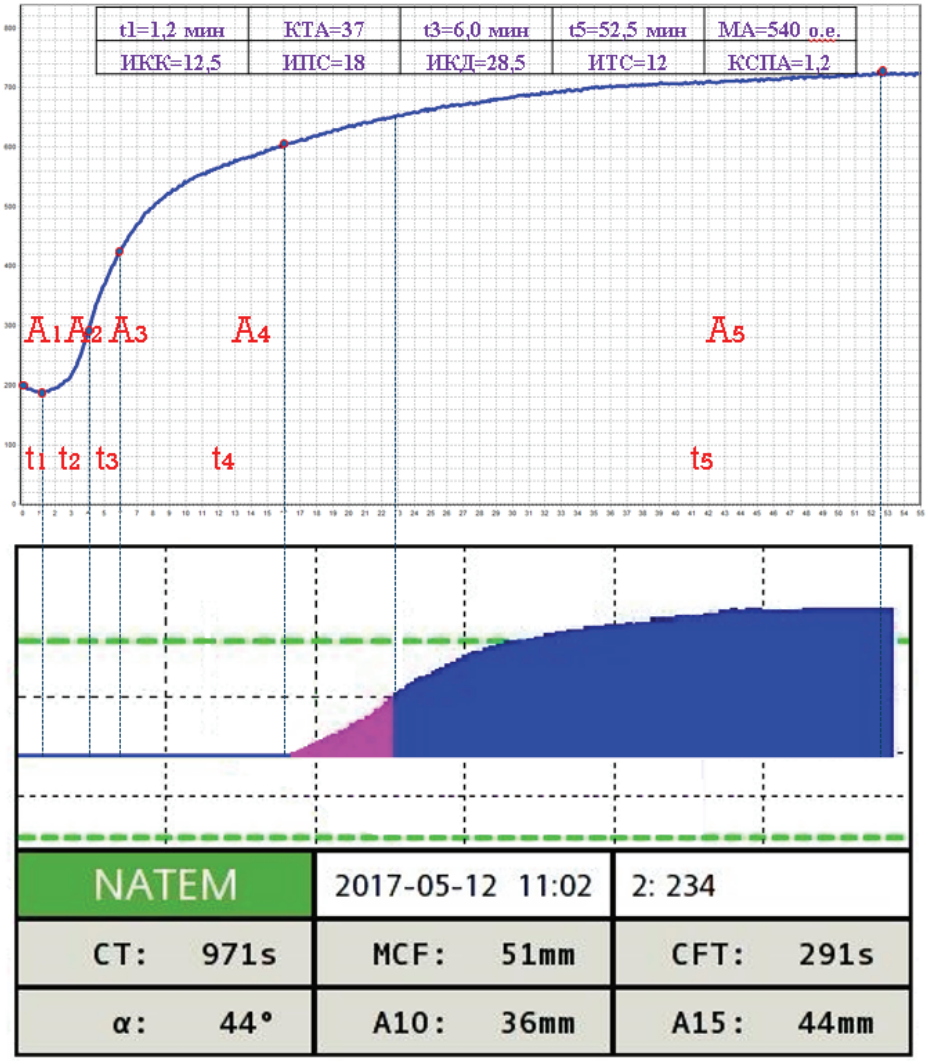


Рис. 33. Синхронная запись НПТЭГ (НПТЭГ «МЕДНОРД») и тромбоэластометрии (ROTEM)

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Демкин В.П., Мельничук С.В., Руденко Т.В., Удут В.В. Исследование вязкоупругих характеристик жидкости методом низкочастотной пьезоэластографии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 168, №9. С. 391–395.
2. Демкин В.П., Мельничук С.В., Удут В.В., Тютрин И.И., Демкин О.В. Физические принципы метода низкочастотной пьезотромбоэластографии для изучения реологических свойств цельной крови // Известия высших учебных заведений. Физика. 2019. Т. 62, №6. С. 47–56.
3. Клименкова В.Ф., Бочкова Ю.А., Шписман М.Н., Тютрин И.И. Выявление тромбоопасности как раннего маркера гестоза методом низкочастотной пьезотромбоэластографии // Фундаментальные исследования. 2012. №8, ч. 2. С. 330–333.
4. Лебедева М.Н., Терещенкова Е.В., Агеенко А.М., Иванова А.А. Применение метода НПТЭГ для оценки гемостатического потенциала крови у больных с идиопатическим сколиозом // Бюллетень СО РАМН. 2014. Т. 34, №6. С. 61–66.
5. Слизевич Д.С., Губарев Ф.А., Тютрин И.И. Прикроватный аппаратно-программный комплекс для оценки функционального состояния системы гемостаза // Медицинская техника. 2021. №3. С. 10–13.
6. Соловьев М.А., Тютрин И.И., Удут В.В., Карчагина В.Ф. Особенности фармакодинамики антиагрегантов в коррекции тромботических осложнений при политравме // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в черезвычайных ситуациях. 2015. №1. С. 96–102.
7. Тютрин И.И., Удут В.В. Низкочастотная пьезотромбоэластография (алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств). Томск: Изд. дом Том. гос. ун-та, 2016. 172 с.
8. 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.
9. Удут В.В., Тютрин И.И., Соловьев М.А., Котловская Л.Ю., Бородулина Е.В., Котловский М.Ю., Гуляев Н.И. Технология низкочастотной пьезотромбоэластографии в мониторинге противотромботической терапии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80, №11. С. 10–17.
10. Фанаскова Е.В., Анаскова Е.В., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Тютрин И.И., Пенская Т.Ю., Учасова Е.Г., Дылева Ю.А., Барбараш О.Л. Возможность применения метода низкочастотной пьезотромбоэластографии для оценки гемостатического потенциала крови при операциях коронарного шунтирования на фоне длительной аспиринотерапии // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16, №3, С. 145–155.
11. Шписман М.Н., Тютрин И.И., Евескин М.Ш. Инструментальная диагностика нарушений гемокоагуляционного гемостаза при ожоговом шоке // Бюллетень сибирской медицины. 2003. №4. С. 103–110.
12. Шписман М.Н., Тютрин И.И., Удут В.В., Рипп Е.Г., Сорокожердиев В.О. Реалии и перспективы инструментальной диагностики функционального состояния

системы гемостаза в медицине критических состояний // Бюллетень сибирской медицины. 2009. Т. 8, №4 (2). С. 189–194.

13. Шписман М.Н., Тютрин И.И., Удут В.В. Роль и место инструментального мониторинга гемостаза в клинической практике // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2003. Т. 18, №4. С. 63–67.
14. Kairov G.T., Solovyev M.A., Kotlovskaya L.Yu., Udut V.V. Features of Pharmacodynamics of the Anticoagulant Dabigatran in Secondary Thrombophilia // Clinical and Applied Thrombosis / Hemostasis. 2018. Vol. 24, No. 9. P. 323S–331S.
15. Solovyev M.A., Kotlovskaya L.Yu., Timofeev M.S., Tutrin I.I., Udut V.V. Effects of correcting the key component of pathogenesis chronic dyscirculatory encephalopathy against the background of essential hypertension // American Scientific Journal. 2016. No. 2 (2). P. 32–35.

Меднорд-Техника

Производство и продажа медицинской техники

634029,Россия г. Томск, ул. Белинского, д.38,
E-mail: info@mednord-t.ru
Тел./ф.: 8 (3822) 52-75-22

made
inTomsk

Made smart.
Made for the world.