

УДК 616.36-002.12-06:616.151.5-073.7

**МЕТОДИКА ТА ПОКАЗНИКИ
ЕЛЕКТРОКОАГУЛОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕМОСТАЗУ
У ХВОРИХ НА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ
(повідомлення друге)**

Є.В. Нікітін, Н.В. Верба, О.І. Верещагіна

Одеський національний медичний університет

Ключові слова: вірусні гепатити, гемостаз, електрокоагулографія, гостра печінкова енцефалопатія.

**МЕТОДИКА И ПОКАЗАТЕЛИ
ЭЛЕКТРОКОАГУЛОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕМОСТАЗА
У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ**

Е.В. Никитин, Н.В. Верба, А.И. Верещагина

В работе описана методика ранней диагностики острой печеночной энцефалопатии и контроля эффективности проводимой терапии у больных вирусными гепатитами при помощи электрокоагулографического метода. Приведены данные нарушений гемостаза в зависимости от периода и тяжести заболевания.

Ключевые слова: вирусные гепатиты, гемостаз, электрокоагулография, острая печеночная энцефалопатия.

**METHOD AND INDICIS OF ELECTROCOAGULOGRAPHIC
INVESTIGATION OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS**

E.V. Nikitin, N.V. Verba, A.I. Vereshchagina

This paper gives discription of the method of early diagnostics of acute hepatic encephalopathy and control of therapy efficacy in patients with viral hepatitis using electrocoagulography method. There are given finding hemostasis failure depending on the period and severity of the disease.

Key words: viral hepatitis, hemostasis, electrocoagulography, acute hepatic encephalopathy.

Вступ. Наглядну та об'єктивну інформацію про динамічний стан системи гемостазу, на наш погляд, можна отримати при дослідженні стану зсідальної та протизсідальної систем крові за допомогою електрокоагулографічного методу. Принцип методу електрокоагулографії заснований на вимірюванні електро-опірності крові, яка залита в комірку з двома електродами. Комірка здійснює коливальні рухи, завдяки чому кров поперемінно замикає та розмикає електроди. За допомогою самописного приладу цей процес відображається на стрічці електрокоагулографа. Запис цього процесу на стрічку дає можливість документувати та оцінити всі етапи гемостазу протягом короткого часу (15-20 хвилин); значно зменшує час та спрощує дослідження, що переконливо доказує переваги даного методу над біохімічними методами дослідження [1-5].

Методика. Для дослідження використовували електрокоагулограф Н-334. Суху комірку прибору перед початком дослідження прогрівали в термостаті електрокоагулометра протягом 10 хвилин. Забір крові здійснювали з вентовстою голкою безпосередньо у комірку (попередньо видаляли перші краплі крові) та секундоміром засікали час. Комірку вставляли в електрокоагулограф та включали секундомір. В подальшому розрахунку окремих показників коагулограми додавали час від моменту забору крові до початку запису кривої [2, 3].

На отриманій кривій визначали наступні показники:

1. *Початок зсідання* – T_1 – час від початку дослідження до першого коливання із зменшеною амплітудою.

При цьому слід додати час, відрахований секундоміром (відрізок А-В).

2. *Кінець зсідання* – T_2 – час від початку дослідження до першого коливання з мінімальною амплітудою (відрізок до B_2).

3. *Тривалість зсідання* – T – час від першого коливання із зменшеною амплітудою до першого коливання з мінімальною амплітудою (відрізок В- B_2).

4. *Швидкість зсідання за першу хвилину* – C_1 – визначається у відносних одиницях за формулою (1):

$$VC = \frac{AB-AB_1}{t} \quad (1)$$

де АВ – амплітуда коливань на початку зсідання;

AB_1 – амплітуда коливань після початку зсідання через 1 хвилину;

t – час (1 хвилину) відповідає 6 коливанням комірки.

5. *Швидкість зсідання за 2, 3 і наступні хвилини* визначається як в п. 4. Однак, відлік амплітуди здійснюється до кінця попереднього дослідження.

6. *Початок ретракції фібринолізу* – T_3 – час від початку дослідження до першого коливання із збільшеною амплітудою, знайденого після закінчення зсідання (відрізок від початку дослідження до точки К).

7. *Швидкість ретракції та фібринолізу за перші 5 хвилин* після початку цих процесів – B_1 – розраховується за формулою 2:

$$B_1 = AK_1 - AK, \quad \text{де} \quad (2)$$

AK_1 – амплітуда коливань через 5 хвилин від початку ретракції та фібринолізу;

- АК – амплітуда коливань на початку ретракції та фібринолізу.
8. *Максимальна амплітуда* – Ам – визначається за амплітудою коливань від початку запису та характеризує показник гематокриту.
9. *Мінімальна амплітуда* – A_0 – визначається у відносних одиницях коливаннями з мінімальною амплітудою та характеризує щільність згустку.
10. *Амплітуда* A_1 – визначається через 10 хвилин від початку ретракції та фібринолізу, характеризує кількість сироватки, яка виділилася в результаті ретракції та фібринолізу.

На наш погляд, показники, що характеризують стан гемостазу, запропоновані авторами методу електрокоагулографії, не завжди об'єктивно відображають стан зсідальної та противсідальної систем, особливо за умов розвитку тяжкої форми вірусного гепатиту (ВГ). Такі показники, як V_{c_1} , V_{c_2} , V_{c_3} , V_1 та A_1 тяжкохворих здатні у визначений за інструкцією відрізок часу виявлятися на електрокоагулограмі до початку зсідання або припадати на період максимального фібринолізу. У таких випадках інформативність означених показників повністю втрачається [6–11].

З метою підвищення інформативності та об'єктивності ми запропонували новий показник – індекс ретракції кров'яного згустка (ІРКЗ). Основними параметрами його характеристики являються: час максимальної ретракції кров'яного згустка (t) та ступінь його ретракції (h), які зображуються на електрокоагулограмі однаковим записом, що починається з кінця процесу зсідання (точка B_2) та закінчується на початку

процесу фібринолізу (точка K_1). ІРКЗ розраховується за формулою (3):

$$\text{ІРКЗ} = \frac{t}{h}, \quad (3)$$

де t – час максимальної рефракції у секундах;

h – амплітуда коливальних рухів самописця у фазі максимальної рефракції в міліметрах (рис. 1) та виражені в умовних одиницях (Од.).

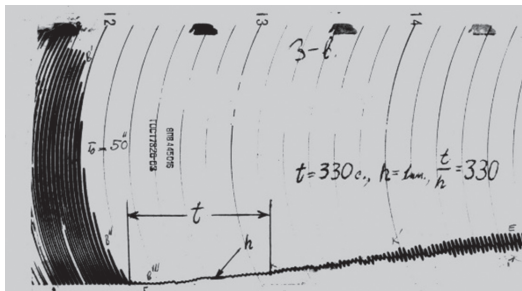
Результати та їх обговорення.

За допомогою ІРКЗ можна отримати максимально точну інформацію про здатність системи гемостазу хворого до тромбоутворення на момент дослідження, оцінити щільність кров'яного згустка, а також визначити інтенсивність фібринолізу [1].

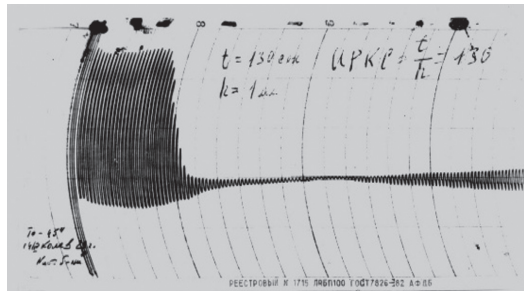
З метою ранньої діагностики коагулопатії, контролю стану системи гемостазу та лікування хворих використовували метод електрокоагулографії [2, 3].

Як видно з таблиці 1, при легкому перебігу ВГ у період розпаду хвороби відмічено вірогідне подовження часу початку та кінця зсідання крові, підвищується швидкість ретракції та фібринолізу за перші 5 хвилин. Одночасно збільшувалася кількість рідини, яка виділялася в результаті ретракції та фібринолізу, що свідчить про підвищення фібринолітичної активності крові в період розпаду хвороби.

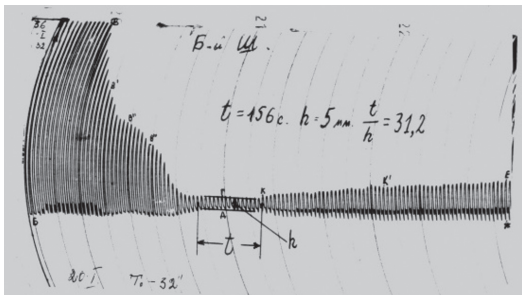
На момент виписування хворих з легким перебігом ВГ із стаціонару повної нормалізації показників гемостазу не встановлено. У більшій частині хворих (19 – 63,3 %) значно запізнювався кінець зсідання, була зниженою швидкість зсідання за третю хвилину;



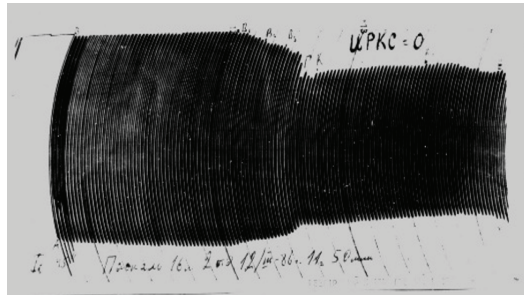
у здорового



середньоважкий перебіг



тяжкий перебіг



печінкова енцефалопатія

Рисунок 1. Електрокоагулограма хворих на вірусні гепатити.

швидкість в результаті ретракції та фібринолізу вірогідно перевищувала фізіологічні величини.

Отже, вже при легкому перебігу ВГ мають місце суттєві порушення з боку

зсідальної та протизсідальної систем крові, які проявляються подовженням часу зсідання, зниженням швидкості зсідання, та посиленням процесів фібринолізу в період розпаду хвороби.

Таблиця 1.

Показники електрокоагулограми у хворих з легким перебігом ВГ залежно від періоду хвороби (M±m)

Показники	Здорові люди (n=30)	Період ВГ (n=30)		
		Початок хвороби	Період розпаду	Рання реконвалесценція
T ₁	1,83±0,21	1,45±0,23	2,59±0,14	2,13±0,16
T ₂	3,67±0,14	3,14±0,29	4,76±0,3	4,71±0,27
T ₃	12,36±2,05	9,83±1,46	13,54±1,03	14,62±1,42
T	2,03±0,21	1,65±0,31	2,12±0,25	2,52±0,31
Vc ₁	1,94±0,32	1,86±0,25	1,78±0,2	1,54±0,11
Vc ₂	1,52±0,26	1,35±0,23	1,17±0,21	1,67±0,27
Vc ₃	0,24±0,06	0,23±0,05	0,32±0,09	0,57±0,16
V ₁	0,023±0,003	0,024±0,004	0,76±0,018	0,082±0,002
Am	3,59±0,18	3,70±0,27	3,47±0,22	3,84±0,34
A ₀	0,035±0,002	0,042±0,002	0,062±0,029	0,004±0,0009
A ₁	0,114±0,017	0,435±0,002*	0,434±0,005*	0,362±0,044*

Примітка: * - вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).

В період ранньої реконвалесценції повне відновлення гемостазу не спостерігається. У хворих зафіксовані подовження часу зсідання та помірно підвищена активність фібринолізу.

Аналогічна картина встановлена у хворих з середньотяжким перебігом ВГ (табл. 2). У цій групі спостереження відзначено більш виражене подовження часу до початку зсідання та збільшення часу зсідання в період розпалу хвороби. Поряд з цим, відмічено підвищення швидкості зсідання за третю хвилину, зменшення ступеня ретракції та збільшення процесів фібринолізу за перші 5 хвилин. Також збільшувалася кількість рідини, що виділялася в результаті ретракції та фібринолізу. У період реконвалесценції ці показники наближались до отриманих у здорових людей, але повної їх нормалізації не спостерігалось.

Отже, у хворих з легким та середньотяжким перебігом ВГ у період розпалу

хвороби має місце однакова спрямованість змін у процесах зсідання крові та фібринолізу. Такі порушення можна охарактеризувати як уповільнення часу початку та кінця зсідання крові та посилення процесів фібринолізу.

З таблиці 3 видно, що у хворих з тяжким перебігом ВГ мали місце глибші порушення в системі гемостазу. Так, у період розпалу хвороби значно продовжувався час початку та тривалості процесу зсідання, знижувалась швидкість зсідання за третю хвилину, зменшувалась щільність кров'яного згустка, суттєво посилювалися процеси фібринолізу, порівняно із аналогічними даними, отриманими у хворих із середньотяжким перебігом ВГ.

Такий стан гемостазу (з деяким покращенням окремих показників) зберігався і під час виписування хворих з лікарні, що свідчить про виснаження факторів зсідання крові у таких хворих.

Таблиця 2.

Показники електрокоагулограми у хворих з середньотяжким перебігом ВГ залежно від періоду хвороби (M±m)

Показники	Здорові люди (n=30)	Період ВГ (n=30)		
		Початок хвороби	Період розпалу	Рання реконвалесценція
T ₁	1,83±0,21	1,23±0,25*	2,41±0,28*	2,17±0,36
T ₂	3,67±0,14	2,87±0,21*	4,58±0,52*	4,65±0,29*
T ₃	12,36±2,05	9,50±1,31	16,78±2,84	15,36±1,17
T	2,03±0,21	1,44±0,59	2,29±0,38	2,38±0,26
V _{c1}	1,94±0,32	1,82±0,19	1,27±0,24	1,33±0,26
V _{c2}	1,52±0,26	1,13±0,26	1,14±0,09	1,21±0,12
V _{c3}	0,24±0,06	0,14±0,003	0,42±0,003	0,53±0,002
V ₁	0,023±0,003	0,012±0,002	0,064±0,005	0,061±0,004
Am	3,59±0,18	3,96±0,33	3,41±0,27	3,58±0,28
A ₀	0,035±0,002	0,064±0,002	0,095±0,004	0,054±0,005
A ₁	0,114±0,017	0,487±0,061*	0,321±0,053*	0,363±0,031*

Примітка. * - вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).

Таблиця 3.

**Показники електрокоагулограми у хворих з тяжким перебігом ВГ,
залежно від періоду хвороби (M±m)**

Показники	Здорові люди (n=30)	Період ВГ (n=30)		
		Початок хвороби	Період розпалу	Рання реконвалесценція
T ₁	1,83±0,21	0,63±0,25*	3,68±0,45*	2,94±0,31*
T ₂	3,67±0,14	1,92±0,23*	6,17±1,86*	5,49±0,65*
T ₃	12,36±2,05	9,27±1,04	14,24±1,17	15,46±1,73
T	2,03±0,21	0,45±0,09*	2,58±1,29	2,42±0,86
V _{c1}	1,94±0,32	1,60±0,45	1,68±0,24	1,81±0,53
V _{c2}	1,52±0,26	1,09±0,38	1,41±0,043	1,48±0,37
V _{c3}	0,24±0,06	0,25±0,03	0,85±0,18*	0,68±0,17*
V ₁	0,023±0,003	0,014±0,002*	0,044±0,003*	0,063±0,005*
Am	3,59±0,18	3,82±0,22	4,24±0,31*	4,23±0,28*
A ₀	0,035±0,002	0,064±0,003	0,128±0,052*	0,071±0,041
A ₁	0,114±0,017	0,589±0,007*	0,563±0,077*	0,482±0,064*

Примітка * - вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).

Найсуттєвіші зміни показників електрокоагулограми спостерігалися у тяжкохворих за умов розвитку гострої печінкової недостатності (табл. 4). У таких хворих значно про-

довжувався час початку та закінчення зсідання, тривалість процесу зсідання, практично не утворювався кров'яний згусток, були різко виражені процеси фібринолізу. А такі показ-

Таблиця 4.

**Показники електрокоагулограми у хворих із злоякісним перебігом ВГ
залежно від періоду хвороби (M±m)**

Показники	Здорові люди (n=30)	Хворі на ВГ (n=30)		
		Без ознак ГПЕ	Прекома I-II	Кома I-II
T ₁	1,83±0,21	3,68±0,45*	44,93±0,18* **	61,67±0,25* **
T ₂	3,67±0,14	6,17±1,86*	12,46±0,93* **	16,31±0,47* **
T ₃	12,36±2,05	14,24±1,17	17,67±1,12* **	18,15±1,31* **
T	2,03±0,21	2,58±1,29	8,52±0,76* **	11,49±0,92* **
V _{c1}	1,94±0,32	1,68±0,24	0,74±0,09* **	0
V _{c2}	1,52±0,26	1,41±0,0943	0,97±0,05* **	0
V _{c3}	0,24±0,06	0,85±0,18*	0,32±0,02* **	0
V ₁	0,023±0,003	0,044±0,003*	0,033±0,004* **	0
Am	3,59±0,18	4,24±0,31*	7,53±1,28* **	9,76±0,17* **
A ₀	0,035±0,002	0,128±0,052*	5,81±1,06* **	7,92±1,36* **
A ₁	0,114±0,017	0,563±0,077*	6,14±1,24* **	8,25±1,69* **

Примітка * - вірогідна різниця порівняно з показниками у здорових людей (p<0,05).

** - вірогідна різниця порівняно з показниками у хворих без ознак ГПЕ (p<0,05).

ники, як швидкість зсідання за першу, другу та третю хвилини; швидкість ретракції кров'яного згустка навіть дорівнювала нулю.

Таке значне зниження процесів зсідання крові у коматозних хворих є основною причиною частих, порою несумісних з життям внутрішніх кровотеч [12–14].

В деяких випадках врятувати хворого вдається, якщо своєчасно виявлена можливість розвитку ГПЕ. Проте прогнозування ГПЕ вдається, на жаль, не завжди своєчасно, внаслідок чого запізнюється призначення адекватної інтенсивної терапії, а це негативно впливає на наслідки хвороби [12–14].

При аналізі отриманих електрокоагулограм ми встановили, що показники, які вивчаються під час проведення дослідження, є недостатньо інформативними для отримання детальної характеристики стану гемостазу у хворих на ВГ. Наприклад, у тяжкохворих значне подовження процесів зсідання крові не вкладається у нормативні параметри, що встановлені дослідниками, які розробили електрокоагулограф Н-334. У результаті отримані дані значно спотворюють оцінку справжнього стану гемостазу.

На наш погляд, більш достовірними можуть бути наступні показники електрокоагулограми: час до початку зсідання (T_1), час зсідання (T_2) та індекс ретракції кров'яного згустка (ІРКЗ). Розроблений нами новий показник – індекс ретракції кров'яного згустка – надає можливість отримати повнішу та точнішу інформацію про стан гемостазу у хворих. Для розра-

хунку ІРКЗ слід використовувати два параметри: час максимальної ретракції кров'яного згустка (t) та ступінь максимальної ретракції (h). Час максимальної ретракції кров'яного згустка визначали у секундах з моменту повного скорочення кров'яного згустка до початку фібринолізу. На електрокоагулограмі час максимальної ретракції кров'яного згустка зображений найнижчими коливальними рухами самописця прибору. Величина максимальної ретракції вимірювалася в міліметрах висоти коливальних рухів самописця прибору у фазі максимальної ретракції кров'яного згустка та характеризувала його щільність. ІРКЗ розраховувався як співвідношення часу максимальної ретракції до показника максимальної ретракції (формула 1) та виражався в умовних одиницях. Для обчислювання ІРКЗ необхідно визначати на електрокоагулограмі час максимальної рефракції та виміряти висоту коливання рухів самописця у фазі максимальної ретракції (Патент на корисну модель №38164 Україна від 25.12.2008).

Таким чином, запропонований ІРКЗ є простим, загальнодоступним та не потребує значних затрат часу на його виконання, виконується біля ліжка хворого. Важливим є те, що наведена методика не потребує додаткових дорогих реактивів.

У всіх обстежених хворих на ВГ проведено розрахунок ІРКЗ. Величини ІРКЗ в залежності від періоду та тяжкості хвороби наведені в таблиці 5.

Як видно з таблиці 5, інформативність ІРКЗ достатньо висока. Вже

**Показник ІРКЗ у хворих на ВГ у період розпалу,
залежно від ступеня тяжкості хвороби (M±m)**

Групи обстежених	Градації ІРКЗ	ІРКЗ, Од.
Хворі з легким перебігом ВГ (n=30)	323-180	227,05±35,91*
Хворі з середньотяжким перебігом ВГ (n=30)	179-60	120,32±21,73*
Тяжкохворі на ВГ без ознак ГПЕ (n=30)	59-15	35,54±13,96*
Тяжкохворі на ВГ з ознаками ГПЕ (n=9)	<15	8,19±0,64*
Здорові люди (n=30)	>323	383,51±34,28

Примітка. * - вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).

при умові легкого перебігу ВГ у період розпалу хвороби встановлено зниження середньої величини ІРКЗ в 1,7 рази, порівняно із показником у здорових обстежених (p<0,05). Зростання тяжкості ВГ супроводжується прогресивним зниженням величини ІРКЗ (в 3,1 рази у хворих з середньотяжкою формою ВГ та в 10,8 рази у хворих з тяжкою формою ВГ без ознак ГПЕ). У хворих, у яких запідозрені попередники печінкової коми (різка слабкість, запаморочення, нудота, порушення сну, зниження пам'яті, порушення орієнтації, поява тахікардії та ін.), ІРКЗ складав в середньому всього 8,19±0,64 Од.

Вважаємо, що з метою прогнозування печінкової коми на доклінічних її етапах, всім хворим з тяжким перебігом ВГ слід проводити електрокоагулографічне дослідження з обчислюванням ІРКЗ у динаміці. За умов зниження ІРКЗ до 15 Од. та менше стан хворого слід розцінювати як загрозу розвитку гострої печінкової енцефалопатії. Таким чином, користуючись методом електрокоагулографії з подальшим розрахунком ІРКЗ прогнозувати ГПЕ можна за 3-5 діб до виник-

нення її перших клінічних проявів, а це дозволяє своєчасно передбачати можливість ускладнення та призначати адекватну терапію.

Висновки:

1. Метод електрокоагулографічного дослідження гемостазу у хворих на вірусні гепатити чітко відображає його стан, в залежності від періоду та тяжкості перебігу.
2. ІРКЗ слід використовувати для визначення тяжкості перебігу хвороби та прогнозування можливості розвитку гострої та хронічної печінкової енцефалопатії.
3. Запропонований спосіб займає лише 30 хвилин, до того ж, не потребує витрат на реактиви, порівняно з біохімічними дослідженнями; дозволяє прогнозувати печінкову енцефалопатію за 3-5 діб до її перших клінічних проявів.

* *Продовження:*

перше повідомлення — у №3, 2013 р., журналу «Гепатологія», с. 5–20.

Література

1. Нікітін Є.В., Чабан Т.В., Гудзь В.А.. Порушення в тромбоцитарній ланці гемостазу у хворих на хронічний гепатит В // Гепатологія – 2008. – № 1 – С. 88 – 96.
2. Патент 39059 Україна, МПК (2009) А 61 В 5/145. Спосіб ранньої діагностики гострої печінкової недостатності у хворих на гострий гепатит В / Нікітін Є.В., Гудзь В.А.; заявник і патентовласник – Одеський державний медичний університет. - № а 2008 09452; заявл. 21.07.2008; опубл. 10.02.2009, Бюл. № 3.
3. Патент 38164 Україна, МПК (2006) А 61 В 5/145. Спосіб ранньої діагностики гострої печінкової енцефалопатії у хворих на гострий гепатит В / Нікітін Є.В., Міронов В.Ю., Гудзь В.А.; заявник і патентовласник – Одеський державний медичний університет. - № u 2008 09451; заявл. 21.07.2008; опубл. 25.12.2008, Бюл. № 24.
4. Диагностика и лечение острой печеночной недостаточности при вирусном гепатите / Е.В. Шувалова, А.Г. Рахманова, Н.Ф. Американцева, В.Б. Барановская // Диагностика и лечение острых вирусных гепатитов. – Л., 1984. – С. 43-44.
5. Мищенко В.П. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и свертываемость крови // Актуальные проблемы гемостазиологии. – М., 1981. – С. 153 – 157.
6. Калишевская Т.М. Регуляция жидкого состояния крови и ее свертывания. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1982. – 182 с.
7. Rodvien R., Mielke H. Role of platelets in hemostasis and thrombosis // West. J. Med. – 1976. – Vol. 100, № 3. – P. 181-186.
8. Кузник Б.И. Цитокины и система гемостаза I. Цитокины и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз / Б.И. Кузник // Тромбоз, гемостазиология. – 2012. P. 12-23.
9. Козулин В.Е. О возможности прогнозирования геморрагического синдрома у больных вирусным гепатитом В // Сов. медицина. 1983. - № 8. – С. 93-95.
10. Балуда В.П. Механизмы внутрисосудистого свертывания крови и общие закономерности развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания // Терапевт. архив. – 1979. - № 9. – С. 19-25.
11. Benke O., Tranum-Jensen J. Specialized membrane areas in non-activated and thrombin-activated platelets // Scand. J. Haematol. – 1986. – Vol. 37, № 3. – P. 204-209.
12. Система гемостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии // В.В. Малеев, А.М. Полякова, О.С. Астрина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 11-15.
13. Минов А.Ф. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени / А.Ф. Минов, А.М. Дзядзько, О.О. Руммо // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. - № 2, - С. 82-91.
14. Богушевич С.А. Клинико-лабораторные проявления и характеристика свертывающей системы крови у пациентов с циррозами печени, ассоциированными с вирусными гепатитами В, С и D / С.А. Богушевич, К.И. Чуйкова // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, № 4/2. – С. 33-38.