

О.О. Тарабрін І.І. Тютрін В.В. Удут П.О. Тарабрін

НИЗЬКОЧАСТОТНА П'ЄЗОТРОМБОЕЛАСТОГРАФІЯ ЦІЛЬНОЇ КРОВІ

(алгоритми діагностики
та корекції гемостазіологічних розладів)

Практичний poradnik



Суми
ПФ «Видавництво «Університетська книга»»
2018

УДК 616.151.5-073.213-71(075.8)
Т 98

Рецензенти:

Черній В. І., д. мед. н., проф., головний науковий співробітник ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС (Київ), член-кореспондент НАМН України;

Сулов В. В., д. мед. н., проф., ЗДНТ України, завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії Інституту урології АМН України (Київ)

Тарабрін О. О., Тютрін І. І., Удут В. В., Тарабрін П. О.
Т 98 Низькочастотна п'єзотромбоеластографія цільної крові (алгоритми діагностики та корекції гемостазіологічних розладів): практичний poradник. Суми: ПФ «Видавництво “Університетська книга”», 2018. 200 с.

ISBN 978-966-680-859-5

У poradнику в доступній для практичних лікарів формі викладено основні відомості про фізіологію системи гемостазу, принципів алгоритми використання методу низькочастотної п'єзотромбоеластографії для діагностики гемостазіологічних розладів і моніторингу терапії в клінічній практиці.

УДК 616.151.5-073.213-71(075.8)

ISBN 978-966-680-859-5

© О. О. Тарабрін, І. І. Тютрін,
В. В. Удут, П. О. Тарабрін, 2018
© ПФ «Видавництво “Університетська книга”», 2018

Зміст

Вступ	7
1. НПТЕГ. Алгоритми діагностики і корекції гемостазіологічних розладів	9
1.1. Принцип роботи НПТЕГ	9
1.2. Характерні ознаки НПТЕГ	10
1.3. Методика дослідження	11
1.4. Параметри НПТЕГ	11
1.5. Пропонований алгоритм оцінки гемостатичного потенціалу в пробах цільної крові при використанні методу НПТЕГ	19
1.5.1. Оцінка кінцевого етапу фібриногенезу – часу утворення поперечноштитого фібрину (t_s) і його структури	20
1.5.2. Оцінка протеолітичного етапу фібриногенезу – перехід крові з рідкого, в'язко-еластичного стану (золю) в в'язкопружний стан згустку (пост-гель)	21
2. Порівняльний аналіз діагностичної значущості «Глобальних тестів дослідження системи РАСК» (ТЕГ, ТГТ, НПТГ)	30
3. Клінічні рекомендації з діагностики, лікування та профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТЕУ)	44
4. Формування референтних груп здорових добровольців (груп порівняння)	48
5. Оцінка гемостатичного потенціалу системи РАСК в пробах цільної крові при прийомі антиагрегантів	59
5.1. Оцінка гемостатичного потенціалу системи РАСК при прийомі інгібітора циклооксигенази 1 типу	60
5.2. Оцінка гемостатичного потенціалу системи РАСК при прийомі селективного інгібітора АДФ-рецепторів тромбоцитів	65
5.3. Оцінка гемостатичного потенціалу системи РАСК при прийомі інгібітора фосфодіестерази	69
5.3.1. Оцінка гемостатичного потенціалу системи РАСК при прийомі пентоксифіліну	69
5.3.2. Оцінка гемостатичного потенціалу системи РАСК при прийомі дипіридамолу	72

6. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при прийомі антикоагулянтів	79
6.1. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при застосуванні НФГ (гепарину)	80
6.2. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при застосуванні НМГ	85
6.2.1. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при прийомі еноксипарину	85
6.2.2. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при прийомі надропарину	90
6.3. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при застосуванні таргетних пероральних антикоагулянтів	94
6.3.1. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при прийомі рівароксбану	96
6.3.2. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при прийомі дабігатрану етексилату	100
6.4. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при прийомі інших груп антикоагулянтів	109
6.4.1. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при прийомі сулодексиду	109
6.4.2. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при прийомі апіксабану	116
7. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при різних клінічних ситуаціях	122
7.1. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при акушерських кровотечах та внаслідок передчасного відшарування плаценти	134
7.2. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC у вагітних з важкою прееклампсією	147
7.3. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC у хворих на гострий панкреатит	157
7.4. Діагностика, профілактика та комплексна корекція порушень гемостазу у хворих на міому матки	171
Висновок	194
Література	197

Список скорочень

АЧЗК	– активований час згортання крові
АЧТЧ	– активований частковий тромбопластиновий час
АТ III	– антитромбін
III АФЕК	– агрегація формених елементів крові
ААФЕК	– антиагрегантна активність формених елементів крові
ВКР	– великий кесарів розтин
ЧЗК	– час згортання крові
ВТЕ	– венозна тромбоемболія
ВТЕУ	– венозне тромбоемболічне ускладнення
ГП	– гемостатичний потенціал
ІКК	– інтенсивність контактної коагуляції
ІКД	– інтенсивність коагуляційного драйву
ІКС	– інформаційна комп'ютерна система
ІПЗ	– інтенсивність полімеризації згустку
ІРЛЗ	– інтенсивність ретракції і лізису згустку
ІТЗ	– інтенсивність тотального знортання крові
ОХС	– ішемічна хвороба серця
КСПА	– коефіцієнт сумарної протизгортальної активності
КТА	– константа тромбінової активності
ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності
МГ	– макроглобуліни
ММ	– молекулярна маса
МНВ	– міжнародне нормалізоване відношення
НМГ	– низькомолекулярний гепарин
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні засоби
НПТЕГ	– низькочастотна п'езотромбоеластографія
7 НФГ	– нефракціонований гепарин
в.о.	– відносні одиниці

ЗФ	– загальний фібриноген
ПДФ	– продукти деградації фібрину / фібриногену
ПЗС	– протизгортальна система
ПЗФ	– поперечно зшитий фібрин
ПТС	– посттромботичний стан
РАСК	– система регуляції агрегатного стану крові
РКМФ	– розчинні комплекси мономерів фібрину
ССК	– суспензійна активність крові
ССФЕК	– суспензійна стабільність формених елементів крові
ТЧ	– тромбіновий час
ТГВ	– тромбоз глибоких вен
ТГВНК	– тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок
ТЖ	– точка желювання
ТЕГ	– тромбоеластографія
ТЕЛА	– тромбоемболія легеневої артерії
ТЕО	– тромботичні/тромбоемболічні ускладнення
ФТС	– фібрин-тромбоцитарна структура (згустку)
ФЕК	– формені елементи крові
ЦОГ-1	– циклооксигеназа
цАМФ	– циклічний аденозинмонофосфат
цГМФ	– циклічний гуанозинмонофосфат
NO	– оксид азоту
PGI ₂	– простациклін
РОСТ	– Point-of-care test

Вступ

Якщо в клінічній практиці узагальнити прямо чи побічно пов'язані з тромбозами фатальні наслідки при найрізноманітніших захворюваннях, то стане очевидним, що тромбози є головною причиною смертності населення Землі. Відкриття наприкінці ХХ століття цілої низки раніше невідомих генетичних дефектів системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК) таких, як: мутація фактора V Лейдена; протромбіну; поліморфізм гена інгібітора плазміногену (PAI-1), FVII, FI, ферментів фолатного циклу (MTHFR, MTR, MTR); тромбоцитарних рецепторів – дозволило значно розширити уявлення про патогенез багатьох захворювань і визначити основні причини первинних (генетично обумовлених) і вторинних (набутих) тромбофілій.

Нові дані про роль ендотелію в забезпеченні функціонування системи РАСК, його вплив на тонус судин, проникність, адгезію формених елементів крові (ФЕК), тромборезистентність судинної стінки і ангіогенез дозволили розглядати ендотеліальну дисфункцію як найважливішу ланку в патогенезі таких поширених захворювань як: атеросклероз, ІХС, гіпертонічна хвороба, рак, цукровий діабет, пре-еклампсія та ін.

Запровадження в клінічну практику нових технологій виявлення: генетичних тромбофілій, маркерів ендотеліальної дисфункції, антифосфоліпідних антитіл – уможливило своєчасну діагностику та профілактику тромбозів і тромбогеморагічних ускладнень.

Зважаючи на викладене вище, виняткового значення набуває протитромботична профілактика і терапія. Однак її ефективність і безпека значною мірою залежать від сучасних уявлень про патогенез розвитку тромбофілії та тромбозів, їх своєчасної діагностики, а також знання фармакології протитромботичних препаратів. Без цього неможливо забезпечити підбір адекватної дози препарату, дискретність його призначення, оцінити ефективність профілактики і лікування, запобігти дуже небезпечних для життя геморагічних або тромботичних ускладнень протитромботичної терапії.

У зв'язку з цим неможливо переоцінити роль методів оцінки функціонального стану системи РАСК від оперативності, інформативності, доступності, надійності яких, в кінцевому підсумку, залежить успіх профілактики й лікування геморагічних, тромботичних і тромбоемболічних ускладнень.

Загальносвітовий діагностичний тренд персоніфікації досліджень у режимі Point-of-care test змушує по-новому поглянути на інструментальні методи дослідження системи гемостазу, їх роль у своєчасній і адекватній оцінці розладів останньої на всіх етапах гемокоагуляції – від ініціації/ампліфікації, пропagaції, латеральної збірки, утворення ПЗФ до ретракції і лізису.

У цьому посібнику ми спробували продемонструвати можливості одного з нових «глобальних» інструментальних методів дослідження системи РАСК – НПТЕГ у діагностиці, медикаментозній корекції виявлених розладів і їх моніторинг на різних етапах лікування хворих.

Запропонований у 1991 році І.І. Тютріним метод НПТЕГ був покладений в основу апаратно-програмного комплексу АРП-01М «Меднорд» для дослідження процесу гемокоагуляції цільної крові (р.с. 29/07050696 / 4334-02; Р.У. НФСР 2010/09767), пат. № 98251; № 107929; № 106518; № 2413953; № 86317; № 2282855; № 40110; №2184967.

1

НПТЕГ. Алгоритми діагностики і корекції гемостазіологічних розладів

1.1. Принцип роботи НПТЕГ

Апаратно-програмний комплекс АРП-01М «Меднорд» призначений для дослідження процесу гемокоагуляції цільної крові, оцінки змін в'язкопружних властивостей згустку в ході полімеризації фібрину й утворення поперечних міжмолекулярних зв'язків, його ретракції та подальшого лізису (Тютрін І.І., Удут В.В., Шпісман М.Н., 2013).

Принцип дії апарату ґрунтується на реєстрації зміни опору досліджуваного середовища резонансним коливанням «голки-резонатора», закріпленої на п'єзоелектричному елементі й опущеною в кювет з кров'ю пацієнта (досліджуваної рідиною). Частота коливань голки в повітрі та в рідині підтримується рівними автоматично. Корисним сигналом є різниця амплітуд коливань голки в повітрі і в рідині. Управління електромеханічним трактом здійснює вимірювальна схема апарату, а всі обчислення, виведення графіків і параметрів досліджень, а також управління роботою комплексу виконує ПК, який використовує спеціалізовану комп'ютерну програму «ІКС гемо-3».

На рис. 1 наведено принципову схему АРП-01М «Меднорд» (низькочастотного п'єзотромбоеластографа, НПТЕГ).

Головним вимірювальним елементом комплексу є прецизійний п'єзоелектричний датчик (ПЕД), що становить собою п'єзоелектричний перетворювач, який, з одного боку, перетворює вхідну напругу низькочастотного гармонійного сигналу на механічні коливання, які передаються на пробне тіло (голка – резонатор оригінальної конструкції), а з іншого – перетворює механічні коливання

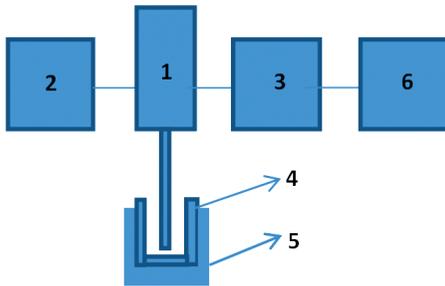


Рис. 1. Структурно-вимірвальна схема апарату:

- 1 – п'єзоелектричний датчик;
- 2 – генератор імпульсів;
- 3 – в операційний підсилювач;
- 4 – вимірвальна кювету;
- 5 – термостат;
- 6 – інформаційно-комп'ютерна система «ІКС гемо-3»

на напругу вихідного сигналу. Останній через вихідний операційний підсилювач (3, див. рис. 1) надходить в ПК (6), де піддається автоматичній обробці з використанням інформаційно-комп'ютерної системи «ІКС гемо-3».

1.2. Характерні ознаки НПТЕГ

Перш ніж перейти до розгляду методики дослідження, вважаємо за доцільне обговорити низку постулатів, притаманих оцінці функціонального стану системи РАСК в пробі цільної крові з використанням НПТЕГ.

При проведенні дослідження в режимі Р-о-С-тест лікар здійснює скринінгову, інтегративну оцінку функціонального стану системи РАСК на всіх етапах процесу гемокоагуляції, що вимагає від нього знання сучасних уявлень про фізіологію процесу згортання крові і фармакодинаміки препаратів, які використовуються для корекції виявлених розладів.

- Виконання НПТЕГ в пробі цільної крові істотно відрізняється від усіх методів дослідження гемостазу з використанням цитрату Na, тому що оцінює в конкретний момент часу, у конкретній пробі гемостатичний потенціал. (ГП) – *інтеграційна складова процесу гемокоагуляції, яка забезпечує необхідну плинність крові і зупиняє її екстравазацію при порушенні проникності й пошкодженні судинної стінки.*
- Оцінка стану системи РАСК здійснюється шляхом порівняння алісват зразків цільної крові при моделюванні вірховської тріади

тромбоутворення в досліджуваній пробі: пошкодження судинної стінки, зміна коагуляційних властивостей крові, уповільнення (стаз) току крові.

1.3. Методика дослідження

Процес включення приладу, калібрування, внесення необхідної інформації про пацієнта докладно описані в пораднику користувача (Порадник з експлуатації, Меднорд-Техніка, 2016).

З метою стандартизації преаналітичного етапу досліджень ми рекомендуємо в усіх випадках забір крові з вени виробляти **трих-компонентним силіконовим шприцом з гумовою манжеткою одного обсягу (1,0 мл) без накладення джгута**. За відповідних навичок короткочасне здавлювання вени вільною рукою пацієнта забезпечує візуалізацію місця проколу й у зв'язку з малим об'ємом крові (1,0 мл) не викликає проблем забору (рис. 2).



Рис. 2. Забір крові з кубітальної вени

Негайно (за весь час досліджень часовий інтервал між забором крові та поміщенням її у вимірювальний кювет не перевищував 10 с), знявши голку, заповнюємо разову кювету (медпластик) до риски (~ 0,45 мл), що знаходиться в термостаті, і починаємо дослідження.

1.4. Параметри НПТЕГ

В основу аналізу НПТЕГ покладено зміни відносних значень в'язкопружних властивостей крові (A_i), що відбуваються під час коагуляції: за період – «пошкодження судинної стінки – досягнення максимальної щільності згустку в процесі його полімеризації і ретракції».

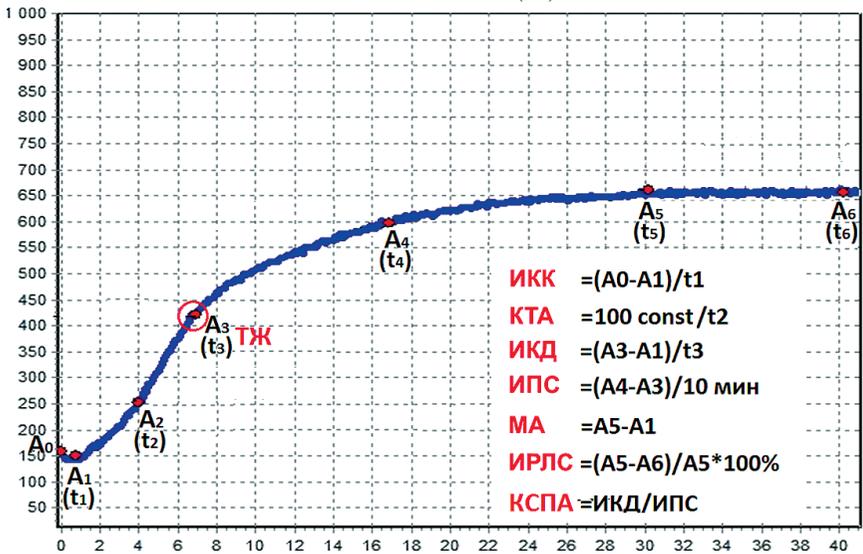


Рис. 3. НПТЕГ цільної крові здорового добровольця:

($A_0 - A_3$) – амплітуда НПТЕГ у в.о. на етапах формування ПЗФ; A_6 – амплітуда на етапі 10-ї хв лізису згустку у в.о.; ($t_1 - t_6$) – часові інтервали етапів фібриногенезу, хв; ТЖ (t_3) – точка желювання у хвилинах; МА – максимальна щільність згустку у в.о.

Динаміка досліджуваного процесу – перехід крові в ході коагуляції від рідкого стану в твердоеластичний – визначається змінами агрегатного стану останньої і реєструється у вигляді інтегрованої кривої лінії (НПТЕГ), кожна точка якої (A_i) визначається станом системи в певний момент часу дослідження (T_i).

На рис. 3 подано графік змін агрегатного стану крові (НПТЕГ) здорового добровольця, на якому по осі ординат оцінюється амплітуда досліджуваного процесу (A_i) у відносних одиницях, а по осі абсцис – час дослідження (T_i) у хвилинах.

Умовні позначання на рис. 3:

A_0 – амплітуди в момент часу t_0 ;

t_1 – період реакції (час у хвилинах від початку дослідження до досягнення мінімальної амплітуди НПТЕГ – початкове значення A_1);

A_1 – max зниження амплітуди за час t_1 (період реакції);

- t_2 – час досягнення амплітуди A_2 НПТЕГ в хв;
 A_2 – збільшення амплітуди НПТЕГ на 100 в.о.;
 t_3 – час згортання крові (**точка желювання**) у хв, визначається автоматично при зміні tg (тангенса) кута нахилу кривої на 60%;
 A_3 – величина амплітуди НПТЕГ у точці желювання, в.о.;
 A_4 – значення амплітуди НПТЕГ через 10 хв після досягнення точки, в.о.;
 A_5 – максимальна амплітуда НПТЕГ, яка зареєстрована протягом 10 хв;
 t_5 – час досягнення максимальної амплітуди НПТЕГ (A_5) (час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку);
 A_6 – значення амплітуди НПТЕГ через 10 хв після досягнення максимальної, в.о.

Комп'ютерна програма «ІКС гемо-3» апаратно-програмного комплексу АРП-01М «Меднорд» автоматично виконує розрахунок аналізованих параметрів:

ІКК – інтенсивність контактної коагуляції, визначається як частка від ділення різниці амплітуд ($A_0 - A_1$) на період реакції t_1 .

Референтні величини умовно здорових обстежуваних ($n = 82$):

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

Даний показник відображає переважно агрегаційну активність тромбоцитів та інших формених елементів крові, I і II фази коагуляції (етап попередньо зароджуваного згустку). На рис. 4–5, схематично наведено каскад активації зимогенів і ко-факторів, що ініціюється судинно-тромбоцитарною ланкою, контактною активацією XII ф., утворенням зовнішньої (VII) і внутрішньої (VIII) теназ, протромбінази і ключового ферменту коагуляції – тромбіну.

ІКД – інтенсивність коагуляційного драйву, визначається як частка від ділення різниці амплітуд ($A_3 - A_1$) на час згортання крові.

Референтні величини умовно здорових обстежуваних:

ІКД [SQ; UQ] = 38 [28; 46] в.о. $t_3 = 7,4 [5,9; 9,0]$.

Наведений показник характеризує переважно протеолітичний етап III фази згортання крові (рис. 2). Разом з тим відрізок кривої НПТЕГ поблизу точки желювання (зміна tg кута кривої на $\sim 60\%$)

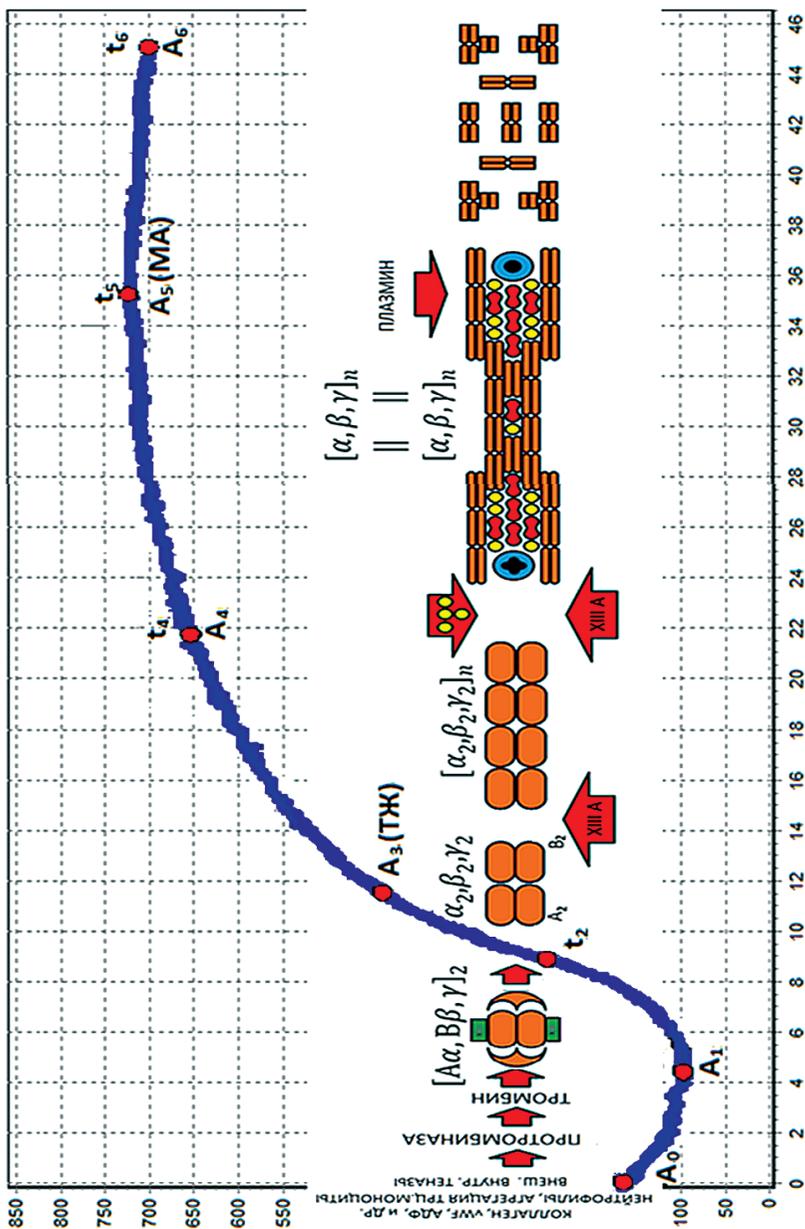


Рис. 5. Схема етапів формування ГП, апроксимована на НПТЕГ цільної крові

Референтні величини умовно здорових обстежуваних:

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

Використання при аналізі НПТЕГ даного показника обумовлене необхідністю наявності універсального критерію оцінки інтенсивності протеолітичного етапу фібриноутворення (рис. 4–5).

ІПЗ (інтенсивність полімеризації згустку) – визначається як частка від ділення різниці амплітуд НПТЕГ ($A_4 - A_3$) на постійну часову, дорівнює 10 хв

Референтні величини ІПЗ умовно здорових обстежуваних становлять:

18,5 [15,4; 22,5] $t = \text{const} = 10 \text{ хв.}$

Цей показник оцінює переважно полімеризаційний етап III фази гемокоагуляції (див. рис. 4–5) Унаслідок того що процес зміни в'язкопружних властивостей згустку під час полімеризації фібрину й утворення поперечних міжмолекулярних (ковалентних) зв'язків досить тривалий, а момент переходу в стабілізаційний етап є досить умовним. Для уніфікації аналізу НПТЕГ застосуємо постійний часовий інтервал, що дорівнює 10 хв. від моменту реєстрації точки желювання. Це дозволяє оцінювати й порівнювати початковий етап полімеризації згустку – формування в'язкопружного гелю (пост-гелю).

МА – максимальна амплітуда згустку, що визначається як різниця величин ($A_5 - A_1$) у в.о., показник характеризує максимальну щільність згустку, обумовлену активністю тромбоцитів, та кількісну/якісну характеристику ПЗФ.

Референтні величини умовно здорових обстежуваних $MA = 510 [450 - 650]$ в.о.

t_5 – час досягнення МА – (час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку).

Референтні величини умовно здорових обстежуваних [SQ; UQ] : 30, 7 [23,3; 39] хв.

Показник характеризує завершення процесу утворення фібринового згустку, що зазнав ретракції.

ЛРЗ – інтенсивність лізису й ретракції згустку, визначається у відсотках, на які зменшується величина амплітуди згустку протягом 10 хв після досягнення МА: $(A_5 - A_6) / A_5 \cdot 100\%$.

Референтні величини умовно здорових обстежуваних [SQ; UQ] становить: 0,29 [0,27; 2,3] %.

Оцінка даного показника диктує необхідність урахувувати те, що аналізована літична активність у досліджуваній пробі крові є інтегративною складовою: плазміну, лейкоцитарних протеаз (гранулоцитарної еластази, катепсину G, моноцитарного катепсину D, комплементу), еритроцитарних кіназ, що знаходиться саме в даному обсязі крові (0,5 мл). Тому час аналізу для підвищення точності дослідження можна кратно збільшувати до 20, 30 хв, що передбачено програмою «ІКС гемо-3».

КСПА – коефіцієнт сумарної протизгортальної активності, визначається у в.о. як частка від ділення ІКД/ІПЗ.

Референтні величини умовно здорових обстежуваних: 2,2[1,8; 2,5]

Антикоагулянтна активність крові є ключовою ланкою регуляції процесу згортання й обумовлена функціонуванням кількох груп інгібіторів: ферментів, коферментів, активних комплексів:

- інгібітори серинових протеаз (серпіни);
- неспецифічні інгібітори серинових протеаз (α_2 - M γ);
- інгібітори коферментів (протеїни C, S, тромбомодулін);
- інгібітори активних комплексів (TFPI);
- ПДФ;
- антиагрегантна активність (NO₂; PGI₂; ц-АМФ/цГМФ).

Зазначений показник запропонований у зв'язку з тим, що пікові значення функціонування системи виявляються переважно в I і II фазах згортання, а також на етапі протеолізу III фази до початку процесу активної полімеризації згустку (точка желювання).

Розглянувши основні показники НПТЕГ, ми маємо звернути увагу дослідника на низку факторів:

1. НПТЕГ – єдиний на цей час глобальний тест дослідження системи РАСК, що дозволяє здійснити оцінку всіх етапів фібриногенезу – від ініціації до утворення поперечноштитого фібрину та його можливого лізису в цільній крові.

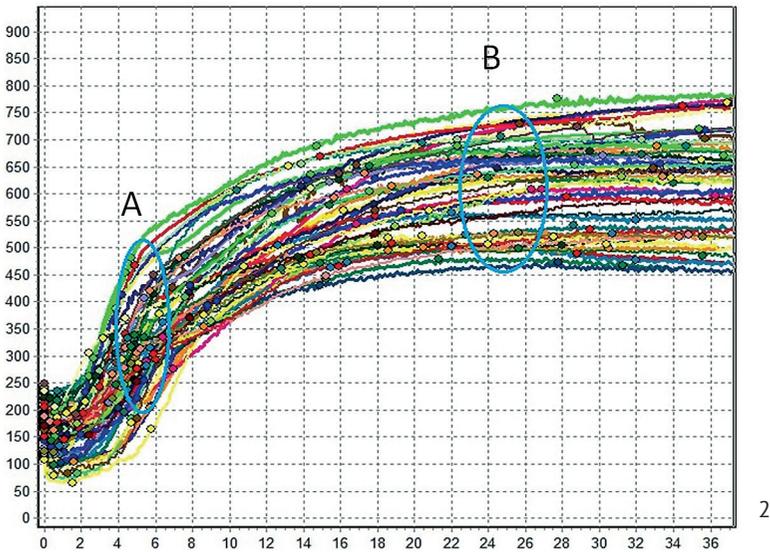
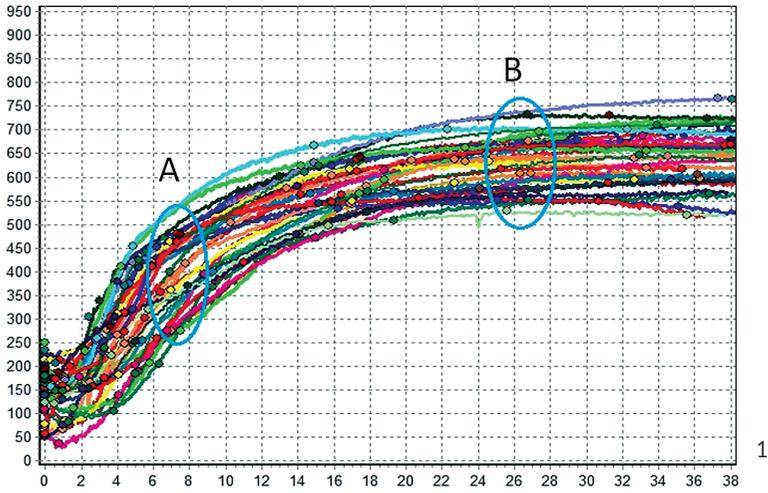


Рис. 6. Референтні НПТЕГ здорових жінок (1); здорових чоловіків (2):
А – точка желирування (t_j), В – час утворення ПЗФ (t_p).

2. НПТЕГ – стандартизований тест з єдиною чутливістю шкали всіх приладів, валідований фірмою-виробником по в'язкості H_2O (const) і гліцерину 95% (const) за температури $t = 370\text{ }^\circ\text{C}$.
3. «Глобальний тест» дослідження функціонального стану системи РАСК, на нашу думку, вимагає дедуктивного методу аналізу отриманих результатів, за відповідним алгоритмом оцінки ГП.

На рис. 6 наведено референтні значення НПТЕГ здорових жінок (А) і чоловіків (В), що свідчать про відсутність значущих гендерних відмінностей. Проте тенденція до хронометричної гіперкоагуляції в жінок очевидна.

1.5. Пропонований алгоритм оцінки гемостатичного потенціалу в пробах цільної крові при використанні методу НПТЕГ

Оцінка реєстрованого ГП системи РАСК заснована на аналізі трьох базових видів НПТЕГ: нормо- (1), гіпо- (2) і гіперкоагуляції (3), наведених на рис. 7.

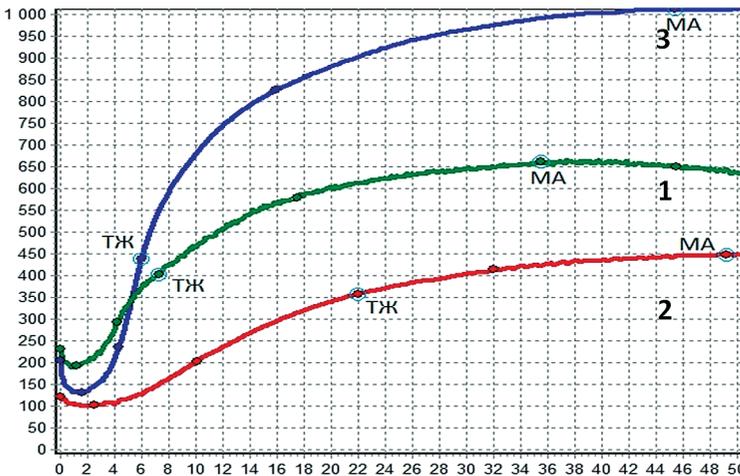


Рис. 7. Діапазон зміщення НПТЕГ при нормо- (1), гіпо- (2) і гіперкоагуляційному (3) станах: А) точка желірування, ТЖ, хв; Б) МА, в.о.

Алгоритм оцінки ГП при гіпо- та гіперкоагуляційному стані системи РАСК ґрунтується на порівнянні НПТЕГ з референтними показниками за нормокоагуляційного стану. Умовні позначення: 1 – МА; 2 – t_5 ; 3 – ТЖ – основні показники, які характеризують основні етапи фібриногенезу.

1.5.1. Оцінка кінцевого етапу фібриногенезу – часу утворення поперечнозшитого фібрину (t_5) і його структури

Максимальна щільність (структура згустку), що оцінюється за даними (МА) і часу її реєстрації (t_5) – показниками, які характеризують фінал процесу гемокоагуляції – утворення ПЗФ, що є результатом функціонування, усіх складових системи РАСК: судинно-тромбоцитарного компонента, активності прокоагулянтних ферментних комплексів, антикоагулянтну активність, клітин периферичної крові, ретракцію згустку.

В алгоритмі оцінки ГП коливання показника МА в бік збільшення, оцінюється як «зсув ТЕГ вгору» – *структурна гіперкоагуляція*, а в бік зниження – «зсув ТЕГ вниз» – *структурна гіпокоагуляція*, по відношенню до показників референтних величин здорових осіб МА = 510 [400–650]. Дрейф показника t_5 в бік збільшення, в алгоритмі оцінки ГП – «хронометрична гіпокоагуляція», а в бік зменшення – «хронометрична гіперкоагуляція». $t_5 = 34$ [27; 38].

Інтенсивність фібриногенезу на етапі формування ПЗФ оцінюється показником ІТЗ (МА/Т5) = 15,6 [14; 18,1] – показником, який характеризує інтегративний стан гемокоагуляції (тренд); > 18 – посилення активності ГП; < 14 – зниження активності ГП.

Отже, на даному етапі аналізу НПТЕГ динаміка показників МА; t_5 ; ІТЗ визначає в алгоритмі оцінки ГП, поняття: *структурна і хронометрична гіпо- (1), нормо- (2) і гіперкоагуляція (3)*.

Гемостатичний потенціал обстежуваного характеризується структурною і хронометричною нормокоагуляцією відповідних референтним величин показників здорових осіб даної вікової групи – сибірської популяції (t_5 – 35 хв; МА – 620 в.о.)» (рис. 3; рис. 7)

1.5.2. Оцінка протеолітичного етапу фібриногенезу – перехід крові з рідкого, в'язко-еластичного стану (золю) в в'язкопружний стан згустку (пост-гель)

Момент даного переходу реєструється як t_3 – **точка желювання** (ВЗК). Даний етап переходу рідкого агрегатного стану (золю) – в пружно-твердий стан (гель) пов'язаний з піком активності тромбіну, як правило, завершенням протеолітичного етапу, початком етапу латеральної збірки фібрину, максимальною активністю протизгортальної системи. Тому в оцінці даного етапу використовується термін «зсув ТЖ вправо» ($> t_3$) – тренд до хронометричної гіпокоагуляції ($> 8,2$ – верхній кuartиль) або «зсув ТЖ вліво» ($< t_3$) – тренд до гіпокоагуляції ($< 5,7$ – нижній кuartиль).

Точка желювання знаходиться в референтних величинах показників здорових осіб даної вікової групи – сибірської популяції ($t_3 = 6,7$)» (рис. 3).

В'язкопружні властивості згустку на даному етапі фібриногенезу оцінюються за величиною A_3 (300 в.о.), а показник ІКД (A_3/t_3) – оцінює загальний тренд ГП на перехідному етапі. Показник ІКД характеризує інтегративну складову зазначених процесів на етапах ініціації/ампліфікації; пропagaції – характеризує інтегративну складову зазначених процесів на етапах ініціації/ампліфікації; пропagaції – формують структуру і щільність згустку (нПЗФ).

ІКД – відповідає структурній і хронометричній нормокоагуляції (ІКД = 38 в.о.) на протеолітичному етапі фібриногенезу.

Важливою ланкою в оцінці коагуляційного тренда ГП є аналіз показника КТА ($A_2 = (100 \text{ const})/(t_2 - t_1)$) – **характеризує інтенсивність фаз пропagaції і ампліфікації фібриногену**. Оскільки КТА реєструється раніше показника ІКД ($t_2 \approx 2-3$) – він дає початкову інформацію про тренд ГП – зсув вправо ($t_2 > 4'$) – хронометрична гіпокоагуляція або зсув вліво ($t_2 < 2'$) – хронометрична гіперкоагуляція. Це дуже важливо при проведенні протитромботичної терапії, тому оцінка ефекту антикоагулянта дозволяє більш коректно оцінювати дозування й дискретність призначення препаратів.

Крім того, показник КТА дуже зручний для оцінки ефекту антикоагулянтної дії різних препаратів у пацієнтів, тому розраховується величина $A_2 - \text{const} = 100$ в.о.

Величина показника КТА знаходиться в нормокоагуляційному тренді фаз ампліфікації і пропagaції (КТА – 32 в.о.).

Полімеризаційний етап фібриногенезу, крім стабілізаційної фази оцінюваної раніше ($MA; t_3$), охоплює процес латеральної збірки фібрину (**ППЗ**), оцінка якого, незважаючи на відносну умовність (часовий інтервал становить 10 хв), дає важливу інформацію про швидкість і структуру формування ПЗФ, які залежать від коагуляційної, протизгортальної та фібринолітичної складової ГП.

В алгоритмі проведення оцінки ГП даного етапу фібриногенезу – процес латеральної збірки фібрину не змінений (b), посилений (c), пригнічений (ППЗ = N, >, <), при порівнянні з таким у здорових осіб сибірської популяції.

Початковий етап гемокоагуляції оцінюється показниками $A_0, A_1, t_1, ВКК$ і характеризує стан суспензійної стабільності крові (Fahgeus, 1928), адгезивно-агрегаційну активність формених елементів крові. На рис. 8 (a, b, c, d) представлені ділянки НПТЕГ – характеризують **початкові етапи** коагуляції з різним ступенем активності: нормальною (А), зниженою (В), посиленою (С).

Аналіз початкового етапу гемокоагуляції заслуговує уваги, тому що НПТЕГ дозволяє оцінювати реологічні властивості цільної крові, пов'язані з суспензійною стабільністю клітин, її в'язкістю обумовлених величиною «дзета-потенціалу» еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, визначеним співвідношенням білкових фракцій плазми (альбумінів з одного боку, глобулінів і фібриногену – з іншого).

Тому ми рекомендуємо проводити аналіз НПТЕГ на ділянці $A_0 - A_2$, масштабуючи криву на весь екран монітора (див. рис. 8). Особливо важливу роль дана процедура відіграє при оцінці дії різних антиагрегантів.

В алгоритмі оцінки ГП на початкових етапах гемокоагуляції величина показника t_1 характеризує стан суспензійної стабільності крові. Дрейф показника в бік скорочення часу $t_1 < 0,6'$ – зниження ССФЕК; збільшення $t_1 > 1,5'$ – підвищення ССФЕК.

Нормальна агрегаційна активність ФЕК – показник ВКК у діапазоні референтних величин здорових осіб 27 [16; 36], в.о.; **посилення**

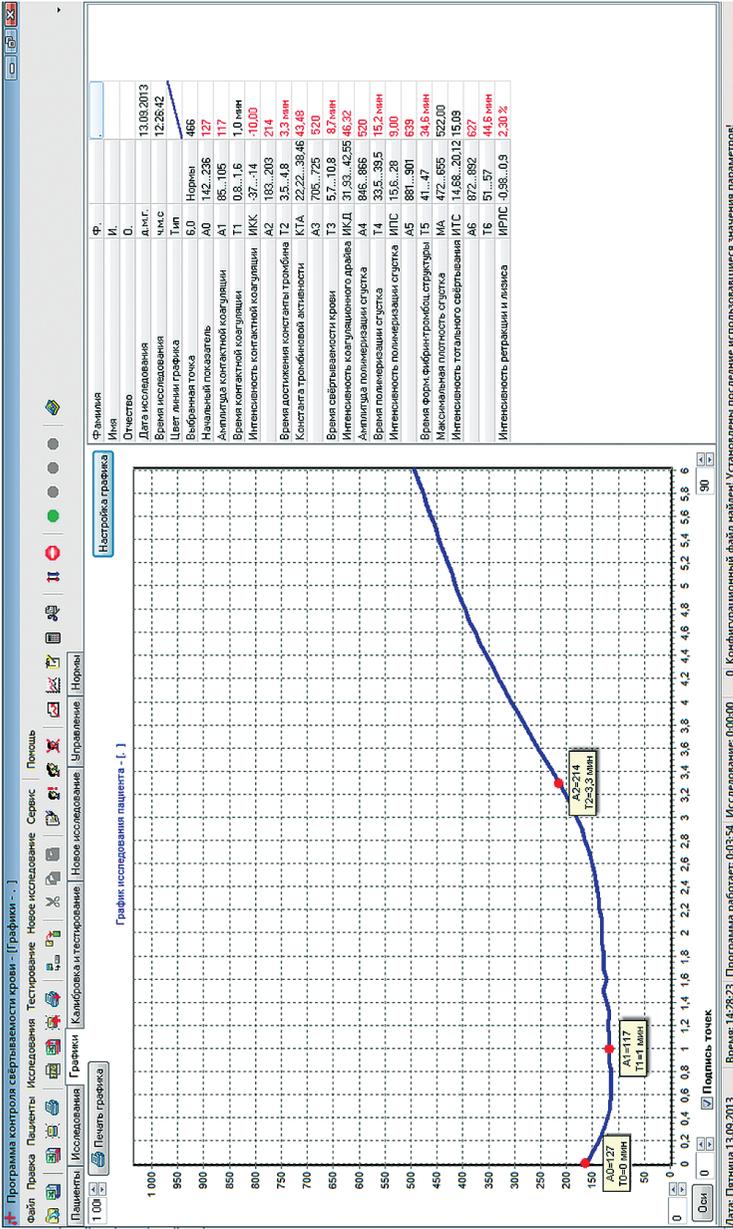


Рис. 8 а. Масштабована НПТЕГ з «нормальною» активністю початкового етапу коагуляції в інтерфейсі програми ІКС «Гемо-3»

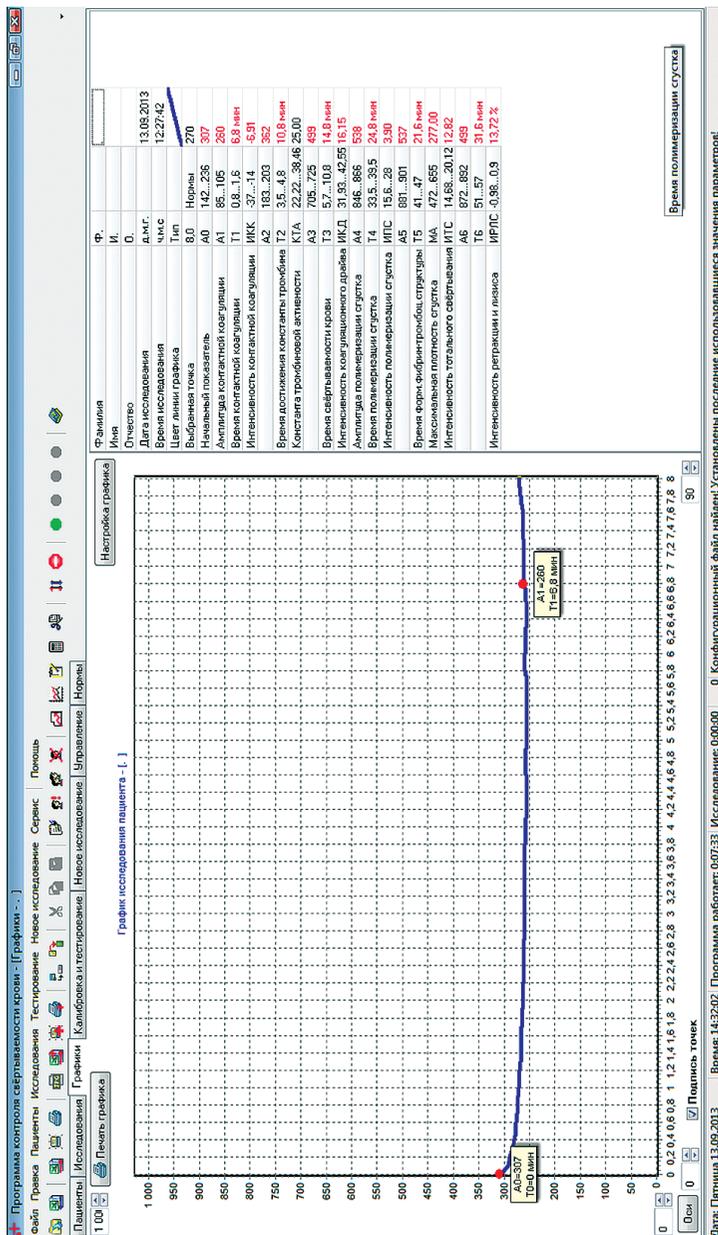
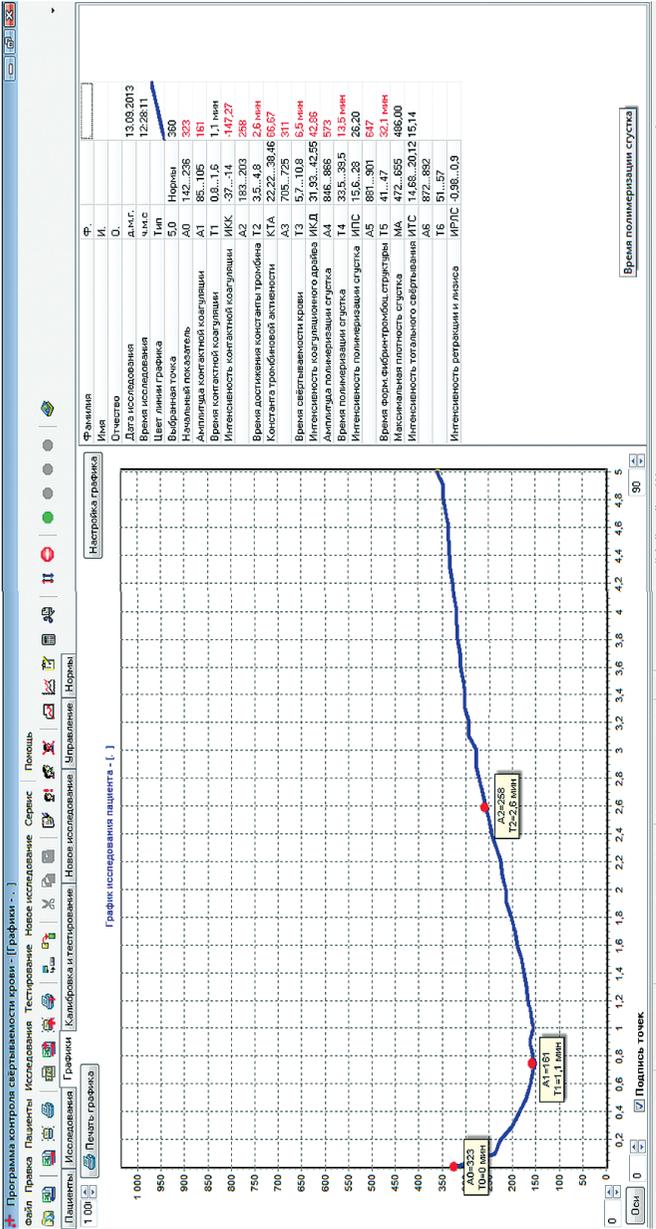


Рис. 8 в. Масштабована НПТЕГ зі «зниженою» активністю початкового етапу коагуляції в інтерфейсі програми ІКС «Гемо-3»



Дата: Пятница 13.09.2013 Время: 14:30:01 Программа работает: 006332 Исследование: 000600 0 Конфигурационный файл найден! Установлены последние использованные значения параметров!

Рис. 8 с. Масштабована НПТЕГ з «посиленою» активністю початкового етапу коагуляції в інтерфейсі програми ІКС «Гемо-3»

агрегаційної активності ФЕЖ – ІКК > 40 в.о.; знижена активність – ІКК < 15 в.о.

Відсутність динаміки НПТЕГ у бік зниження (рис. 8, d). Свідчить про істотну внутрішньосудинну активацію системи гемостазу, у першу чергу фази ініціації – стану для якого достатньо контакту крові з голкою, стінкою шприца, кюветом, голкою – резонатора, для «запуску» процесу гемокоагуляції *ex vivo* з фази ампліфікації/пропагації.

Важливою ланкою в аналізі початкового етапу коагуляції є оцінка показника t_1 , динаміка якого визначає тривалість фази ініціації/ампліфікації, тісно пов'язаних з агрегаційною активністю формених елементів крові. (Більш докладно даний етап аналізу буде викладено в розділі «Антиагреганти»).

При розробці методу НПТЕГ цільної крові автори у першу чергу, керувалися необхідністю персоніфікації досліджень системи гемостазу з урахуванням того, що основна роль тренда Point – of – care test полягає у створенні клініцисту оптимальних умов для своєчасної та правильної оцінки ступеня розладів системи РАСК, у виборі адекватних засобів і методів їх корекції, а також контролю за ефективністю останніх.

Ми вважаємо, що лікар, який читає даний практичний poradnik, вже знайомий з методом НПТЕГ, працюючи на апараті АРП-01 М «Меднорд», вивчив «Порадник з експлуатації» і потребує допомоги при проведенні поглибленого аналізу записаних НПТЕГ при конкретних клінічних ситуаціях, що супроводжуються розладом різних ланок системи РАСК, а також при проведенні терапії дезагрегантами, антикоагулянтами і фібринолітиками.

Автори хочуть звернути увагу читачів на низку, на їхню думку, важливих моментів, які мають урахувати клініцисти і лікарі-лаборанти, розпочинаючи аналіз НПТЕГ:

- оцінка функціонального стану системи РАСК методом НПТЕГ не замінює, а значно поглиблює інформацію про останню, отриману іншими методами дослідження, які збігаються в часі;
- обов'язковою умовою адекватного аналізу НПТЕГ є наявність інформації про: концентрації фібриногену, активність АТ III, кількість тромбоцитів;
- алгоритм оцінки ГП охоплює апроксимування етапів гемокоагуляції на основні показники НПТЕГ цільної крові (див. рис. 6);

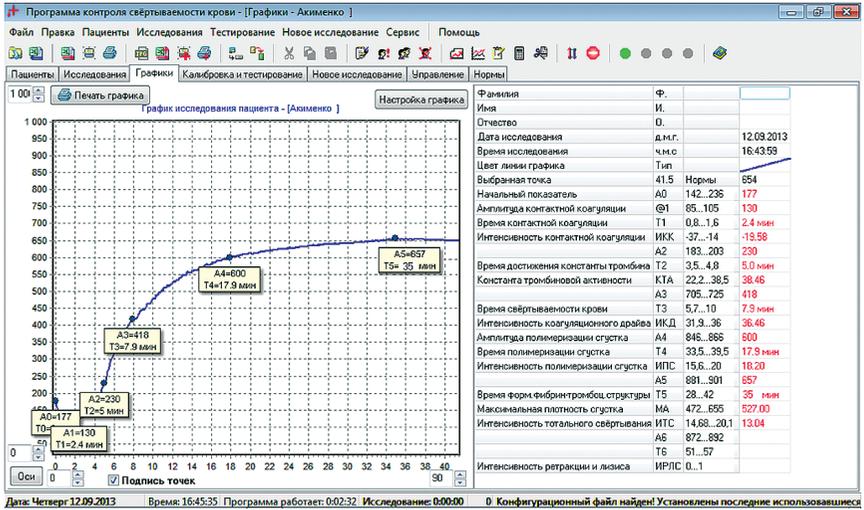


Рис. 9. НПТЕГ здорового добровольца в інтерфейсі програми ІКС «Гемо-3»

- детальний аналіз інформації про прийом дезагрегантів, антикоагулянтів протягом 7 попередніх досліджень діб;
- максимально повна оцінка генетичних, анамнестичних і клінічних передумов виникнення геморагічних або тромботичних розладів системи РАСК;
- висновок про функціональний стан системи РАСК і ГП обстежуваного письмовому вигляді з графіком НПТЕГ надається лікарю з рекомендаціями необхідної корекції виявлених розладів.

Наприкінці даного розділу наведено новий алгоритм аналізу НПТЕГ здорового добровольця, розглянутий нами раніше поетапно.

Висновок

Гемостатичний потенціал обстежуваного характеризується структурною (МА – 527 в.о) і хронометричною (t_5 – 35 хв) нормокоагуляцією відповідних референтним величинам показників здорових осіб даної вікової групи (на етапі сформованого ПЗФ). Реєстровані в діапазоні референтних величин: точка желювання (t_3 – 7,9 хв;

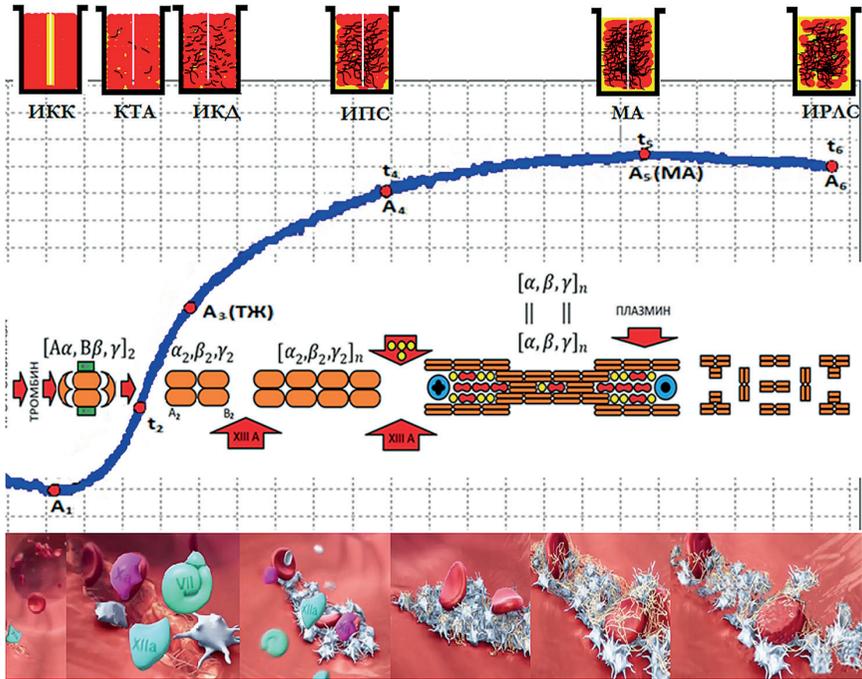


Рис. 10. Синхронізація НПТЕГ з внутрішньосудинним процесом фібринолізу і згортання крові у вимірювальній кюветі (схема)

ІКД – 36,5 в.о.; КТА – 38,6 в.о.) – свідчать про нормокоагуляційний тренд ГП на протеолітичному етапі фібринолізу (як варіант – на етапах ампліфікації і пропagaції). Стан протизгортальної системи (КСПА = 2,01 в.о.) адекватно коагуляційній активності ГП. Процес латеральної збірки фібрину (ІПЗ = 18,2 в.о.) не змінився, відповідає загальному коагуляційному тренду ГП. Суспензійна стабільність крові підвищена ($t_1 - 2,4'$). Агрегаційна активність ФЕК на етапі ініціації не порушена (як варіант – «у межах референтних величин показників здорових осіб даної вікової групи»).

Лікар
Підпис

2

Порівняльний аналіз діагностичної значущості «Глобальних тестів дослідження системи РАСК» (ТЕГ, ТГТ, НПТГ)

Останніми роками в клінічній практиці дедалі більше уваги при дослідженні системи гемостазу надається так званим «глобальним тестам», серед яких «золотим стандартом» практично в усьому світі визнаний метод ТЕГ (Hartert, 1948):

- автоматичний розрахунок аналізованих показників (TEG5000, Rotem, Reo-Rox);
- мала порція досліджуваного зразка ($\approx 0,4$ мл) (цитратна кров, плазма);
- оцінка динаміки процесу фібриногенезу і лізису згустку;
- можливість використання методу в режимі РОСТ;
- декларована можливість оцінки ефективності антиагрегантної і антикоагулянтної терапії;
- можливість роботи з цілісною кров'ю.

Будучи апологетами інструментальних методів дослідження системи РАСК у режимі РОСТ (цільна кров) автори мають у своєму розпорядженні більш ніж 30-річний досвід роботи на вітчизняному ТЕГ (Тромб-2), принцип вимірювання якого не відрізняється від такого, як у сучасних (обидва по суті, ротаційні віскозиметри, що реєструють одні й ті самі показники: R, K, α , MA, ITЗ, СФА (сумарна фібринолітична активність) – показник запропонований авторами і запатентований у 1981 році (авт. св. 1110444).

Усі дослідження здійснювалися синхронно на зразках цільної крові в здорових добровольців (20 осіб) і хворих з преєклампсією (30 осіб).

У двох здорових добровольців дослідження функціонального стану системи РАСК здійснювалися в умовах ішемічної проби з локальною гіпоксією.

Усі дослідження здійснювалися на цільній крові, тому що дослідження на зразках цитратної крові з подальшою рекальцифікацією порушують принцип аналізу *ex vivo* й істотно змінюють активність факторів, які беруть участь у фібриногенезі (Mann зі співавт., 2010). Незважаючи на це, практично всі дослідження гемостазу з використанням ТЕГ здійснюються на «цитратній» крові з використанням активаторів і з рекальцифікацією. Як приклад можна навести основне дослідження професора А.І. Буланова (2013), у якому найбільш повно подано діагностичні можливості ТЕГ (на апараті TEG5000).

Маючи у своєму розпорядженні «глобальний» стандартизований, валідований тест дослідження функціонального стану системи гемостазу – НПТЕГ, ми вирішили дослідити динаміку агрегатного стану «цитратної» крові, взятої у здорового добровольця в стандартний вакутейнер (блакитна кришка), SC2635405 – об'ємом 5,4 мл, що містить 3,8% цитрат Na у співвідношенні 1: 9. Дослідження виконувалися в пробах крові з 20 вакутейнерів, взятих у п'яти здорових добровольців, які є донорами з 10-річним стажем.

На рис. 11, 12 наведено НПТЕГ, які характеризують максимальні (рис. 11) і мінімальні (рис. 12) реєстровані зміни агрегатного стану крові через 30, 60, 90 хв від моменту забору крові у вакутейнер.

Слід наголосити факт відсутності видимих згустків у крові у вакутейнерах, незважаючи на скрупульозне спостереження в процесі дослідження. Проте протягом 60 хв від моменту забору в «цитратній» крові відбувається очевидна активізація процесів фібриногенезу, яка до 60-ї хв призводить до реєстрації «желювання» крові і подальшого лізису, а в одному з 20 досліджень – утворення згустку (дуже пухкого, що руйнується при вилученні з кювету). У табл. 1 наведено оцінку агрегатного стану крові у вакутейнерах з «цитратом» через 30, 60, 90 хв від моменту забору крові.

Аналіз отриманих результатів показує, що навіть в умовах декальцифікації (цитрат 3,8%) агрегатний стан крові зазнає незначних $\approx 10 - 20\%$, але, на наш погляд, вагомі зміни, що супроводжуються споживанням факторів згортання крові (зниження активності яких і виявили Mann К. зі співавт., 2010). Пояснення цьому дає схема фі-

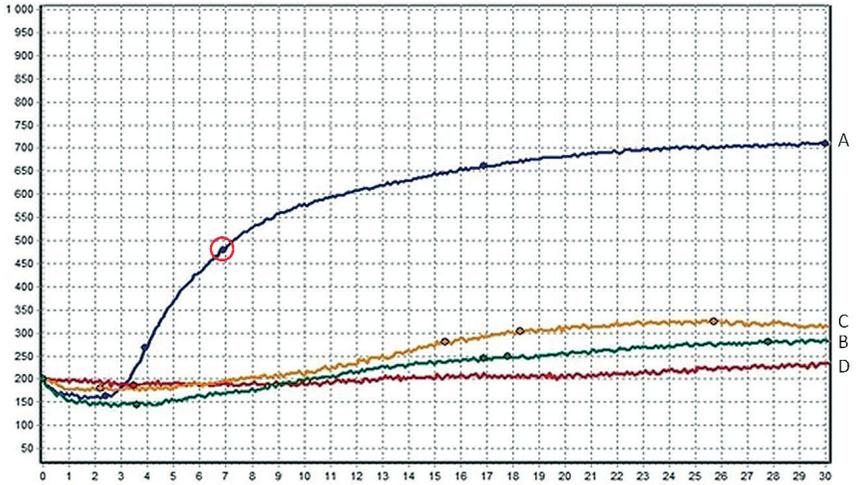


Рис. 11. НПТЕГ цільної (А) і «цитратної» крові здорового добровольця С. через 30 (В), 60 (С) і 90 (D) хв від забору крові

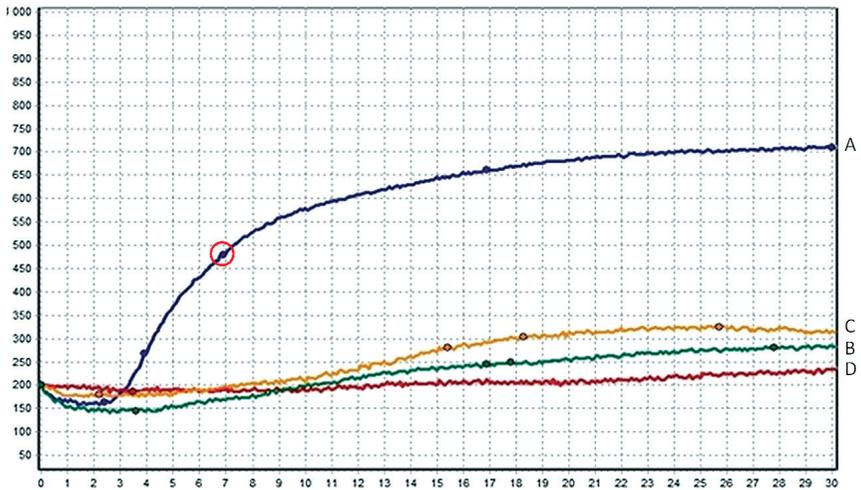


Рис. 12. НПТЕГ цільної (А) і «цитратної» крові здорового добровольця С. через 30 (В), 60 (С) і 90 (D) хвилин від забору крові

бриногенезу (див. с. 10). Контакт з чужорідною поверхнею (твердофазна активація кластера FXII) завжди призводить до ініціації процесу коагуляції (нехай дуже повільної) і фібринолізу (t-PA, u-PA), цей процес йде без участі іонів Ca^{++} , а поява навіть незначної кількості активованого кластера FVIII-IX, призводить, як до слабкої активації кластера FX, V, II, так і FVII (петля Джосс). *Ex vivo* – концентрація факторів фібриногенезу (згортальних, антикоагулянтних, фібринолітичних) – обмежена об'ємом проби (0,45 мл) при проведенні НПТЕГ і об'ємом вакутейнеру (5,7 мл), але тренд очевидний.

Після, на наш погляд, переконливого обґрунтування необхідності роботи з цілісною кров'ю при оцінці функціонального стану системи PASC, дуже важливою є відповідь на запитання, яке постійно звучить, коли йдеться про метод НПТЕГ: «У чому відмінність від класичної ТЕГ (Hartert'a +1948)?»

Представлені дослідження, на нашу думку, дозволяють читачеві самому відповісти на це запитання. На рис. 13 наведено синхронні записи класичної ТЕГ (ТЕГ5000) і НПТЕГ (АРП-01М Меднорд), виконані у здорового добровольця.

Порівняльний аналіз отриманих графіків вказує на те, що перші аналітичні зміни ТЕГ реєструються на 19' – закінчення показника «R» – часу реакції і початок показника «K» – константи тромбіну (7,3'), час досягнення МА – програмою не визначається, але легко обчислюється і становить $\approx 42'$. Із показників, що характеризують структуру згустку, відзначимо МА – 68,6 в.о., і LY30 – 1,6% – активність фібринолізу.

Синхронізація за часом – початок коагуляції і завершення – формування ПЗФ показує, що тривалість процесу 42 хв (ТЕГ) і 40,6 хв (НПТЕГ) – практично збігаються, з огляду на той факт, що 42' ТЕГ отримані розрахунковим шляхом. Різниця в оцінці ФА крові обумовлена тим, що величина 1,6% (ТЕГ) отримана через 30' після реєстрації МА і формула розрахунку (порівняння площ) відрізняється від формули розрахунку ІРЛЗ, оцінюваної НПТЕГ. Зрозуміло, що при збільшенні часу від моменту формування ПЗФ до аналітично реєстрованого лізису точність зростає. Програма ІКС «Гемо-3» дозволяє змінювати час оцінки показника ІРЛЗ з Min 10' до 60'.

Перенесення єдиної реперної крапки ТЕГ – R = 19' на графік НПТЕГ показує, що вона близька за часом t_4 – (визначається як

Таблиця 2. Коефіцієнти кореляції синхронних досліджень ТЕГ і НПТЕГ у пробах цільної крові

	t	R	МА	α	K
t_5	0,804				
t_3		0,555			
МА			0,533		
ІКД				0,320	
t_3					0,207

оскільки відмінність t_4 від ТЖ (t_3) полягає в $\text{const} = 10'$, і не вимагає окремого аналізу.

Якщо пояснення тісного зв'язку t (ТЕГ) і t_5 (НПТЕГ), і помірної (МА) не потрібно, то $KK = 0,6$ (R і t_3), на наш погляд, заслуговує розгляду, особливо у світлі досліджень групи англійських вчених (PA Evans, K. Hawkins, M. Lawrence, RL Williams, MS Barrow, N. Thirumobi, PR Williams), які також провели порівняльний аналіз ТЕГ з різними реометричними методиками, зокрема ФПМС. На рис. 14 подано результати порівняльного аналізу ТЕГ і ФПМС (з роботи Evans, 2008) та НПТЕГ здорового добровольця.

З наведених на рис. 14 результатів точка желювання, що реєструється методом ФПМС в цільній крові, визначається на $240''$, а R ТЕГ на $600''$. Ці результати входять у діапазон референтних величин t_3 і R, отриманих у наших дослідженнях.

Наявність значного зв'язку ТЖ (t_3 НПТЕГ) і часу реакції R ТЕГ спонукали нас на дослідження діагностичної цінності показника R – часу реакції. На рис. 15 подано графіки ТЕГ і НПТЕГ записані синхронно до і після проведення ішемічної проби (Тютрін зі співавт., 1981, А.С. № 1110444, 1981). Впливу останньої на функціональний стан системи РАСК з моменту її появи як дігностичного тесту присвячено величезну кількість робіт, тому не будемо описувати деталі її виконання, а оцінимо динаміку показників ТЕГ і НПТЕГ.

На графіку ТЕГ у відповідь на пробу реєструється збільшення часу формування ПЗФ – T_5 зростає з $48,5'$ до $50,1'$, а МА з 62 до 64 в.о. Визначення показника ІТЗ = $МА/t_3$, із незрозумілих причин відсутнього в алгоритмі розрахунків методу ТЕГ, свідчить про посилення

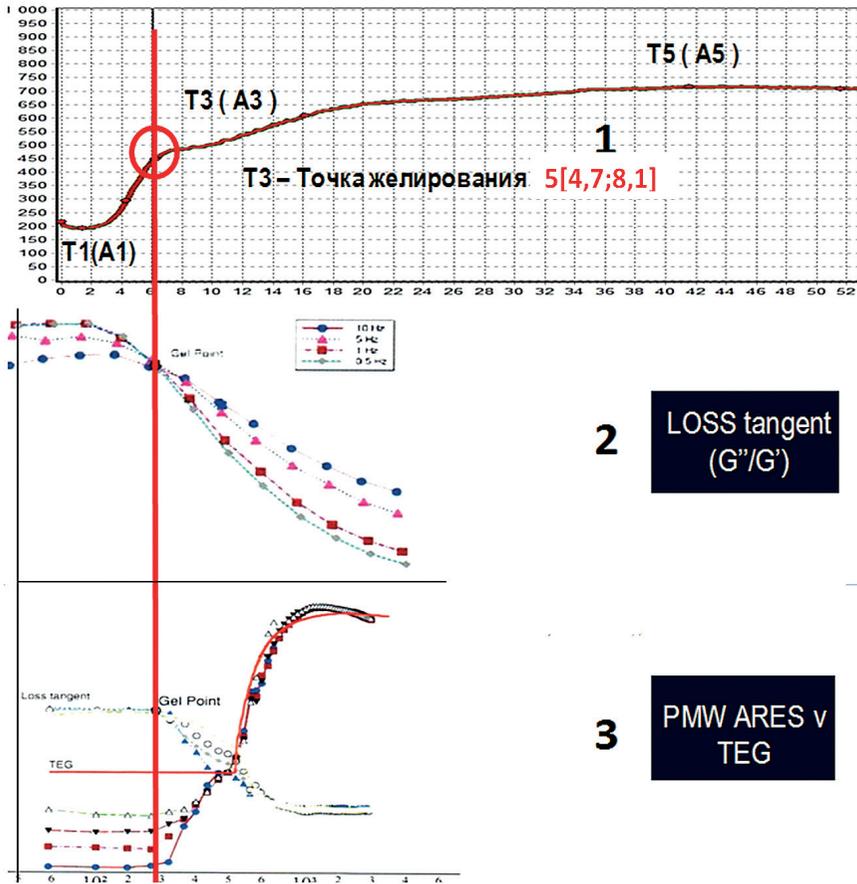


Рис. 14. Порівняльний аналіз результатів дослідження згортання цільної крові методами ТЕГ і ФМС (2, 3) і НПТЕГ (1)

інтенсивності тотального згортання крові з 1,27 до 1,29. При цьому час реакції зростає у відповідь на пробу з 14,7 до 15,2', а константа К знижується з 5,2 до 4,5', при збільшенні α з 36 до 36,9 в.о. Аналіз динаміки показників ТЕГ показує, що у відповідь на ішемічну пробу відбувається уповільнення (варіант зниження активності, пригнічення протеолітичного етапу гемокоагуляції (ініціація/ампліфі-

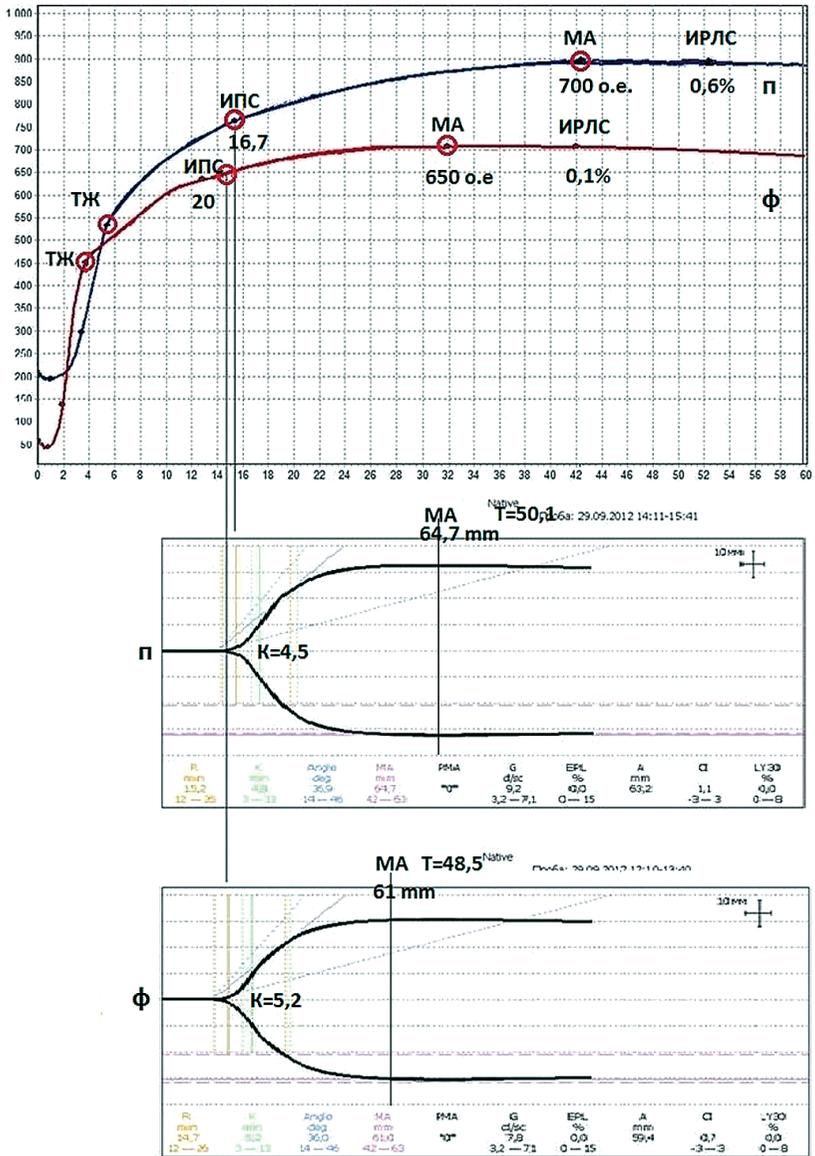


Рис. 15. Порівняльний аналіз ТЕГ і НПТЕГ цільної крові здорового добровольця при проведенні ішемічної проби (Ф – фон; п – проба)

кація, пропагація) => R; активізація (варіант посилення активності процесів) полімеризації і стабілізації ПЗФ (< K; > L α; > MA) на тлі відсутності реакції фібринолітичної системи $\Delta LY = 30$).

Критична оцінка проведеного аналізу показує, що ТЕГ дозволяє зробити діагностично значущу оцінку гемокоагуляційних змін на досить значущий подразник – локальну гіпоксію (модель вірховської триади), які можуть бути сформульовані як: уповільнення (варіант – пригнічення) процесів, попередніх утворенню згустку (динаміка R) і прискорення (варіант активізації) процесів полімеризації фібрину (< K; > L α; > MA; > IT3) на тлі відсутності реакції Ф.С.

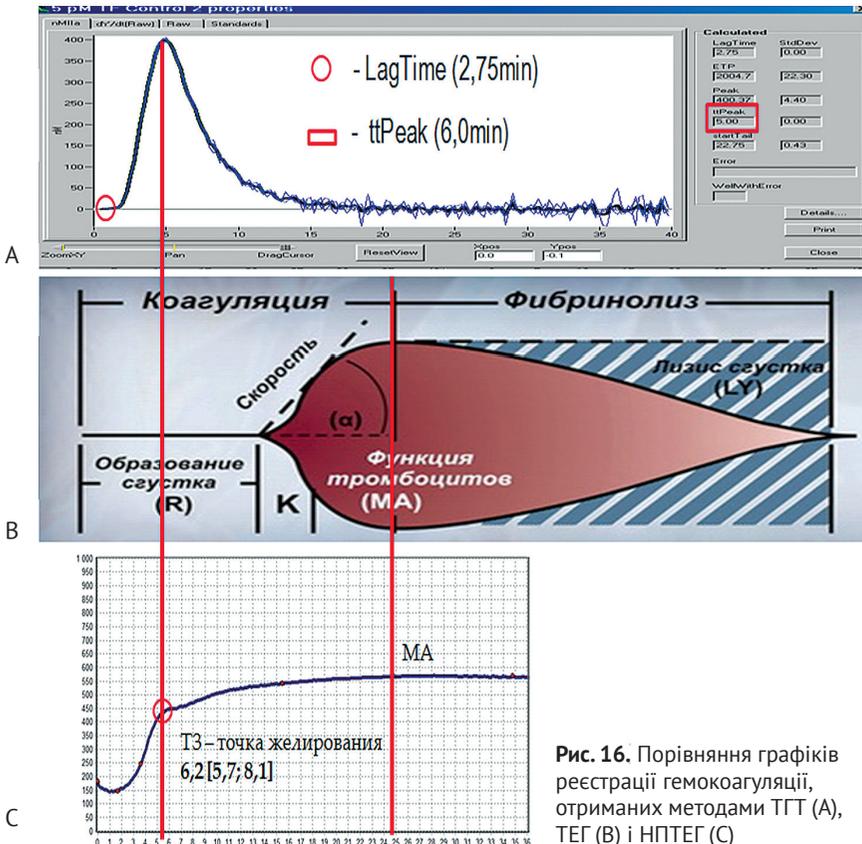
Аналіз динаміки показників НПТЕГ до і після проведення ішемічної проби в алгоритмі, раніше сформульованої оцінці ГП, показує таке.

Після проведення ішемічної проби ГП обстежуваного характеризується зсувом у бік *хронометричної гіпо-*, і *структурної гіперкоагуляції* ($t_3 = +10'$; $\Delta MA = +50$ в.о.). На тлі посилення сумарної літичної активності крові ($\Delta IRL3 = +0,6\%$). Зсуви точки желювання вправо ($\Delta t_3 = +1,5'$) і зниження ІКД на 32 в.о. свідчать про розвиток гіпокоагуляційного тренду на протеолітичному етапі фібриногенезу. Зсув часу реакції t_1 вправо і дворазове зниження ІКК ($\Delta IKK = 10$) демонструє підвищення суспензійної стабільності крові й зниження агрегаційної активності ФЕК. Імовірно, зазначені зміни НПТЕГ, індуковані посиленням ендотеліальної антитромботичної активності (підвищення атромбогенності судинної стінки) і продуктів фібринолізу, які володіють антикоагулянтною активністю, а також реакцією протизгортальної активності, що оцінюється КСПА – знижується у відповідь на пробу з 2,87 до 2,0 в.о. Отже, проведення ішемічної проби дозволяє оцінити реакцію ГП на моделювання *вірховської триади*, яка містить: протитромботичну реакцію ендотелію, зниження агрегаційної активності ФЕК, структурну та хронометричну гіпокоагуляцію на протеолітичному етапі фібриногенезу, етапі латеральної збірки, змінюваних структурною гіперкоагуляцією на етапі стабілізації ПЗФ, очевидно, пов'язаної з активацією тромбоцитів у структурі згустку. Зазначені зміни формуються в результаті адекватної, компенсаторної реакції протизгортальної і літичної активності крові, а також ФЕК.

Заключна частина даного розділу присвячена порівняльному аналізу НПТЕГ з «глобальним» методом дослідження системи РАСК –

Тестом Генерації Тромбіну, який набув значного поширення останніми роками.

Наведені на рис. 16 графіки взяті з відкритих джерел (рекламних проспектів), що демонструють можливості тестів. Мета, яку ми переслідували, полягає в демонстрації хронометричного збігу піку тромбінової активності, реєстрованого методом ТГТ ($ttPeak = 6,0$ хв) і точки желювання методу НПТЕГ ($t_3 = 5,2'$), отриманих різними дослідженнями в різний час у різних місцях. Відмінність у результатах ($\Delta t = 0,8'$), очевидно, пов'язана з субстратами досліджень – ТГТ – цитратна плазма, НПТЕГ – цільна кров.



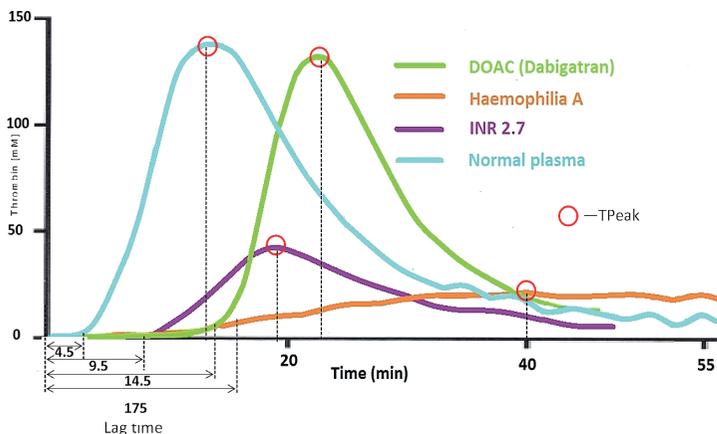


Рис. 17. Калібрована автоматизована тромбограма.

Новітній фізіологічний функціональний тест «глобальної» оцінки системи гемостазу (з презентації А.П. Момота, 2014)

Не менш цікавим виявилось порівняння даного тесту (ТГТ), наведеного в презентації професора Момота (2014) при оцінці гемостатичного статусу методом ТГТ у здорового добровольця, хворого на гемофілію А; хворого, який вживає дабігатран і варфарин (рис. 17). З НПТЕГ, записаними у здорового добровольця, хворого на гемофілію А, пацієнта з хворобою Віллебранда, і здорового добровольця через 8 годин після прийняття 110 мг дабігатрану (рис. 18).

Звернемо увагу читача на загальний тренд динаміки TPeak (ТВТ) і ТЖ (НПТЕГ) – аналогія очевидна. Розбіжність за часом не принципова, тому що ми порівнюємо випадкові дослідження поза межами дозволеного діапазону, у різних субстратах (плазма – цільна кров), а при виключенні з розрахунку *lag-time* при проведенні ТГТ порівнювані точки (TPeak і ТЖ) практично збігаються. Формат практичного порадики не дозволяє викласти весь арсенал досліджень з порівняльного аналізу ТГТ і НПТЕГ. На рис. 19 подано характерні криві ТГТ і НПТЕГ, виконані у здорового добровольця М. 30 років.

Не вдаючись в аналіз наведених на рис. 19 кривих, наведемо один результат, отриманий при порівняльній оцінці ТГТ і НПТЕГ, при

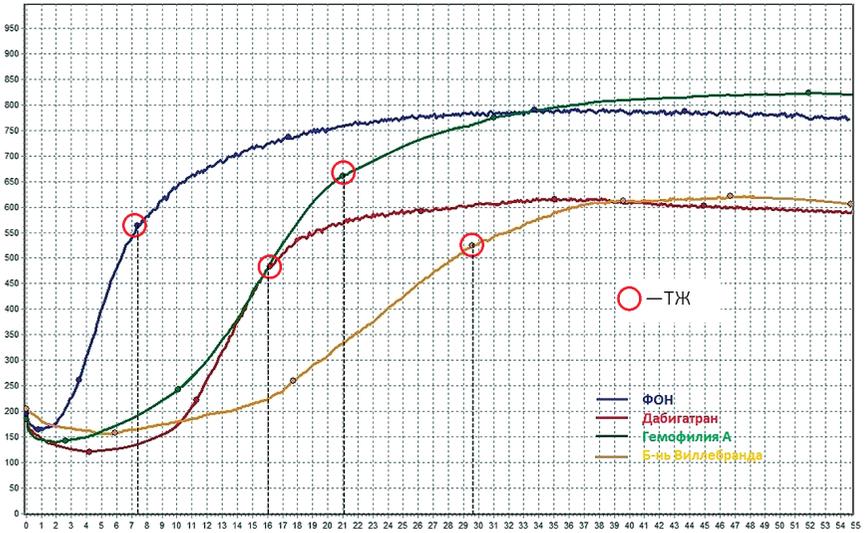


Рис. 18. НПТЕГ, зареєстровані в пробі цільної крові здорового добровольця, хворого на гемофілію А, пацієнта з хворобою Виллебранда і здорового добровольця через 8 годин після прийому 110 мг дабигатрану

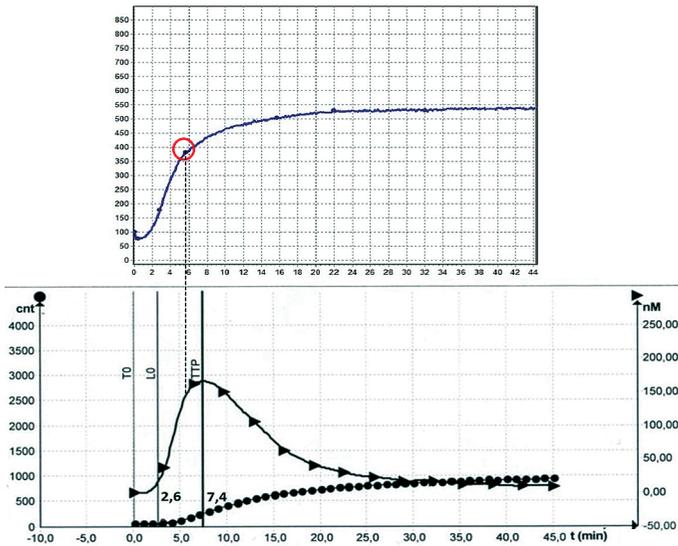


Рис. 19. НПТЕГ (цільна кров) і ТТТ (плазма) здорового добровольця М., 30 років

різних клінічних ситуаціях – коефіцієнт кореляції ТЖ (НПТЕГ) і ТPeak (ТГТ) дорівнює 0,854.

Наприкінці даного розділу можна зробити один, на нашу думку, дуже важливий висновок:

наведені «глобальні» тести оцінки ГП, *з різною повнотою* дають інформацію про процес фібриногенезу в досліджуваному субстраті, *найбільш повну* – у цільній крові, значно меншу в цитратній крові і плазмі.

3

Клінічні рекомендації з діагностики, лікування та профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТЕУ)

Венозні тромбоемболічні ускладнення (ВТЕУ), до яких відносять тромбоз глибоких вен (ТГВ), тромбоз підшкірних вен і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), залишаються найважливішою проблемою клінічної медицини і зачіпають професійну сферу лікарів усіх без винятку спеціальностей. Значення ВТЕУ обумовлене їх надзвичайно високим потенційним впливом для здоров'я і життя пацієнта.

Безпосередня загроза життю хворого пов'язана не з тромботичним ураженням венозного русла, а з ТЕЛА. Протягом місяця після виявлення ТГВ від легеневої емболії помирають 6% пацієнтів. Але навіть позитивний результат гострого періоду не означає вирішення проблеми. У віддаленому періоді після тромбозу глибоких вен формується посттромботична хвороба нижньої кінцівки (ПТБ), що супроводжується глибокою дезорганізацією роботи венозної системи нижніх кінцівок з високою ймовірністю розвитку трофічних виразок. Ще одним можливим ускладненням є хронічна постемболічна легенева гіпертензія, що розвивається в результаті поширеної обструкції легеневого артеріального русла. Важка хронічна постемболічна легенева гіпертензія (ХПЕЛГ) протягом п'яти років призводить до смерті 10–15% хворих, які перенесли масивну ТЕЛА.

Підвищення якості діагностики, лікування й профілактики ВТЕУ дозволяє врятувати життя тисяч людей, забезпечує помітне зниження фінансового тиску на бюджет охорони здоров'я завдяки запобіганню важких інвалідизуючих захворювань. Домогтися перелому ситуації можна тільки за допомогою широкого впровадження високоефективних лікувально-діагностичних програм і стандарти-

зації способів профілактики ВТЕУ. Неодмінною умовою служить жорстке виконання лікарями всіх спеціальностей сучасних рекомендацій, розроблених на основі сукупного світового досвіду.

Разом з тим з однією тезою ми не можемо погодитися:

Лікар клініцист повинен чітко розуміти, що точно передбачити, у кого з пацієнтів відбудеться ВТЕУ, неможливо. Можна обговорювати тільки різну ступінь імовірності цих станів.

Ми впевнені, що це не так. Виявлений стан *тромбонебезпечності* за наявності клінічних ознак *вірховської триади* завжди призводить до синдрому ВТЕ.

Крилатий афоризм Шота Руставелі: «Кожен вважає себе стратегом, бачачи бій з боку» – не зміг нас утримати від обгрунтування нашої сентенції.

Постулат вірховської триади тромбоутворення як основної причини розвитку ВТЕУ має півторавікову історію, і в наш час, трансформувався в *дуже складний комплекс* взаємодії ключових систем гомеостазу, що вимагає адекватної оцінки на етапах формування синдрому ВТЕУ.

На рис. 20 ми спробували схематично подати ВТТ у світлі відомих на сьогодні, які не викликають сумніву, основних учасників фібриногенезу.

Як видно з наведеної адаптованої схеми компонентів ВТТ, існуючий індуктивний метод аналізу функціонального стану системи РАСК *a priori* не зможе визначити всі «галактичні» взаємозв'язки її основних учасників та оцінити їх роль у функціонуванні системи.

Ми впевнені, що вчення про «гемостатичний потенціал» (результуючої системи РАСК) відкриває нові можливості для оцінки ролі

УПОВІЛЬНЕННЯ КРОВОТОКУ	АД, ЦВД, η, Ht, Re, P, МОК, Нь, ОПС	ГЕМОСТАТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ
ПОШКОДЖЕННЯ СУДИННОЇ СТІNKИ	NO, тФ, т-Ра, Тромбомодулін, ВМК, PGI ₂ , TXA ₂ , CO, PAF, COLI-IV, TFCB, АДФ, Анексин-II, PAI-1, vWF, vCAM, ICAM-1, Э-	
ПІДВИЩЕННЯ ЗСІДАННЯ КРОВІ	Fla-FXIIIa, t-Ра, Glu-PIg, TAFI, PS, PC, PN, APC, TFCB, TM, TFPI, u-PA, AnII, vWF, Cl-I, AAT, HclI, FM, α ₂ AP, α ₂ Mg, первинні тромбофілії	

Рис. 20. Вірховська триада тромбоутворення

різних гемокоагуляційних кластерів у формуванні основного результату її функціонування – «адекватного кровообігу ↔ повноцінного згустку».

Спроба оцінки ГП була зроблена в 1980-х роках акад. Гавриловим О.К. з використанням «глобального» тесту ТЕГ (О.К. Гаврилов, 1981). На жаль, «інформаційна недостатність тесту», що дозволяє оцінювати тільки завершальні етапи фібриногенезу – латеральну збірку фібрину, стабілізацію та лізис і побічно судити про ключовий фермент системи РАСК – тромбін зумовили визначення ГП як загальної характеристики системи гемостазу, що становить собою цілу сукупність біологічних структур, які забезпечують рідкий стан крові в умовах діалектичної єдності зовнішнього та внутрішнього середовищ організму з одноразовим збереженням потенційної можливості до коагуляції крові, у разі порушення такої єдності й актуалізації протиріч.

Неможливість оцінки функціонування ключових складових системи диктує автору необхідність для її характеристики дати загальне визначення гемостатичного потенціалу, під яким розуміють: джере-

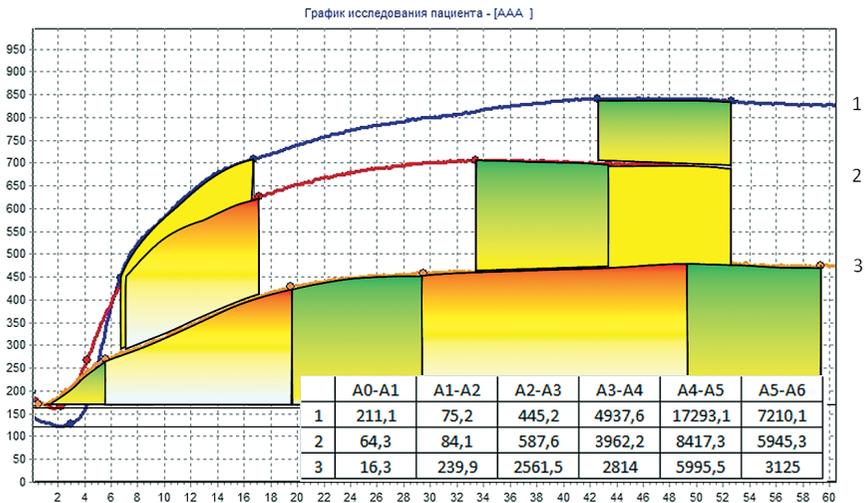


Рис. 21. Можливості кількісної оцінки функціонального стану всіх етапів фібриногенезу при оцінці ГП методом НПТЕГ

ла, можливості, засоби, запаси, які можуть бути приведені в дію, використані для вирішення завдань збереження рідкого стану крові або її коагуляції залежно від потреб організму (Гаврилов, 1981).

Використання дедуктивного підходу до аналізу НПТЕГ дозволяє не тільки оцінювати стан ГП на етапі формування ПЗФ – результуючої системи РАСК, а й визначати інтенсивність процесу гемокоагуляції на етапах: ініціації/ампліфікації, пропagaції, латеральної збірки, стабілізації, лізису – виробляти їх кількісну оцінку (в% S^2).

Увага, яку приділяють визначенню ГП, викликана тим, що до цього часу в гемостазіології внаслідок різних причин відсутній загальноприйнятий алгоритм (стандарт укладення) оцінки функціонального стану системи РАСК. На нашу думку, це, у першу чергу, пов'язано з відсутністю об'єктивного критерію і його оцінки, що характеризує результуючі системи, як на етапі утворення ПЗФ, так і на всіх етапах фібриногенезу – гемостатичного потенціалу. Автори визначають ГП як:

інтеграційну складову процесу гемокоагуляції, яка забезпечує необхідну плинність крові і зупиняє її екстравазацію при порушенні проникності та пошкодженні судинної стінки.

У межах даного визначення ми й будемо досліджувати всі питання.

4

Формування референтних груп здорових добровольців (груп порівняння)

Найважливішою складовою будь-якого дослідження є інтерпретація результату. При цьому ключову роль відіграє встановлення відмінності результатів у конкретного пацієнта від референтного інтервалу, т. зв. «нормальних» обстежуваних.

Щодо ГП необхідно розуміти, що на його стан впливає величезна кількість факторів від часу доби до стану алертності. Проте, що дуже важливо, незалежно від вихідного стану визначальним в оцінці ГП є *забезпечення балансу коагуляційного потенціалу та антизгортальної системи, що забезпечують формування повноцінного ПЗФ і його можливого лізису.*

Будь-який вплив, який супроводжується тромбінемією, викликає активацію протизгортальної і літичної активності крові, а ступінь їх реакції і визначає стан ГП, які ми оцінюємо.

Зазначене не виключає, а, скоріше, робить необхідним створення в кожному лікувальному закладі незалежно від його клінічного профілю різних референтних груп, у т.зв. «нормальних умовах». Як орієнтир можна використовувати показники НПТЕГ закладені в програмі X-Гемо-3 апаратно-програмного комплексу АРП-01М «Меднорд». Слід пам'ятати, що ці результати отримані в умовно здорових добровольців (чоловіків, жінок).

Звернемо увагу читача на НПТЕГ здорового чоловіка і здорової жінки, поданих на рис. 6. Раніше ми вказували на відсутність значущих відмінностей показників НПТЕГ у порівнюваних групах, але це при включенні всіх обстежуваних жінок в одну групу незалежно від гормонального фону на період обстеження. Подальша робота з

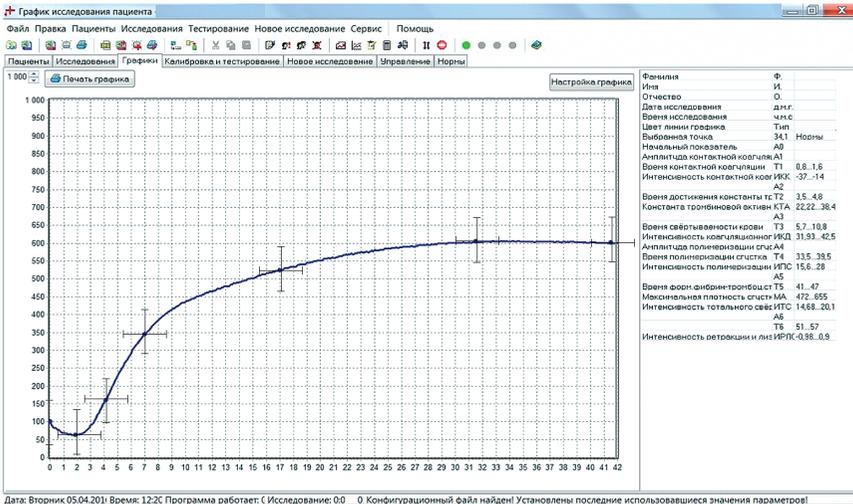


Рис. 22. НПТЕГ здорового добровольця із зазначенням довірливих інтервалів, аналіз показників референтної групи в інтерфейсі програми X-Гемо-3

оцінки ГП у жінок зумовила необхідність сформувати три референтні групи здорових невагітних жінок, стан ГП яких вимагає детальної оцінки, яка в доступній нам літературі відсутня. Наведені нижче результати можуть бути використані читачами у своїх дослідженнях як референтні групи здорових невагітних жінок сибірської популяції.

Як референтну групу порівняння ми використовували показники НПТЕГ, зареєстровані у 20 здорових добровольців чоловічої статі у віці 20–32 років в інтервалі 8–10 годин у стані спокою. На рис. 22 подано НПТЕГ здорового добровольця із зазначеними довірливими інтервалами аналізованих показників референтної групи.

Як бачимо з наведених на рис. 24 НПТЕГ, ГП обстежуваної характеризується хронометричною гіперкоагуляцією на етапі формування ПЗФ і збереженням структурної нормокоагуляції (t_5 – 22'; МА – 481 в.о.). Зсув ТЖ вліво і вгору свідчить про хронометричну й структурну гіперкоагуляцію на протеолітичному етапі фібриногенезу (t_3 – 5.9'; КТА – 42 в.о., ІКД – 55 в.о.). Виявлено значне ослаблення процесу латеральної збірки фібрину (ІПЗ – 13), на тлі посилення процесу стабілізації ПЗФ. Значуще посилення фази ініціації викликано зни-

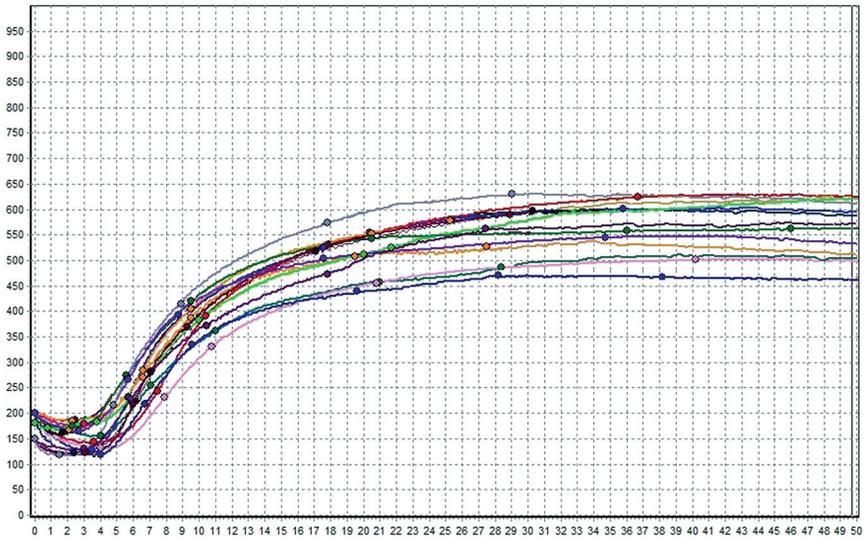


Рис. 23. НПТЕГ в референтній групі здорових добровольців сибірської популяції

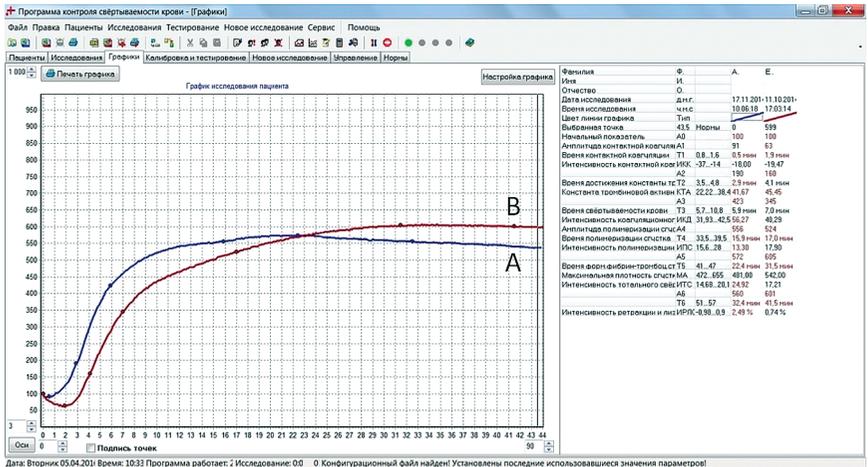


Рис. 24. НПТЕГ обстежуваної Е. 26 років у лютеїнову фазу циклу (А), здорового добровольця (В).

женням суспензійної стабільності ФЕК при збереженні їх агрегаційної активності у верхніх межах діапазону референтних величин здорових осіб ($t_1 - 0,38'$; ВКК – 29). Протизгортальна активність крові посилена адекватно активності коагуляційної ланки (КСПА – 4,3). Стан літичної активності крові відповідає рівню ГП обстежуваної (ІРЛЗ $\approx 2,5\%$).

Оцінка ГП в референтній групі здорових жінок в лютеїнову фазу циклу на «вершині дії прогестерону» засвідчила очевидний тренд у бік хронометричної гіперкоагуляції за збереження структурної нормокоагуляції й адекватної реакції протизгортальної і літичної активності крові (рис. 25).

Наступним етапом оцінки ГП в даній референтній групі був період овуляції (вершина дії *естрадіолу*). На рис. 26 наведено НПТЕГ добровольця Б., 24 роки, порівняно з НПТЕГ, записаною в лютеїнову фазу циклу.

Метою даної ілюстрації, у першу чергу, є демонстрація алгоритму порівняльної оцінки НПТЕГ, який, на нашу думку, є універсальним і може використовуватися при оцінці ГП в будь-яких клінічних ситуаціях.

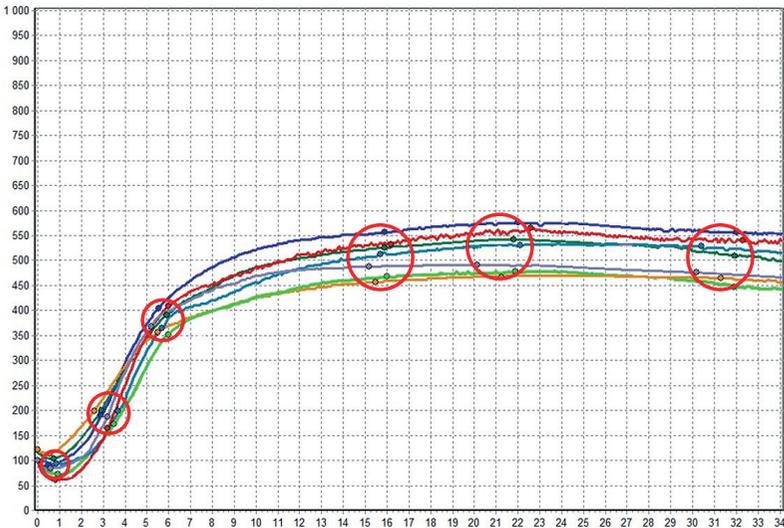


Рис. 25. НПТЕГ зареєстровані в обстежуваних референтної групи в лютеїнову фазу циклу

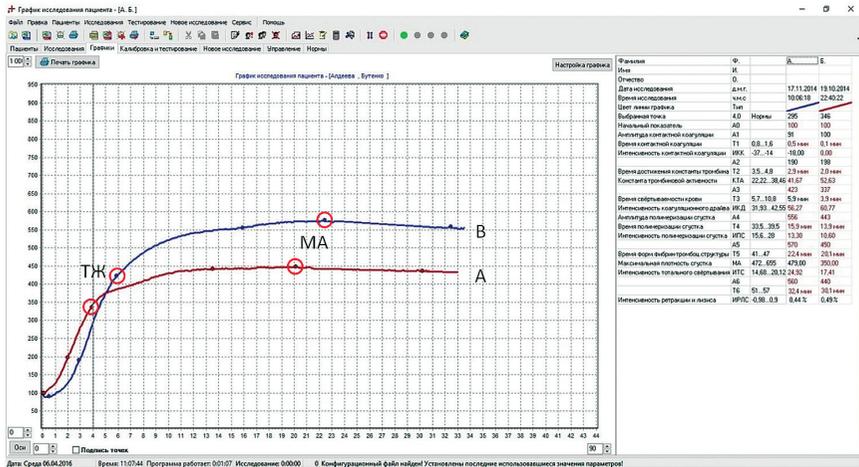


Рис. 26. НПТЕГ обстежуваних у період овуляції (А) і в лютеїнову фазу циклу (В) в інтерфейсі ІКС «Гемо-3».

Алгоритм порівняння

Динаміка ГП характеризується зсувом НПТЕГ «вліво і вниз». Хронометрична гіперкоагуляція на етапі формування ПЗФ супроводжується структурною гіпокоагуляцією, що зберігає ІТЗ на колишньому рівні ($\Delta t_5 = 4'$, $\Delta MA = -87$ в.о., $\Delta ITZ = 0,5$ в.о.). Зсув ТЖ вліво і динаміка показників КТА і ІКД свідчать про тренд до структурної і хронометричної гіперкоагуляції на протеолітичному етапі фібринолізу ($\Delta t_3 = -2'$, $\Delta KTA = 10$ в.о., $\Delta IKD = 4,5$ в.о.). Процес латеральної збірки фібрину незначною мірою знижений ($\Delta IPZ = -3$ в.о.), структурна гіпокоагуляція, імовірно, викликана скороченням етапу формування ПЗФ. Суспензійна стабільність крові значно знижується ($\Delta t_1 = 0,2'$). Агрегація ФЕК підвищена ($\Delta IKK = 30$ в.о.). Гіперкоагуляційний тренд протеолітичного етапу фібриногенезу супроводжується адекватною реакцією ПЗС ($KSPA > \text{до } 5,5$ в.о.). Літична активність крові знижена до 0,3%.

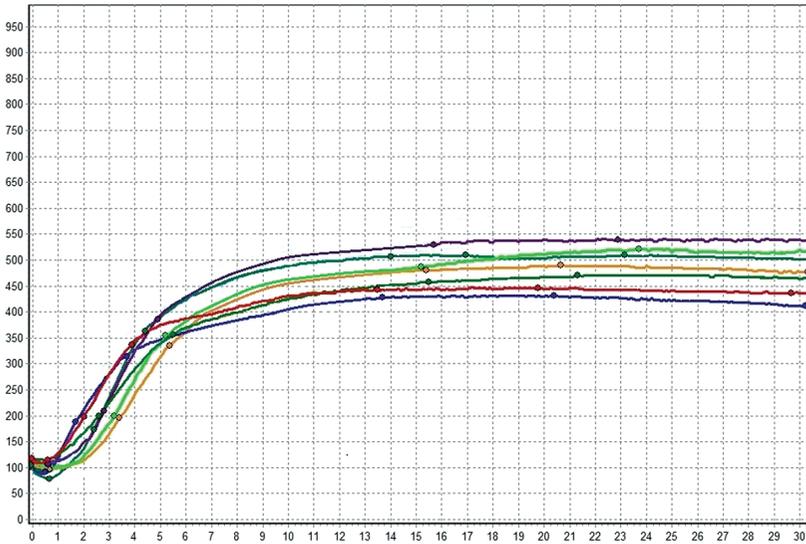


Рис. 27. НПТЕГ референтної групи обстежуваних, зареєстровані у фазу овуляції

На завершальному етапі розгляду алгоритму порівняння НПТЕГ розглянемо динаміку останніх у референтній групі у «фолікулінову» фазу циклу. На рис. 28 наведено НПТЕГ, зареєстровані в уже знайому нам «лютеїнову» фазу циклу і в «фолікулінову» на тлі «mensis».

Розгорнутий алгоритм порівняльної оцінки НПТЕГ в лютеїнову і фолікулінову фази циклу

НПТЕГ на етапі формування ПЗФ характеризується зсувом «вправо і вниз», що свідчить про структурну і хронометричну гіпокоагуляцію ($\Delta t_5 = 1'$, $\Delta MA = -125$ в.о.). Зсув ТЖ та зниження показника ІКД маніфестує гіпокоагуляційний тренд ГП на протеолітичному етапі фібринолізу ($\Delta t_3 = 0,3'$, $\Delta IKD = -13$ в.о.), що зберігається на етапі латеральної збірки і стабілізації фібрину ($\Delta IP3 = -5$ в.о.). Заєєстровано посилення тромбінової активності ($\Delta KTA = 10$ в.о.) на початкових етапах фібриногенезу (ініціація/ампліфікація). Нерідко має місце реакція ГП на тлі вираженого зниження ЗСК і агрегації ФЕК ($\Delta t_1 = 0,1'$, $\Delta IKK = -15$ в.о.). Підви-

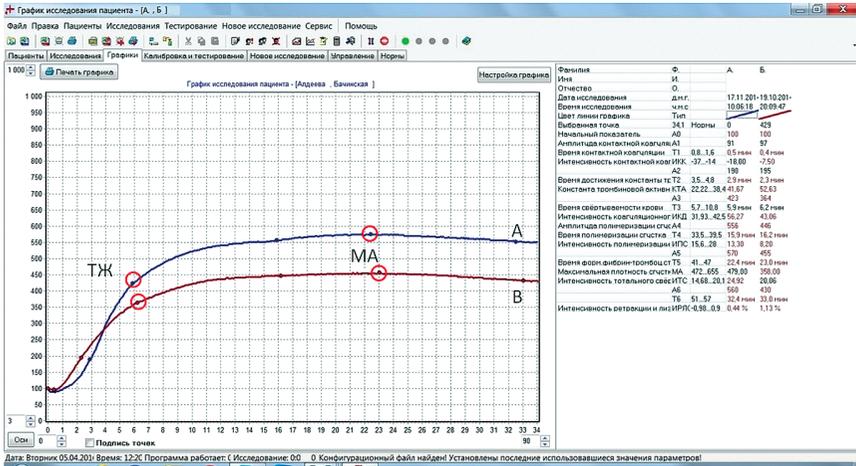


Рис. 28. НПТЕГ в «лютеїнову» (А) і фолікулінову (В) фази циклу, в інтерфейсі ІКС «Гемо-3»

щена активність ПЗС, імовірно, обумовлюється антикоагулянтною дією ПДФ внаслідок значного посилення літчної активності крові (ΔКСПА + 1 в.о., ΔІРЛЗ +1%).

Вважаючи основною метою даного розділу порадника демонстрацію необхідності й можливості формування референтних груп порівняння при дослідженні функціонального стану системи РАСК методом НПТЕГ у жінок в різних клінічних ситуаціях, ми не могли не надати читачеві дані оцінки гормонального фону в обстежуваних референтної групи (показники естрадіолу і прогестерону у фолікулярну, овуляторну і лютеїнову фази циклу, люб'язно надані професором Г.Т. Коїровим).

Таблиця 3. Оцінка гормонального фону

Гормональна активність (n = 34)			
Фази циклу	фолікулярна	овуляторна	лютеїнова
Естрадіол (пмоль/л)	137,6[39,6; 544,6]*	294,6[36,7; 834,6]*	116,4[134; 455]
Прогестерон (пмоль/л)	2,4[0,32; 2,23]*	5,1[0,48; 9,41]*	38,9[10,5; 95,5]

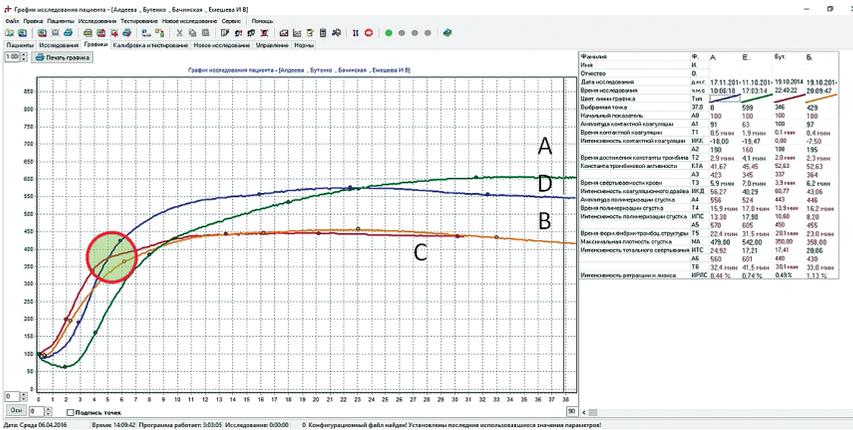


Рис. 29. Порівняльний аналіз НПТЕГ здорового добровольця (А) і жінок у лютеїнову (В), фолікулярну (С) й овуляторну (D) фази циклу

Можливість програми ІКС «Гемо-3» формувати в інтерфейсі різні комбінації НПТЕГ з бази даних робить дуже зручним порівняльний аналіз ГП за різних клінічних станів і в різних референтних групах, що демонструє рис. 29.

Як видно з наведених на рис. 29 НПТЕГ чітко простежуються гендерні відмінності ГП, які відсутні при порівнянні НПТЕГ чоловіків і НПТЕГ жінок, які не стратифіковані по фазах гормонального місячного циклу (див. рис. 5, 6). Чітко простежується істотний тренд хронометричної гіпокоагуляції на етапі формування ПЗФ у чоловіків, що супроводжується структурною гіперкоагуляцією*, хронометричною і структурною гіпокоагуляцією на всіх етапах фібриногенезу, а також більш високий рівень суспензійної стабільності крові й агрегаційної активності ФЕК, на фоні зниженої ПЗ і літичної активності крові.

Яскравим прикладом діагностичної значущості порівняння НПТЕГ обстежуваних з існуючими в різних референтних групах є НПТЕГ, наведені на рис. 30.

* «Структурна гіперкоагуляція» порівняно з НПТЕГ, що аналізуються в даному конкретному випадку.

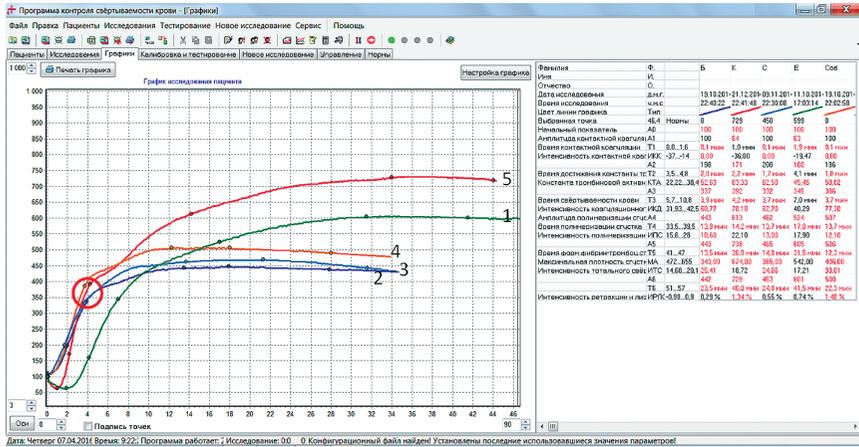


Рис. 30. НПТЕГ, зареєстровані у здорового добровольця (1); у здорової жінки у фазу овуляції (2); у здорових жінок, приймають КОК протягом 2 років (3, 4) і 3 місяців (5), в інтерфейсі програми X-Гемо-3

Як видно, з наведених НПТЕГ, ГП обстежуваних, які приймають КОК протягом 2 років, практично відповідає таким у здорових жінок у фазу овуляції (описані нами раніше). В обстежуваній, яка приймає КОК протягом 3 місяців, реєструється очевидний структурний гіперкоагуляційний зсув НПТЕГ «вліво і вгору», на тлі значного (порівняно зі здоровим добровольцем) посилення агрегаційної активності ФЕК і зниження суспензійної стабільності ($\Delta\text{IKK} = 36$ в.о., $\Delta t_1 = 0,9'$).

На завершення даного розділу хочеться звернути увагу читача на важливість правильного формування референтних груп «порівняння». Максимально повний аналіз даних, від анамнезу, знання фармакодинаміки і фармакокінетики препаратів, що приймаються, разом з нейрогуморальним статусом обстежуваного дозволяє здійснити персоналізовану терапію, виявлених розладів системи РАСК.

Шановні колеги! Перш ніж перейти до основних розділів цього посібника – оцінки впливу різних лікарських препаратів на функціональний стан системи РАСК методом НПТЕГ – на нашу думку слід обговорити питання про існуючі на цей час підходи до корекції різних ланок системи гемостазу та оцінки її ефективності, оскільки

антиагрегантна, антикоагулянтна і тромболітична терапія знаходиться в арсеналі лікування клініцистів різного профілю – від реаніматологів, хірургів, онкологів, кардіологів до акушерів-гінекологів та окулістів.

Відсутність стандартизованих, доступних та інформативних методів і тестів оцінки функціонального стану системи РАСК, методів оцінки ефективності дії використовуваних препаратів призводить до того, що дози й дискретність призначення останніх варіюється в рази, а в більшості випадків дотримуються рекомендацій різних схем лікування або профілактики тромбоеморагічних розладів, що не дозволяє здійснювати персоналізовану терапію, значення якої важко переоцінити.

Спектр існуючих тестів для оцінки клінічного ефекту проведеної протитромботичної терапії величезний. Застосовувані методи мають різну чутливість, специфічність, прогностичну значущість. Деякі методи оцінки функції тромбоцитів позиціонуються як стандартизовані, що забезпечують «режим РОСТ». Проте в кожній клініці існує «свій» набір тестів і методів для оцінки функціонального стану системи гемостазу й контролю за антиагрегантною, антикоагулянтною, тромболітичною терапією від визначення часу кровотечі до оцінки агрегаційної функції тромбоцитів на Multiplate, Chronolog або від ТСК, до TEG5000, Rotem або ІФМ визначення факторів згортання, хромогенних субстратів, ТГТ. Арсенал методів залежить від багатьох факторів, починаючи з фінансових можливостей і закінчуючи кваліфікацією співробітників і розумінням проблеми з боку адміністрацією клініки.

Однак повернемося до основної теми нашого poradnika – діагностичної значущості НПТЕГ при оцінці ГП цільної крові. Для цього ще раз подивимося на рис. 4 і 5, де зображена блок-схема згортання крові й лізису ПЗФ. Основний принцип аналізу ГП очевидний: не існує ізольованої дії антиагрегантів на тромбоцити, антикоагулянтної дії на згортання крові, тромболітичної – на фібриноген, НПЗФ і ПЗФ – дія будь-якого препарату – плейотропно і індивідуально. Тому оцінка антиагрегантної, антикоагулянтної і тромболітичної дії препарату, має оцінюватися за ступенем впливу на всі етапи фібриногенезу від ініціації/ампліфікації, пропagaції, латеральної збірки, стабілізації до лізису ПЗФ.

Позиціонування НПТЕГ як методу «РОСТ» контролю ГП диктує необхідність демонстрації можливості аналізу фармакодинаміки різних препаратів на всі етапи фібриногенезу як при проведенні моно-, так і комбінованої терапії, з метою оцінки в останньому випадку плейотропності препаратів на ефект, при проведенні протитромботичної терапії в різних клінічних ситуаціях.

Антиагреганти, антикоагулянти і «тромболітики» – невід'ємні складові протитромботичної терапії. У цій послідовності і розглянемо можливості НПТЕГ в оцінці впливу препаратів зазначених груп на ГП.

5

Оцінка гемостатичного потенціалу системи РАСК в пробах цільної крові при прийомі антиагрегантів

Антиагрегантна терапія охоплює широкий спектр препаратів з різним механізмом дії і вираженістю антиагрегантного ефекту: аспірин, клопідогрель, пентоксифілін, дипіридамо́л та ін. На рис. 31 наведено схему механізму антиагрегантної дії всього спектру препаратів.

Умовні позначення на рис. 31:

1. Тромбінові рецептори тромбоцитів (≈ 2000 на 1 трц).

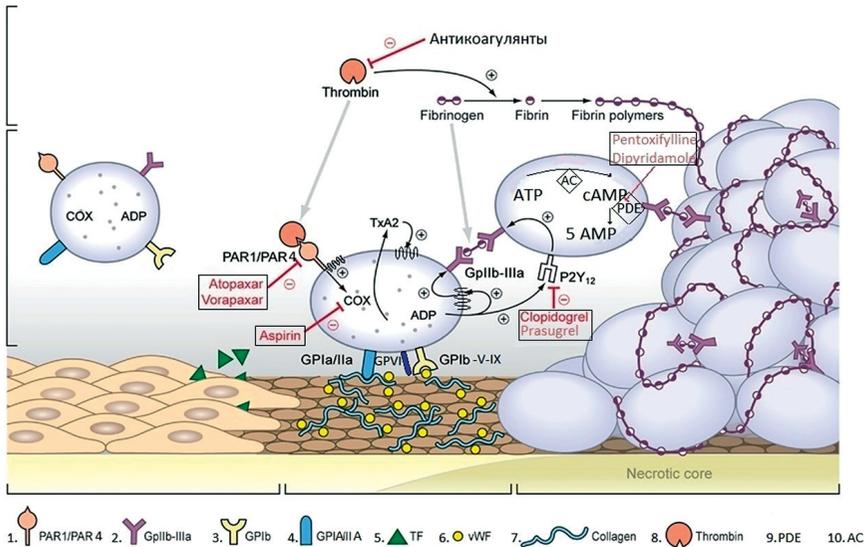


Рис. 31. Схема механізму дії антиагрегантів

2. Рецептори vWF, фібрину, фібриногену (≈ 50000).
3. Рецептори vWF, тромбіну (≈ 50000).
4. Рецептори Va/Іаколлаген (≈ 1000).
5. Тканинний фактор (TF/Всcell).
6. vWF (фактор фон Віллебранда).
7. Коллаген.
8. Тромбін.
9. PDE-фосфодіестераза.
10. АС-аденілатциклаза.

5.1. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при прийомі інгібітора циклооксигенази 1 типу

До цього часу практично в усіх схемах проведення антиагрегантної терапії «золотим стандартом» антиагрегантів є аспірин. Розглянемо вплив різних доз препарату на ГП здорового добровольця. На рис. 32 наведено НПТЕГ здорового добровольця Д., 32 р., до і після прийому 75 мг кардіомагнілу.

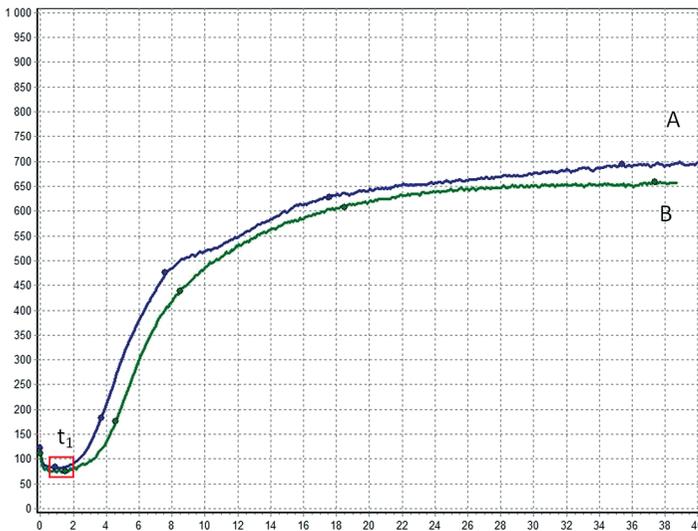


Рис. 32, а. НПТЕГ здорового добровольця до (А) і через 12 годин (В) після прийому 75 мг кардіомагнілу

Як видно з наведених НПТЕГ, значущі зміни реєструються на етапі ініціації фібриногенезу, час реакції (t_1) збільшується з 0,85 до 1,9 хв, ВКК знижується з 29 до 13 в.о. – свідчення підвищення ЗСК і зниження агрегаційної активності ФЕК. Динаміка інших показників, які характеризують весь процес формування згустку (КТА, t_3 , ІКД, ІПЗ, МА) – несуттєва і може бути позначена як тренд ГП до структурної і хронометричної гіпокоагуляції. Разом з тим, якщо використовувати кількісну оцінку зміни ГП, описану раніше (порівняння S2), то видно, що «активність» ГП після прийому 75 мг кардіомагнілу знижується на 5%.

Незважаючи на те що призначений для користувача інтерфейс програми ІКС «Гемо-3» подає в цифровому вигляді всі аналізовані показники ГП, ми рекомендуємо при оцінці антиагрегантної дії різних за механізмом дії препаратів здійснювати масштабування початкового ділянки НПТЕГ.

Це дозволяє візуалізувати ефект і значно полегшує попередню оцінку ефекту препарату, який призначається.

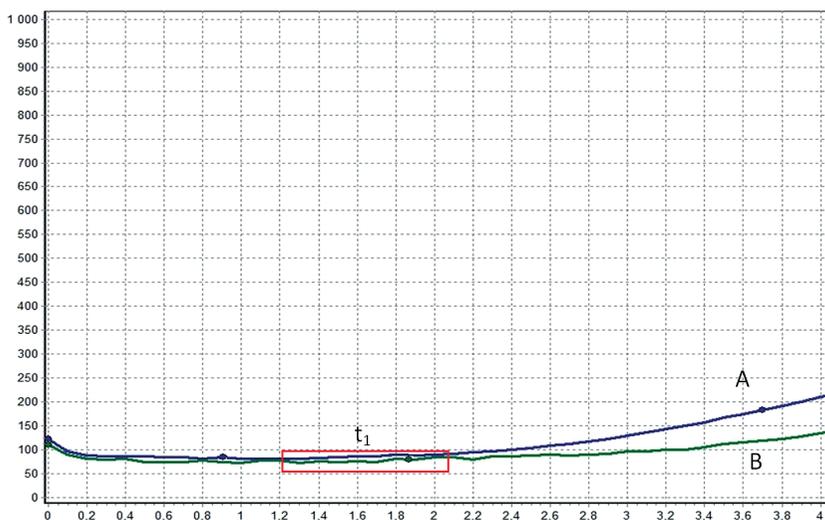


Рис. 32, в. Масштабовані НПТЕГ здорового добровольця до (А) і через 12 (В) годин після прийому 75 мг кардіомагнілу

На рис. 33, а наведено погодинну динаміку змін НПТЕГ після прийому 75 мг кардіомагнілу.

Як видно з наведених на рис. 33 (а, б) графіках, зміни ЗСК і агрегація ФЕК реєструються на НПТЕГ через дві години після прийому препарату, досягаючи максимуму до четвертої години, і зберігаються протягом усього періоду спостереження (24 години). У більшості випадків антиагрегантний ефект кардіомагнілу (одноразовий прийом 75 мг) зберігається близько 4 діб. При цьому стан ГП при прийомі кардіомагнілу може бути охарактеризований як «зсув НПТЕГ вправо», в першу чергу, це стосується реакції тромбінової активності ($< \text{КТА}, < \text{ІКД}, > t_2, > t_3$). У цьому посібнику ми не ставили за мету дослідження впливу кардіомагнілу на ГП обстежуваного, наше завдання – показати можливість оцінки цього впливу, що чітко демонструють аналізовані показники НПТЕГ: t_1 , ВКК.

Наявність можливості оцінки дії кардіомагнілу (75 мг) на стан ГП в пробі цільної крові в режимі РОСТ робить, на нашу думку, дуже важливою демонстрацію можливості оцінки дози препарату на ГП.

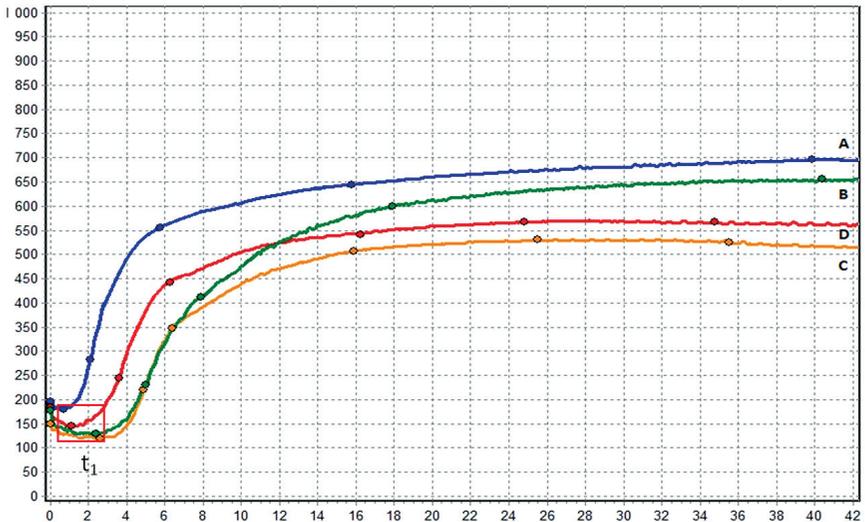


Рис. 33, а. НПТЕГ здорового добровольця до (А) і через 2 (В); 4 (С) і 8 (D) годин після прийому 75 мг кардіомагнілу; в – масштабована НПТЕГ

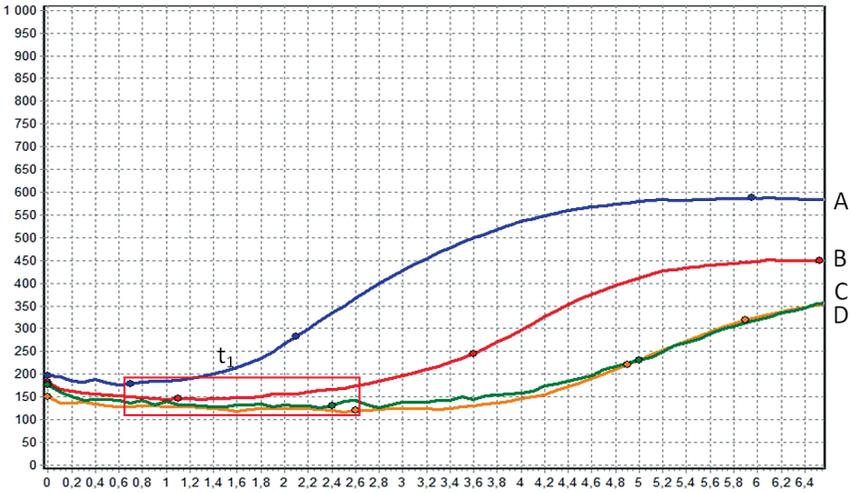


Рис. 33, б. Масштабована НПТЕГ здорового добровольця до (А) і через 2 (В); 4 (С) і 8 (D) годин після прийому 75 мг кардіомагнілу

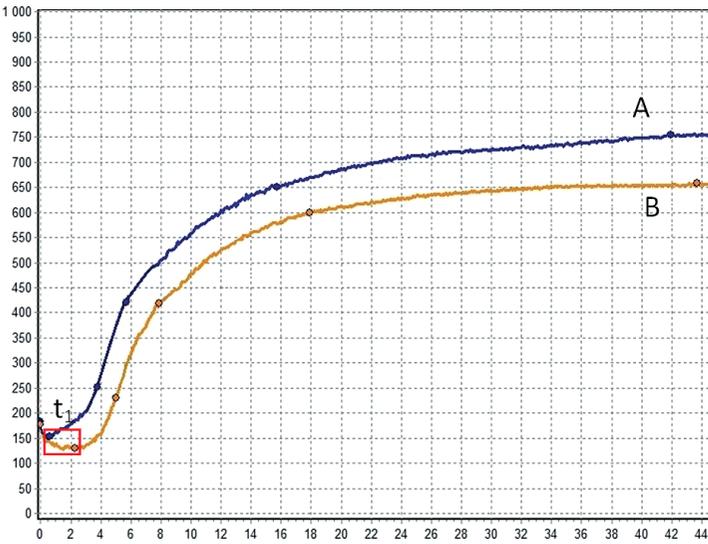


Рис. 34, а. НПТЕГ здорового добровольця до (А) і через 12 (В) годин після прийому 150 мг кардіомагнілу

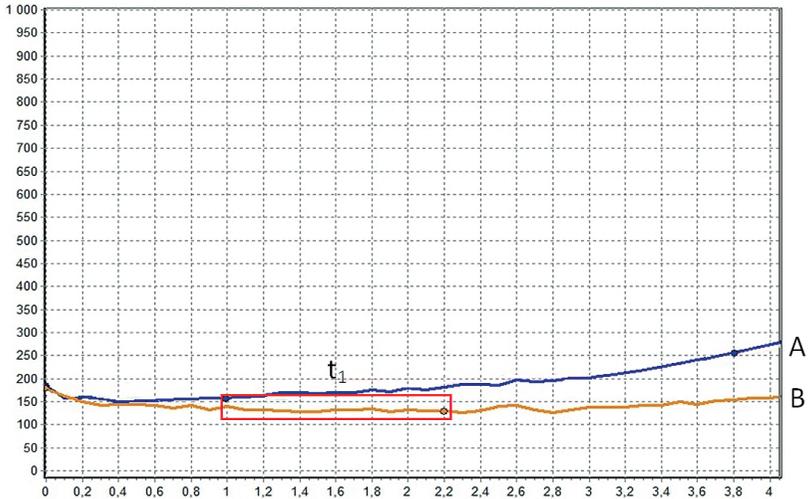


Рис. 34 б. Масштабовані НПТЕГ здорового добровольця до (А) і через 12 (В) годин після прийому 150 мг кардіомагнілу

Крім зазначеної вище дози кардіомагнілу (75 мг), ми оцінимо вплив 150 мг кардіомагнілу на стан ГП здорового добровольця.

Як видно з наведених НПТЕГ, ГП обстежуваного характеризується значною зміною ЗСК і агрегаційної активності ФЕК. Динаміка показників t_1 , ВКК після прийому 150 мг кардіомагнілу практично

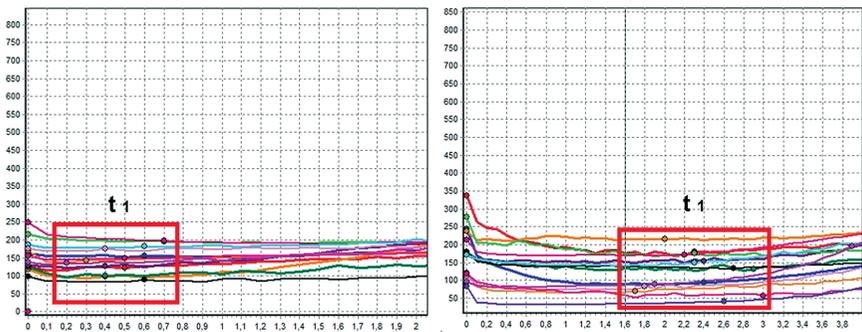


Рис. 35 (а, б). Масштабовані ділянки НПТЕГ, записані у 10 здорових добровольців до (а) і через 12 годин (б) після прийому 75 мг кардіомагнілу

відповідає такій, при дозі препарату 75 мг тренд «хронометричної» гіпокоагуляції більш виражений.

На рис. 35 (а, б) наведено масштабовані ділянки НПТЕГ, записані у 10 здорових добровольців до (а) і через 12 годин (б) після прийому 75 мг кардіомагнілу.

5.2. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PАСК при прийомі селективного інгібітора АДФ-рецепторів тромбоцитів

На цей час, найбільш відомим і активно застосовуваним у сучасній вітчизняній медицині антиагрегантом, після АСК є клопідогрель.

Клопідогрель

Інгібітор агрегації тромбоцитів, антиагрегант. Селективно й незворотно блокує рецептори тромбоцитів P2Y₁₂, перешкоджаючи зв'язуванню АДФ з останніми. Характеризується високою біодоступністю. Час досягнення максимальної концентрації — одна година. Максимальний ефект (60% пригнічення агрегації) засвідчується через 4–7 днів після постійного прийому 50–100 мг/добу. Антиагрегаційний ефект зберігається весь період життя тромбоцитів (7–10 днів).

Перешкоджає активації рецепторів GP ІІb/ІІІа, гальмує АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, пригнічує агрегацію тромбоцитів, викликану іншими агоністами, шляхом блокади підвищення активності тромбоцитів вивільненим АДФ. Не впливає на активність фосфодіестерази.

Гальмування агрегації тромбоцитів відбувається вже в перший день лікування. Статистично значне й залежне від дози гальмування агрегації тромбоцитів засвідчується через дві години після прийому внутрішньо разової дози клопідогрелю. Є проліками, біотрансформується з утворенням активного метаболіту. T_{1/2} становить близько 8 годин (інструкція з прийому препарату).

У реаліях раніше наведеного дизайну оцінки антиагрегантної дії АСК-погодинної динаміки ГП здорового добровольця, що оцінюється методом НПТЕГ при дозі препарату 75 мг і 150 мг, були проведені наведені нижче дослідження з клопідогрелем.

На рис. 36 (а, б) подано НПТЕГ здорового добровольця А., 28 р. до і після прийому 75 мг клопідогрелю.

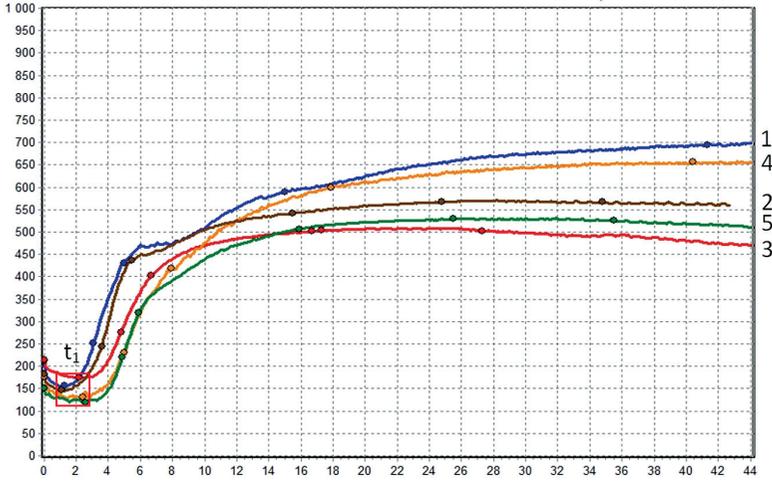


Рис. 36, а. НПТЕГ до (1) і через 2, 4, 8, 12 годин після прийому 75 мг клопідогрелю (2, 3, 4, 5).

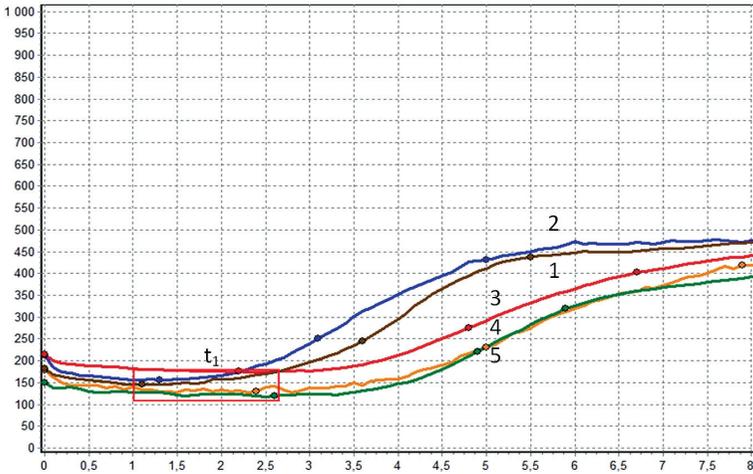


Рис. 36, б. Масштабовані НПТЕГ до (1) і через 2, 4, 8, 12 годин після прийому 75 мг клопідогрелю

Як бачимо з наведених на рис. 37 (а, б) НПТЕГ, вплив клопідогрелю на ГП обстежуваного реєструється вже через дві години після прийому 75 мг препарату, досягаючи максимуму через 8 годин (Т1 зростає з 0,9 хв при фоновому дослідженні до 2,7 хв, а ІКК знижується з 24 до 11 в.о.). При цьому значущих змін показників НПТЕГ на всіх етапах фібриногенезу, крім ініціації, не визначається.

Інша картина фіксується при збільшенні дози препарату до 150 мг. На рис. 37 наведено НПТЕГ до і через 12 годин після прийому 150 мг клопідогрелю здоровим добровольцем Д., 27 р.

Як видно з наведених на рис. 37 НПТЕГ, реакція ГП через 12 годин після прийому 150 мг клопідогрелю характеризується значною структурною і хронометричною гіпокоагуляцією («зсув НПТЕГ вправо і вниз»; $> t_5$ до 44'; $< MA$ до 523 в.о., зниженням інтенсивності тотального згортання від 16 до 12 в.о.) на етапі формування ПЗФ. Зміни ГП реєструються на всіх етапах фібриногенезу. Підвищення ЗСК супроводжується вираженим зниженням АФЕ ($t_1 > з 0,6 до 2,4$ хв; ІКК знижується практично у 2 рази.

Зниження тромбінової активності на протеолітичному етапі ампліфікації/пропагації – КТА від 67 до 38 в.о.; ІКД від 62 до 36 в.о. відповідно – призводить до зсуву ТЖ «вправо» (t_3 зростає з 5 до 8 хв).

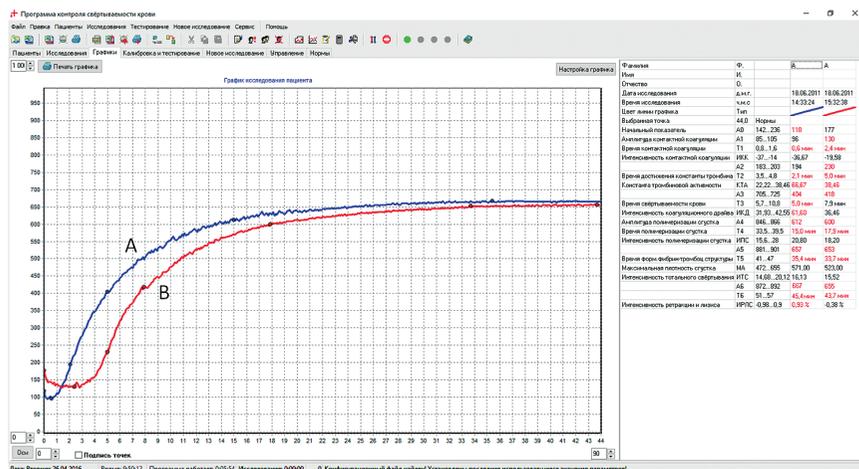


Рис. 37. НПТЕГ здорового добровольця в інтерфейсі програми ІКС «Гемо-3», до (А) і після (В) прийому 150 мг клопідогрелю

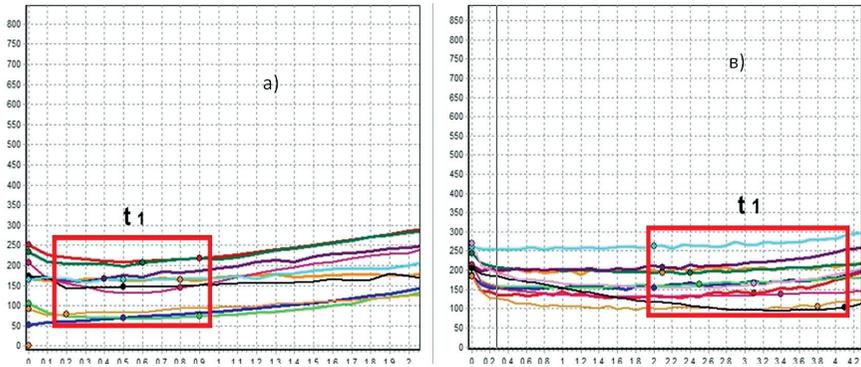


Рис. 38 а, б. Масштабовані ділянки НПТЕГ, записані у 10 здорових добровольців до (а) і через 12 годин (б) після прийому 150 мг клопідогрелю

Помірно знижується активність латеральної збірки фібрину (ІПЗ знижується з 21 до 18 в.о.). Сповільнюється етап стабілізації ПЗФ. Літична активність крові за період дослідження не реєструється. Активність ПЗС адекватна коагуляційному тренду ГП.

Слід зазначити, що на рис. 37 наведено найбільш виражену реакцію ГП на прийом 150 мг клопідогрелю, хоча виявлена динаміка показників НПТЕГ зазначалася в усіх обстежуваних. На рис. 38 подано масштабовані ділянки НПТЕГ здорових добровольців до (а) і через 12 годин (в) після прийому 150 мг клопідогрелю.

Як видно з представлених результатів дослідження антиагрегантного ефекту АСК і клопідогрелю, такі показники НПТЕГ як: t_1 — час реакції і ІКК, дозволяють оцінювати стан ЗСК і АФЕ цільної крові. Більш того НПТЕГ практично в режимі «on-line» реєструє зміни ГП на всіх етапах фібриногенезу після прийому зазначених вище антиагрегантів незалежно від механізму їх дії.

5.3. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при прийомі інгібітора фосфодіестерази

У зв'язку з цим ми вважаємо дуже цікавим і важливим наступний розділ поради, у якому продемонструємо можливість оцінки НПТЕГ антиагрегантного ефекту препаратів з іншим механізмом дії – блокадою фосфодіестерази.

5.3.1. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при прийомі пентоксифіліну

Яскравим прикладом останніх є пентоксифілін.

Пентоксифілін (трентал)

Засіб, який поліпшує мікроциркуляцію, ангіопротектор. Механізм дії обумовлений пригніченням фосфодіестерази і накопиченням цАМФ зі зниженням внутрішньоклітинного Са⁺⁺ в гладких м'язах судин і ФЕК. Гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підвищує еластичність останніх, знижує рівень фібриногену. Надає невелику судинорозширювальну дію, знижує ОПЗС, виявляє помірну позитивну дію, незначною мірою розширює коронарні судини. Швидко й повністю всмоктується, зв'язуючись з мембранами еритроцитів, піддається біотрансформації спочатку в еритроцитах, потім у печінці. Виводиться переважно нирками, незначна частина (4%) через кишечник T_{1/2} з плазми незміненої речовини становить 0,4–0,8 год, метаболітів 1–1,6 год (Інструкція із застосування).

Незважаючи на багаторічне використання пентоксифіліну, у клінічній практиці при різних захворюваннях, на наш погляд, низка моментів вимагає уточнення, у першу чергу дозування препарату, яка в різних схемах лікування коливається від 200 до 600 мг/добу. По-друге, дискретність призначення 1, 2, 3 рази/добу. І, по-третє, вплив пентоксифіліну на етапи фібриногенезу і на ГП цільної крові.

Наведені на рис. 39, 40 НПТЕГ, на нашу думку, відповідають на поставлені питання.

Як видно з наведених НПТЕГ, антиагрегантний ефект пентоксифіліну виявляється після прийому 200 мг і зберігається до 24 години спостереження. Підвищення ЗСК і зниження АФЕ супроводжується

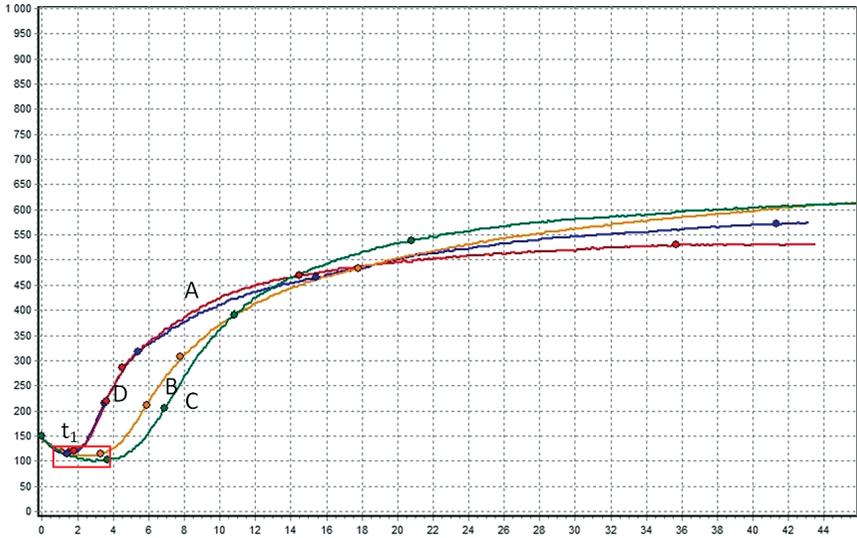


Рис. 39. НПТЕГ до (A) і через 2 (B), 12 (C), 24 (D) годин після прийому 100 мг пентоксифіліну * 2 рази/добу

значущими змінами тромбінової активності на протеолітичному етапі ($> t_1$, $< \text{ВКК}$, $< \text{КТА}$, $< \text{ІКД}$, $> t_3$). При цьому ГП на етапі утворення ПЗФ значимо не змінюється ($\text{ІТЗ} \pm 5\%$). Літична активність крові за період спостереження не реєструється. ПС активність адекватна коагуляційному тренду.

На рис. 40 подано НПТЕГ з найбільш вираженою реакцією ГП на прийом пентоксифіліну в дозі 200 мг з дискретністю 12 годин зареєстрованої в даній групі обстежуваних. Особливістю реакції ГП є виражене посилення суспензійної стабільності крові (збільшення часу реакції t_1 в 1,5–2 рази) за незначного зниження агрегаційної активності ФЕК ($\text{ВКК} < 10\text{--}20\%$), порівняно з АСК і клопідогрелем.

Не менш цікавим і важливим на нашу думку є факт зниження тромбінової активності на протеолітичному етапі ($\text{КТА} < \text{у } 2 \text{ рази}$; $\text{ІКД} < \text{у } 1,5 \text{ рази}$) фібриногенезу. При цьому значна хронометрична гіпокоагуляція реєструється на всіх етапах фібриногенезу, що супроводжується зниженням інтенсивності тотального згортання

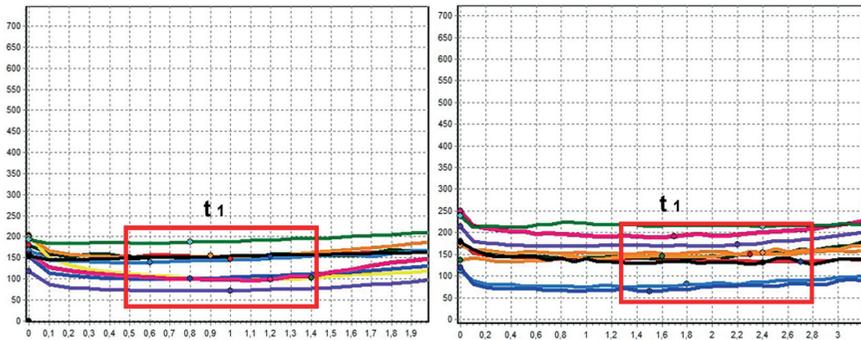


Рис. 41, а, б. Масштабовані ділянки НПТЕГ, записані у 10 здорових добровольців до (а) і через 24 години (б) після прийому 200 мг пентоксифіліну

(ІТЗ < від 25 до 20 в.о.). Вважаємо, що більш детальний аналіз ефекту пентоксифіліну предмет майбутніх досліджень як авторів даного порадника, так і його читачів.

На рис. 41 наведено масштабовані ділянки НПТЕГ до і після прийому 200 мг пентоксифіліну.

5.3.2. Оцінка гемостатичного потенціалу системи РАСК при прийомі дипіридамолу

Іншим широко використовуваним останнім часом антиагрегантом є дипіридамолом, незважаючи на те що за груповою належністю належать до вазодилатувальних засобів.

Дипіридамолом

Фармакологічна дія. Розширює коронарні (артеріоли) судини і викликає збільшення об'ємної швидкості кровообігу. Підвищує вміст O_2 у веннозній крові коронарного синуса і його поглинання міокардом. Сприяє розвитку колатерального коронарного кровообігу, зменшення ОПЗС, покращує мікроциркуляцію, надає ангіопротекторну дію. Дані ефекти обумовлені посиленням активності ендогенного аденозину шляхом зниження його захоплення тканинами і руйнування (інгібітор аденозіндезамінази). Є антогоністом ендогенного АДФ (інгібітор ФДЕ III), збільшує синтез РС12 ендотелієм судинної стінки, що перешкоджає агрегації тромбоцитів. Знижує адгезивність тромбоцитів, запобігає

утворенню тромбів у судинах і зменшенню тромбів у судинах і зменшенню кровообігу у вогнищі ішемії. Антиагрегантний ефект виникає при концентрації в плазмі 0,1 мкг/мл. Дозозалежно подовжує патологічно вкорочений час життя тромбоцитів, викликає феномен «обкрадання» (інструкція із застосування).

Незважаючи на велику кількість робіт, що оцінюють антиагрегантний ефект дипіридамолу за різних клінічних ситуацій, ми не знайшли в літературі жодних даних про вплив препарату на агрегаційну активність ФЕК цільної крові. Відсутність даних про вплив дипіридамола протягом перших годин на агрегаційну функцію тромбоцитів, а також про його вплив на етапи фібриногенезу та ГП цільної крові робить даний розділ poradника досить цікавим для фахівців різних клінічних дисциплін, які використовують дипіридамола як дезагрегант.

Як у вітчизняній, так і в зарубіжній літературі ми не знайдемо аналітичних даних про вплив монотерапії дипіридамолом не тільки на ГП цільної крові, а й на плазмовий гемостаз. Антиагрегантний ефект дипіридамолу оцінюють, визначаючи індуковану агрегацію тромбоцитів (за Varn) через 3–4 дні після прийому препарату за різних курсів тромбопрофілактики від 75 мг 3 рази/добу до 100 мг 4 рази/добу з рекомендованими дозами. 5–10 мг/кг маси тіла, здебільшого в поєднанні з АСК.

Як видно з наведених графіків на рис. 42 і 43, дія дипіридамолу на ГП не обмежується тільки антиагрегантним ефектом, при цьому останній значною мірою відрізняється від такого при прийомі АСК, пентоксифіліну, клопидогрелю. У першу чергу, це стосується часу реакції (t_1), він збільшується незначно, приблизно на 10%, проте зберігається, практично не змінюючись протягом 6–7 годин, при цьому в більшості спостережень показник агрегаційної активності формених елементів крові (ВКК) зменшується до нижніх меж референтних величин здорових обстежуваних.

На тлі незначних змін тромбінової активності на протеолітичному етапі фібриногенезу реєструється істотне (≈ 70 –80%) пригнічення процесу латеральної збірки фібрину, що не фіксується при використанні жодних інших антиагрегантів. При цьому стан ГП на етапі утворення ПЗФ жодних значущих змін не зазнавав ($IT3 \pm 5\%$).

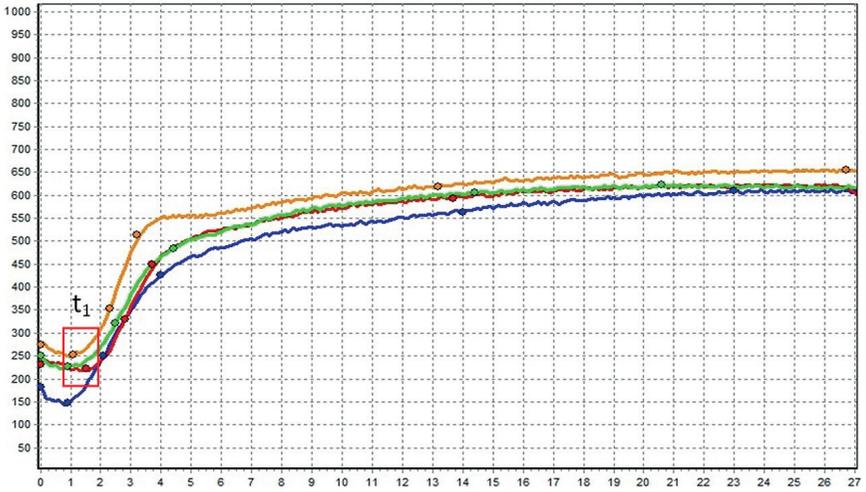


Рис. 42. НПТЕГ, зареєстровані у здорового добровольця після прийому дипіридамола

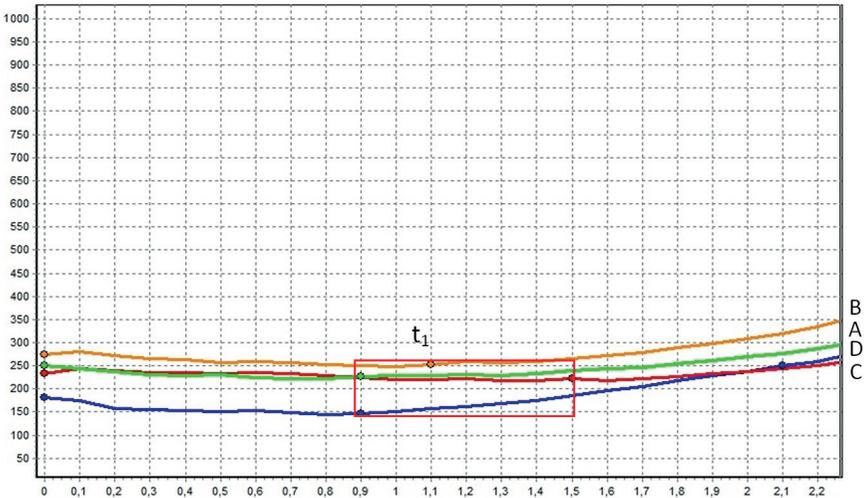


Рис. 43. Масштабовані НПТЕГ до (А) і через 2, 4, 8 годин (В, С, D відповідно), зареєстровані у здорового добровольця після прийому 50 мг дипіридамола

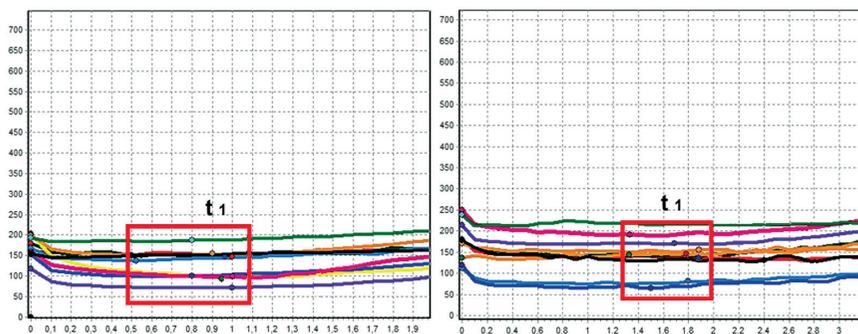


Рис. 44, а, б. Масштабовані ділянки НПТЕГ, записані у 10 здорових добровольців до (а) і через 8 годин (б) після прийому 50 мг дипіридамолу

Антиагрегантний ефект дипіридамолу в дозі 50 мг до і через 8 годин після прийому препарату зображений на рис. 44.

Незважаючи на відносно «слабкий» ефект препарату в досліджуваній дозі (50 мг), як на ЗСК, так і на АФЕ, керуючись двома факторами: включення дипіридамолу в безліч схем тромбопрофілактики; значущий вплив на процес латеральної збірки фібрину – ми досліджували вплив дипіридамолу на ГП здорового добровольця, після прийому препарату протягом 10 днів у добовій дозі 50 мг (25 мг * 2 рази/добу).

На рис. 45 подано НПТЕГ умовно здорового добровольця Я., 40 р., до і через 10 діб після прийому дипіридамолу (50 мг (25 мг * 2 рази/добу)).

Як бачимо з наведених НПТЕГ, тренд ГП, виявлений через 6–8 годин після прийому дипіридамолу, зберігається при курсовому призначенні (10 діб) препаратів. Зі знову реєстрованих змін ГП важливими можна вважати структурну гіпокоагуляцію (зниження МА на 25%) і, як наслідок, зниження інтенсивності тотального згортання (ІТЗ < на 30%) на тлі зниження процесу латеральної збірки фібрину і відсутності літичної активності крові за період спостереження.

Отже, оцінка ГП здорових добровольців методом НПТЕГ до і після прийому таких антиагрегантів, як: кардіомагніл, клопідогрель, пентоксифілін, дипіридамол, засвідчила, що незалежно від антиагрегантного ефекту оцінюваного показниками t_1 і ВКК завжди су-

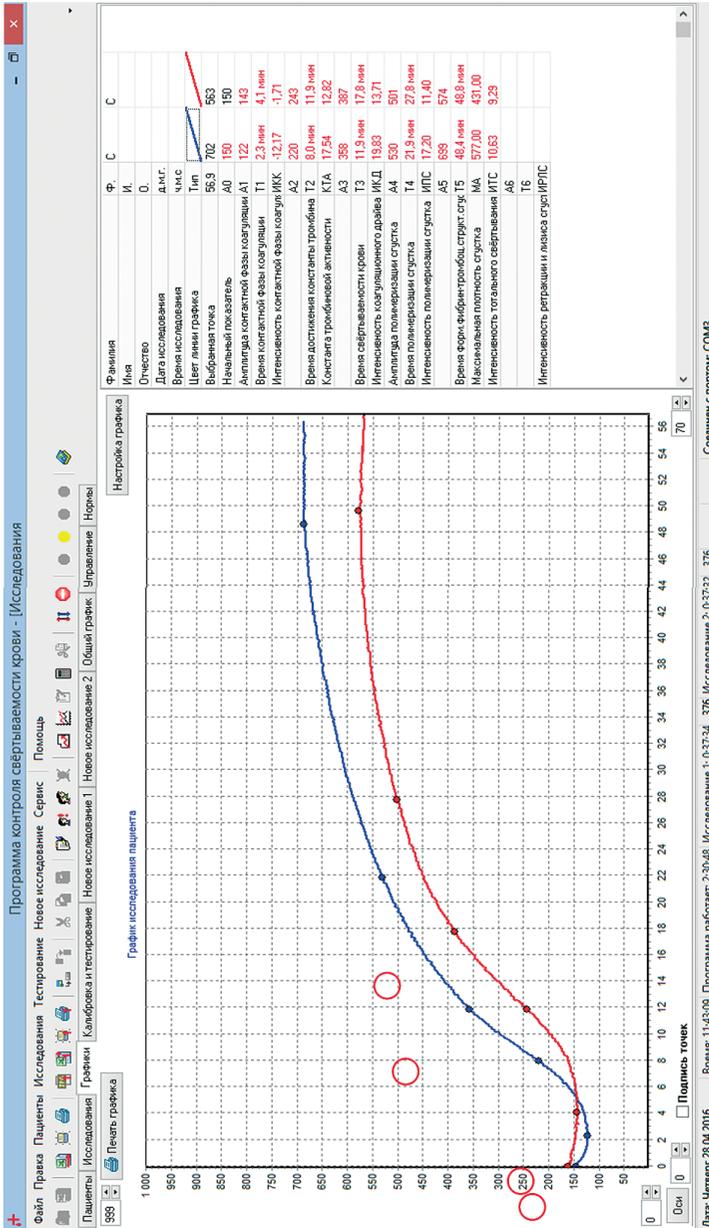


Рис. 45. НПТЕГ здорового добровольца до (А) і через 10 діб (В) після прямого дипіридамолу (2,5мг * 2 рази / добу)

Кружки правильно расположены? Не «съехали»?

проводжується різним ступенем впливу на всі етапи фібриногенезу, які оцінюються такими показниками, як: КТА, t_3 , ІКД, ІПЗ, ІТЗ.

Наприкінці даного розділу ми вважаємо за необхідне звернути увагу читачів на кілька цікавих і важливих, на нашу думку, моментів, у першу чергу на так звану резистентність до аспірину і клопідогрелю.

За весь період дослідження антиагрегантних ефектів різних препаратів нами проведено більш ніж 1000 досліджень ГП у здорових добровольців і хворих з різною патологією, і тільки в одному випадку, на нашу думку, можна говорити про аспіринорезистентність. На рис. 46 наведено НПТЕГ «здорового добровольця» Е., 40 р., до і після прийому 150 мг кардіомагнілу.

Крім того, під час проведення ААТ ми рекомендуємо дотримуватися низки важливих, на наш погляд, моментів:

- перед призначенням обраного антиагреганта здійснювати оцінку ГП – від моменту ініціації до формування ПЗФ і можливого лізису;
- для визначення дискретності призначення антиагрегантів здійснювати оцінку ГП, як мінімум, двічі – на вершині дії препарату і передбачуваного закінчення ефекту;
- прийом антиагрегантів починати з мінімально рекомендованої дози, тому що вплив останньої на ГП в аналізованих препаратах

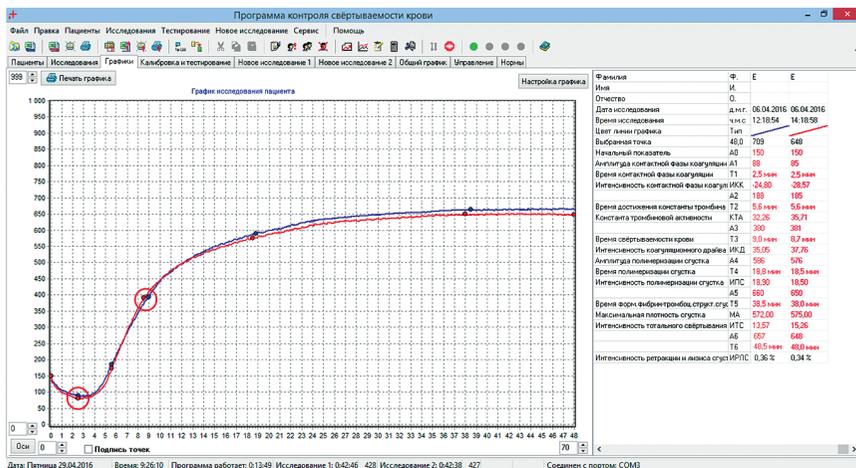


Рис. 46. НПТЕГ до і через 12 годин після прийому 150 мг кардіомагнілу

визначається завжди, а ступінь вираженості на різні ланки фібриногенезу залежить від багатьох факторів: стать, вік, характер патології, фармацевтичний анамнез і т.ін.

- доза препарату – дискретність його призначення, тривалість курсу лікування, у кінцевому підсумку, визначає лікар, але вимагають періодичного контролю ГП, тому що призначення інших лікарських препаратів може справляти значний вплив на систему РАСК і як посилювати, так і послаблювати дію антиагрегантів незалежно від механізму його дії.

6

Оцінка гемостатичного потенціалу системи РАСК при прийомі антикоагулянтів

Цей розділ poradника присвячений оцінці ГП цільної крові методом НПТЕГ при застосуванні різних антикоагулянтів.

Незважаючи на багаторічну історію використання антикоагулянтів у клінічній практиці, до цього часу низка ключових питань, що стосуються дозування препаратів, дискретності призначення, клінічної, інструментальної та лабораторної оцінки ефективності дії останніх, є предметом багатьох дискусій. Очевидно, що без відповіді на них здійснення адекватної антикоагулянтної терапії буде завжди супроводжуватися ризиком розвитку тромбоеморагічних ускладнень, нерідко більш важких, ніж тих, що викликали необхідність її проведення.

Залежно від мети, яку переслідує антикоагулянтна терапія, – профілактика ТЕУ, лікування тромботичних ускладнень використовуються різні схеми призначення антикоагулянтів, як у поєднанні з антиагрегантами та троболітиками, так і без таких.

Серед величезної кількості існуючих у наш час схем проведення антикоагулянтної терапії, практичних poradників і методичних рекомендацій ми не зафіксували об'єктивних критеріїв оцінки стану системи РАСК, на яких би ґрунтувалися вибір дози антикоагулянта і дискретність його призначення. Очевидно, що в межах загальносвітового тренду «персоніфікації» лікування пропонувані нестандартизовані клоттингові або амідолітичні та імуноферментні тести, що оцінюють стан окремих ланок системи гемостазу, не відповідають сучасним вимогам, що належать до методів, які забезпечують здійснення інтегративної оцінки системи РАСК, у режимі «PoCT», що полягає в оперативності, доступності, інформативності, надійності, яким, на нашу думку, відповідає метод НПТЕГ.

6.1. Оцінка гемостатичного потенціалу системи РАСК при застосуванні НФГ (гепарину)

Найяскравішим прикладом оцінки антикоагулянтної дії гепарину є оцінка ГП у хворого при проведенні оперативного втручання зі штучним кровообігом, коли досягається максимальний антикоагулянтний ефект. На рис. 47 надалі НПТЕГ до і після досягнення ефекту гепарином і цитратом Na.

Як видно з представлених НПТЕГ, антикоагулянтний ефект супроводжується значним зниженням усіх «амплітудних» показників (до відсутності їх визначення при використанні цитрату натрію) і значним збільшенням усіх «хронометричних» констант.

У зв'язку з тим що оцінка антикоагулянтного ефекту препарату вимагає *максимальної швидкості*, ми рекомендуємо використовувати для верифікації гіпокоагуляції такі показники, як: A2, t_2 і КТА. При цьому не виключається оцінка t_3 ; ІКД; ІПЗ; МА; ІТЗ, проте час їх визначення збільшується в рази.

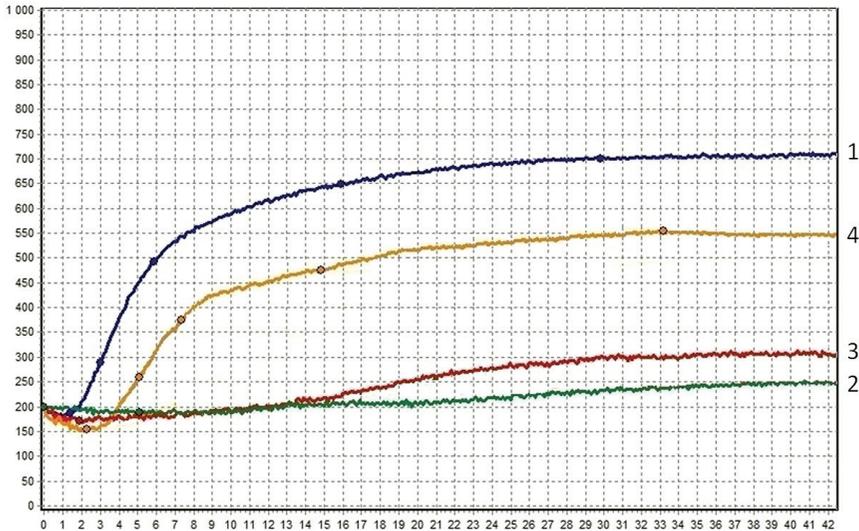


Рис. 47. Динаміка ГП при досягненні гіпокоагуляції цитратом Na (3,8%; 9: 1) [2]; гепарином (АВС – 300 с) [3]; нейтралізація гепарину протамін сульфатом (АВС – 150 с) [4]; фонова НПТЕГ [1].

В арсеналі клініцистів є велика кількість антикоагулянтів з різними механізмами дії та ефективністю. Тим не менш на цей час у широкій клінічній практиці використовуються дві групи препаратів, за механізмом дії, що поділяються на антикоагулянти «прямої» і «непрямої» дії, «класичними» представниками яких є гепарин і варфарин відповідно.

До цього часу гепарин є «золотим» стандартом «прямих» антикоагулянтів і напевно, може поділити з аспірином «чемпіонство» з використання в медичній практиці і за згадками в медичній літературі. На сьогодні багато ключових питань, що стосуються: дози препарату за різних патологій, дискретності призначення, методів контролю за антикоагулянтною дією, активність препарату — мають відповіді у вигляді міжнародних стандартів. Проте ми вважаємо, що можливість *on-line* оцінки в цільній крові антикоагулянтного ефекту препарату методом НПТЕГ істотно розширює уявлення клініцистів на вплив антикоагулянтів на систему PASC.

Перш ніж перейти до аналізу НПТЕГ, що реєструються після призначення гепарину, нам хотілося б ознайомити читача зі схемою фібриногенезу, на якій ми зобразили всі відомі, на сьогодні «точки прикладання» гепарину в системі PASC.

Демонстрація рис. 48 переслідує одну мету — *показати плейотропний ефект гепарину*, і необхідність його оцінки (обліку) при проведенні різних варіантів гепариніндукованої терапії та профілактики.

На рис. 49. зображено динаміку ГП здорового добровольця К. (40 р., 64 кг) після в/в введення 5000 ЕД гепарината Na.

Як бачимо з наведених на рис. 49 у масштабованих НПТЕГ, максимальний антикоагулянтний ефект реєструється через 10 хв після в/в введення гепарину, при цьому засвідчується зниження показника КТА з 50 до 10 в.о. на тлі посилення суспензійної стабільності крові у 2 рази і зниження ААФЕК з 40 до 16 в.о. За досліджуваний період у 18 хв точка желювання, не реєструється. Реєстрована структурна і хронометрична гіпокоагуляція прогресивно знижується, і до 4-ї години змінюється на хронометричну гіперкоагуляцію ($< t_2, < t_3, < t_4$), і поверненням структурної коагуляції до вихідного стану (ІКД = 65,5 в.о. проти 66 в.о. в початковому стані). При цьому процес латеральної збірки фібрину значно знижений (ІПЗ = 17,5 в.о. проти 23 у початковому стані). Зазначені зміни ГП реєструються на тлі посилення

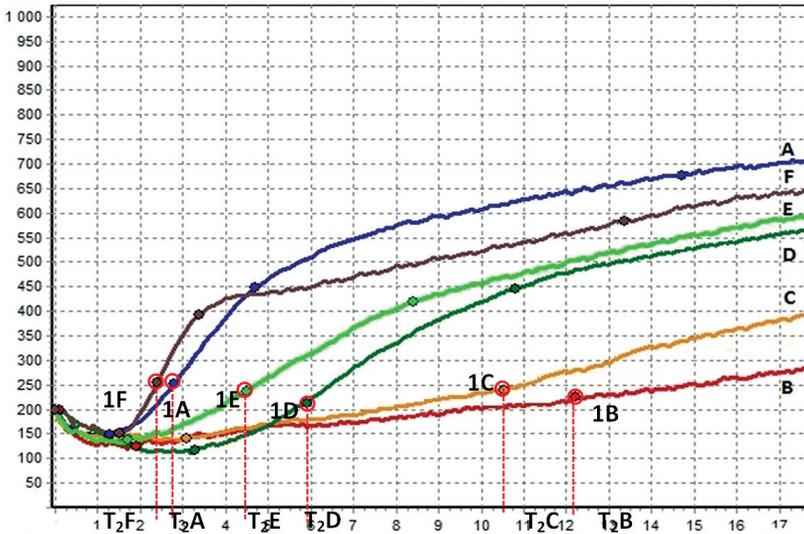


Рис. 49. НПТЕГ до (А), через 10' (В), 30' (С), 120' (D), 180' (Е), 240' (F) після введення 5000 ED гепарину. T2 (А–F) – час досягнення амплітуди НПТЕГ в 100 в.о.

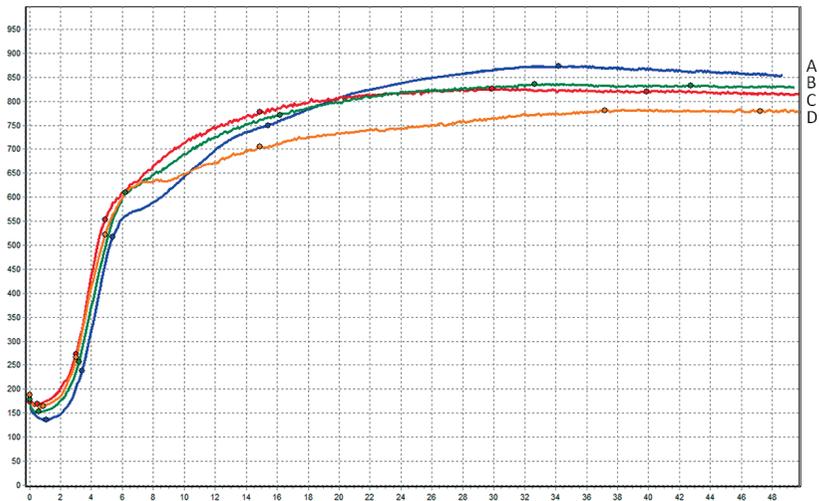


Рис. 50. НПТЕГ до (А) і через 10' (В), 60' (С), 120' (D) після в/в введення 5000 ED (гепарин з пластикового флакона)

Така велика увага, яку ми приділяємо контролю, підбору дози і дискретності гепарину, викликана тим, що згідно з MEDMARX (інтернет-програма США про помилки при медикаментозній терапії і побічні дії ліків) найбільше помилок (33,4%) скоєно при використанні гепарину. Через це НФГ був віднесений у звіті Інституту проблем безпеки лікарського лікування (ISMP) США до медикаментів, застосування яких вимагає особливої обережності. Помилки при використанні медикаментів, що вимагають особливої обережності несуть загрозу життю або завдають значної шкоди для здоров'я пацієнта.

Тому ключовим постулатом гепаринотерапії є персоніфікована оцінка антикоагулянтного ефекту препарату. З цією метою можуть бути використані будь-які тести та методи, серед яких загальноприйнятими на цей час для контролю за гепаринотерапією є тест оцінки АЧТЧ і визначення АВС (АСТ).

Керуючись поняттям «вартість – ефективність», часом визначення, тривалістю преаналітичного етапу, стандартизацією дослідження, можливістю оцінки «плейотропності» препарату як методу вибору для моніторингу гепаринотерапії ми рекомендуємо метод НПТЕГ.

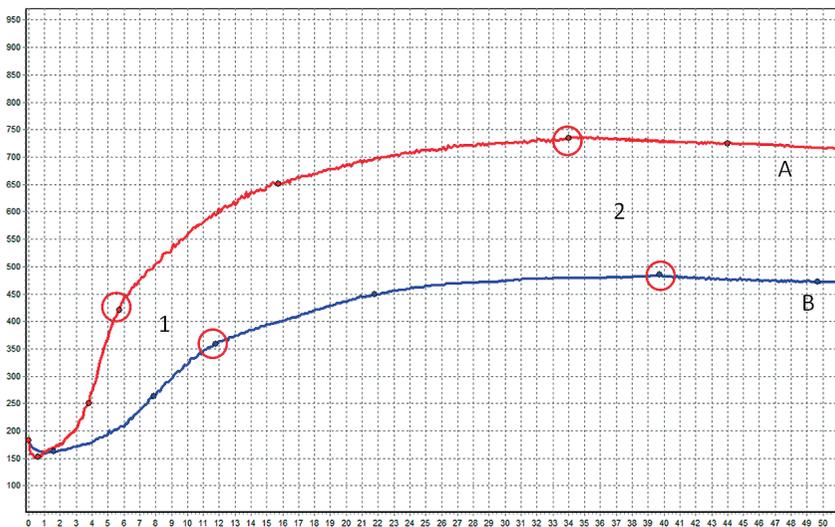


Рис. 51. НПТЕГ до (А) і після в/в введення 5000 ED гепарину 1 (А, В) – точка желювання (t_3); 2 (А, В) – максимальна амплітуда НПТЕГ

Отже, у пропонованому алгоритмі оцінки ГП динаміка НПТЕГ після прийому гепарину характеризується трендом «зсув НПТЕГ вправо і вниз», що свідчить про структурну і хронометричну гіпокоагуляцію.

На рис. 51 наведено «типові» НПТЕГ до і через годину після в/в введення 5000 ED гепарину здоровому добровольцю Н. (40 р., 74 кг).

6.2. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при застосуванні НМГ

У наш час, практично неможливо зустріти схеми лікування або профілактики СВТЕУ, у якій би як антикоагулянти не використовувалися низькомолекулярні гепарини. Їхні переваги, декларовані фірмами-виробниками очевидні:

- відсутність необхідності в постійному лабораторному контролі антикоагулянтного ефекту;
- тривалий антитромботичний ефект дозволяє при використанні препарату з профілактичною метою вводити його один раз на добу, а з лікувальною два рази на добу;
- АТ-III інгібування FVIIa, активацію IPTF, зниження вивільнення фактора Віллебранда;
- слабкий вплив на агрегацію тромбоцитів і на рівень зв'язування рецепторами останніх фібриногену;
- практично 100% біодоступність препарату.

Маючи у своєму розпорядженні досвід застосування НМГ при різних патологіях, у різних схемах профілактики і лікування СВТЕУ, здебільшого з оцінкою ГП методом НПТЕГ в процесі проведеної терапії, ми хочемо поділитися з читачем своїми спостереженнями.

6.2.1. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при прийомі еноксапарину

Майже в 80% випадків у наших спостереженнях як НМГ використовувався еноксапарин.

Як бачимо з наведених на рис. 52 НПТЕГ, динаміка ГП після введення 0,4 мл (40 мг) еноксапарину характеризується розвитком струк-

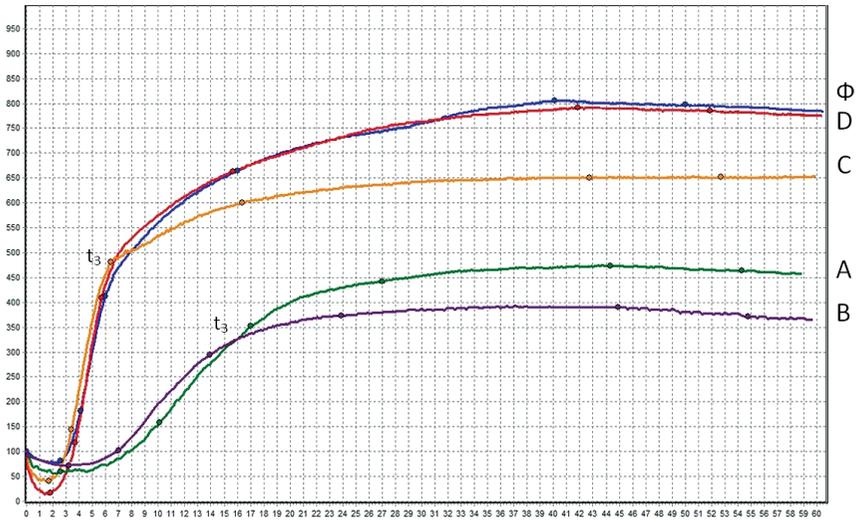


Рис. 52. Динаміка НПТЕГ здорового добровольця Я., 42 р. (78 кг) після п/к введення 0,4 мл еноксапарину. Ф – фонова НПТЕГ до введення препарату; А – НПТЕГ через 3 год; В – через 6 год; С – через 12 год; D – через 24 год після введення препарату

турної ($< MA$) і хронометричної ($> t_3$) гіпокоагуляції з максимальним ефектом на три години і прогресивно знижується до 24-ї години спостереження. Слід зазначити, що якщо максимальний гіпокоагуляційний ефект на вершині дії еноксапарину (3–4 год) засвідчується в більшості випадків спостережень у здорових добровольців (20 осіб), то коливання з 6 по 24 год після введення препарату достатньо варіабельні, проте структурна й хронометрична гіпокоагуляція в різному ступені вираженості зберігається до 24 год. Досить важливим, на нашу думку, є оцінка ГП на протеолітичному етапі фібриногенезу (ініціація, ампліфікація/пропагація), тому що в більшості спостережень ТЖ, що реєструється з 12 год після введення препарату практично повертається до початкового рівня, при збереженні загального гіпокоагуляційного тренду ГП («зсув вправо і вниз»). Подібна тенденція характерна і для таких показників, як КТА і ІКД. При цьому процес ослаблення латеральної збірки фібрину ($\Delta ПЗ$) зберігається протягом 24 год, як і підвищення суспензійної стабільності крові.

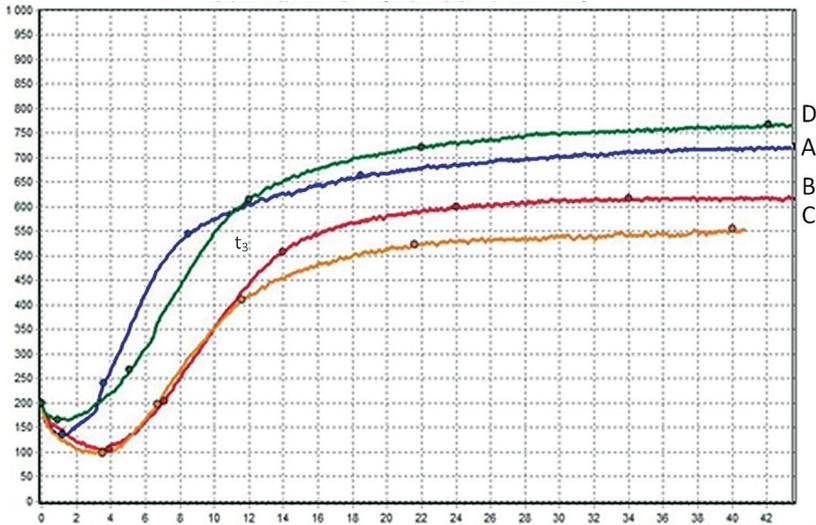


Рис. 53. Динаміка ГП здорового добровольця Д., 27 р. (72 кг) до (А) і після введення 0,4 мл еноксапарину; через 3 год (В); 12 (С) і 24 (D) год

Як видно з наведених НПТЕГ, гіпокоагуляційний тренд ГП – «зсув вправо і вниз» підтримується протягом 24 год після введення 0,4 мл еноксапарину. При цьому пік антикоагулянтного ефекту – «структурна і хронометрична» гіпокоагуляція на етапі формування ПЗФ – реєструється через 12 год після введення препарату. Протягом даного періоду реєструється значне посилення суспензійної стабільності крові – більш ніж у 2 рази ($> t_3$), при збереженні агрегаційної активності ФЕК ($BK \pm 5$ в.о.) і практично незмінним процесом латеральної збірки фібрину ($IP3 \pm 2$ в.о.).

Виявлена динаміка ГП протягом 24 год після введення 0,4 мл еноксапарину, яка верифікує гіпокоагуляцію різного ступеня вираженості, на нашу думку, пов'язана, як мінімум, з двома причинами:

- 1) вихідним станом ГП (про/антикоагулянтна активність);
- 2) % вмістом гепаринів різної ММ у препараті.

Як бачимо з наведених НПТЕГ (рис. 54), ГП обстежуваної в початковому стані (Ф) характеризується вираженим гіперкоагуляційним трендом – зсув НПТЕГ «вліво і вгору» на всіх етапах фібриногенезу,

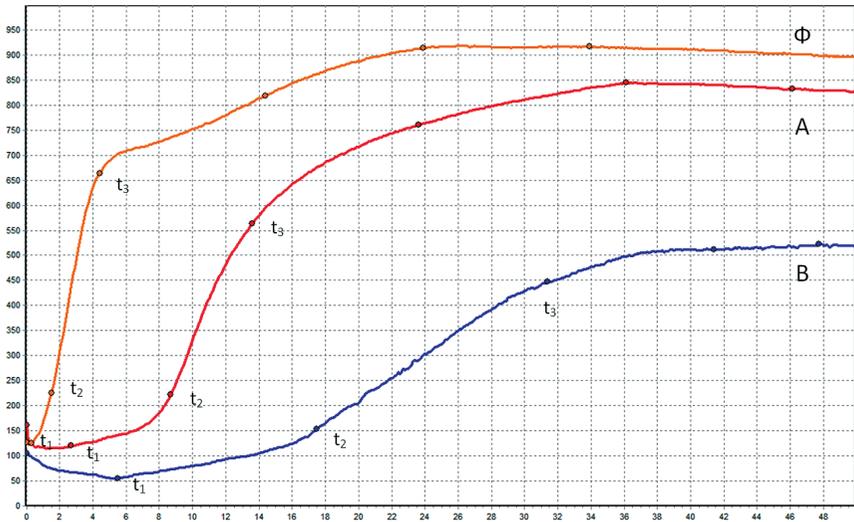


Рис. 54. НПТЕГ, зареєстровані у вагітних В., 28 р. (68 кг) з діагнозом «вагітність 36 тижнів – преєклампсія» до (Ф), через 12 (А) і через 1 (В) годину після введення 0,4 мл еноксапарину

структурною та хронометричною гіперкоагуляцією (>> А3; А4; МА; <t₅), при цьому реєструється значне зниження ЗСК (t₁) і підвищена ААФЕК (ІКК >>). Посилена коагуляційна активність супроводжується помірним підвищенням літичної активності крові.

Особливу увагу звертає на себе «пікова» величина гіпокоагуляції, що реєструється через одну годину після п/ш введення препарату – НПТЕГ (В). В жодному дослідженні у здорових добровольців нами не зафіксовано схожої реакції раніше 3 год від моменту введення 0,4 мл еноксапарину. Крім того, настільки виражена структурна і хронометрична гіпокоагуляція через 12 год після введення препарату у здорових добровольців так само не засвідчується.

Наведений приклад не єдиний щодо специфіки гіпокоагуляційного ефекту еноксапарину у хворих з преєклампсією. На рис. 55 наведено НПТЕГ, записані при оцінці ГП у хворої Г., 34 р. з діагнозом «вагітність 39 тижнів – преєклампсія» (71 кг).

Структурна і хронометрична гіперкоагуляція, що реєструється в початковому стані (Ф), на «піку» гіпокоагуляційного ефекту еноксапа-

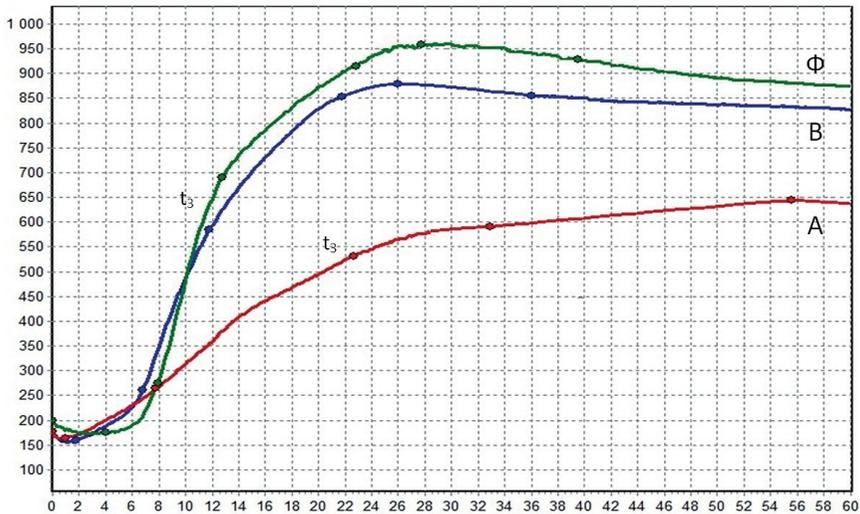


Рис. 55. НПТЕГ обстежуваної Г. (34 р., вага 71 кг) до (Ф), через 6 год (А) і через 12 год (В) після п/ш введення 0,4 мл еноксапарину

рину, що має місце через 6 год після введення препарату, змінюється структурною (<A3; A4; MA) і хронометричною (> t_2 ; t_3 ; t_3) гіпокоагуляцією. Через 12 годин після введення еноксапарину ГП практично, повертається до початкового рівня з підвищеною суспензійною стабільністю крові та зниженою агрегаційною активністю ФЕК (> t_4 ; < ІКК).

На нашу думку, навіть два наведені вище приклади (динаміка ГП при призначенні 0,4 мл еноксапарину) наочно демонструють неспроможність постулату про відсутність необхідності контролю антикоагулянтного ефекту НМГ при проведенні протитромботичної терапії та профілактики ВТЕ. Неправильно обраний режим призначення еноксапарину призводить до появи в клінічній практиці таких термінів, як «ефект рикошету», про що, на жаль, досить часто згадується в літературних джерелах.

Оцінити вплив процентного складу гепаринів різної ММ у використуваному препараті НМГ на антикоагулянтний ефект і його тривалість ми спробували шляхом порівняння динамік ГП у здорових добровольців після прийому еноксапарину 0,4 мл і 0,4 фраксипарину.

6.2.2. Оцінка гемостатичного потенціалу системи РАСК при прийомі надропарину

Фраксипарин (НМГ) отриманий зі стандартного гепарину шляхом деполімеризації глікозаміногліканів, середня молекулярна маса яких близько 4300 Д.

Фраксипарин (НМГ)

Виявляє високу здатність до зв'язування з АТШ. Це призводить до прискореного пригнічення фактора Ха. Серед інших механізмів антитромботичної дії надропарину зазначають активацію ТFPI, фібринолізу, за допомогою прямого вивільнення ТеРА з ендотеліальних клітин, зниження в'язкості крові та збільшення проникності мембран тромбоцитів і гранулоцитів.

Фармакодинаміка. Надропарин характеризується більш високою активністю щодо фактора Ха порівняно з активністю щодо фактора IIa (2,5–4 рази). Він володіє як негайною, так і подовженою антитромботичною активністю. Порівняно з НФТ надропарин меншою мірою впливає на функцію тромбоцитів і на агрегацію та має виражений вплив на первинний гемостаз.

Після п/ш введення максимальна анти-Ха активність (C_{\max}) досягається через 3–5 год. У разі в/в введенні C_{\max} досягається ~ через 10 хв, період напіввиведення ($T_{1/2}$) ~ 2 год після п/ш введення ~ 3,5 год.

Анти-Ха активність зберігається протягом, як мінімум, 18 годин після ін'єкції надропарину в дозі 1900 анти-Ха МО (інструкція із застосування препарату).

На рис. 56 наведено НПТЕГ, записані до і після введення 0,4 мл (3800 МО) фраксипарину.

Наведені на рис. 56 НПТЕГ відображають загальний тренд ГП, характерний для фраксипарину – структурну і хронометричну гіпокоагуляцію з 3 по 12 год спостережень. Даний приклад обраний нами як ілюстрація дії фраксипарину, зважаючи на відсутність будь-яких змін НПТЕГ через годину після введення препарату (В).

Іншою «особливістю» фраксипарину, на наш погляд, є «мала динаміка ГП з 3 по 9 год спостереження» (усі показники НПТЕГ досить близькі один до одного). Відновлення хронометричної нормокоагуляції на тлі збереження структурної гіпокоагуляції і зниження

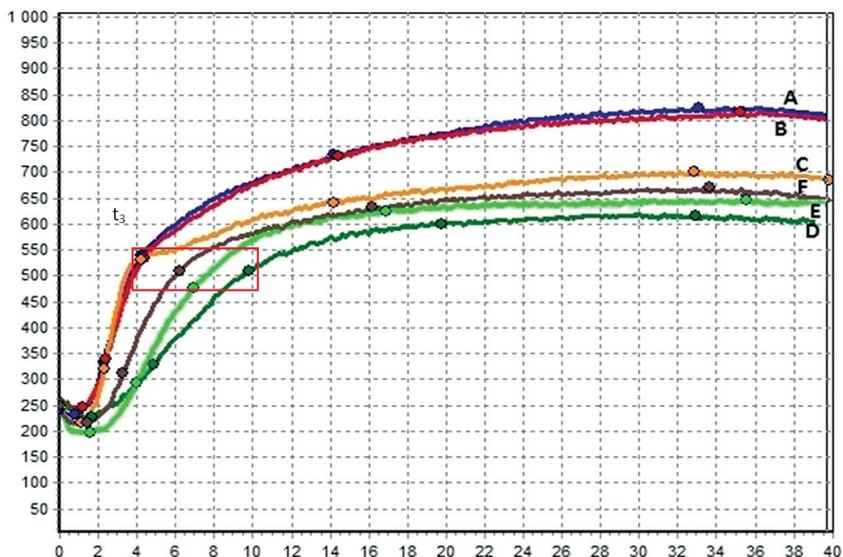


Рис. 56. Динаміка ГП здорового добровольця С., 27 р. (вага 80 кг), до (А) і через годину (В); 3 год (С); 6 год (D); 9 год (E) і 12 год (F) після п/ш введення 0,4 мл (3800 МО) фраксипарину

активності етапу латеральної збірки фібрину через 12 год після введення препарату є характерним для всіх досліджуваних нами НМГ.

Ми не маємо у своєму розпорядженні великої кількості спостережень за ГП у хворих у різних клінічних ситуаціях при застосуванні фраксипарину, однак наявні дані, на наш погляд, можуть бути для читача.

На рис. 57 зображено динаміку ГП хворого Г. 63 р., з діагнозом «ішемічний інсульт» до (А) і через 6 год (В) після п/ш введення 0,4 мл фраксипарину.

Як бачимо з наведених на рис. 57 НПТЕГ, гемостатичний потенціал хворого характеризується вираженою «структурною і хронометричною гіперкоагуляцією». Зсув НПТЕГ «вліво і вгору» (КТА = 83 в.о.; ІКД = 60 в.о.; t_3 = 39 хв). Значно посилена ААФЕК на тлі зниження суспензійної стабільності (ІКК = 83,33 в.о.; t_1 = 1,2 хв), і різко активізованого процесу латеральної збірки фібрину.

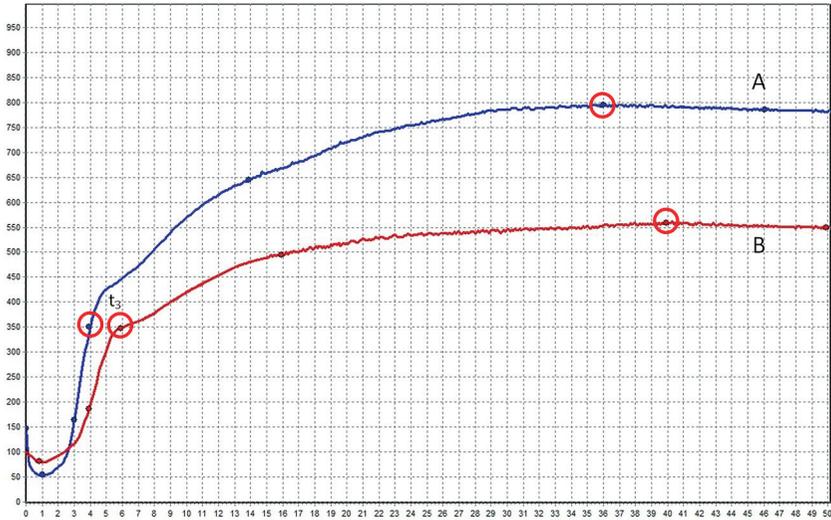


Рис. 57. НПТЕГ хворого Г. 63 р. (вага 60 кг), з діагнозом «ішемічний інсульт»: А – ГП обстежуваного до введення 0,4 мл фраксипарину; В – через 6 год після введення препарату

Через 6 год після введення 3800 МО фраксипарину реєструється позитивна динаміка ГП, яка характеризується приходом структурної і хронометричної гіпокоагуляції (t_3 зростає з 36 до 40 хв; МА знижується з 732 до 460 в.о.). Зсув НПТЕГ «вправо і вниз»; ТЖ зростає з 3,9 до 6 хв, зміщуючись у діапазон референтних величин здорових осіб. Удвічі знижується активність процесу латеральної збірки фібрину. Більш ніж у 4 рази знижується ААФЕК на тлі збереження підвищеної суспензійної стабільності крові. Зростання показника НПТЕГ – ІРЛЗ до 12% разом з описаними змінами НПТЕГ свідчать про вплив фраксипарину на всі етапи фібриногенезу і спонтанного лізису.

На рис. 58 наведено НПТЕГ, зареєстровані через 12 і 24 год після введення 0,3 мл фраксипарину вагітної з прееклампсією.

Як видно з наведених на рис. 58 НПТЕГ, гіпокоагуляційний ефект 0,3 мл фраксипарину зберігається протягом 24 год після п/ш введення препарату. Структурна і хронометрична гіпокоагуляція реєструється на всіх етапах фібриногенезу ($> t_1; t_2; t_3; t_5; < КТА; < ІКД; < МА$).

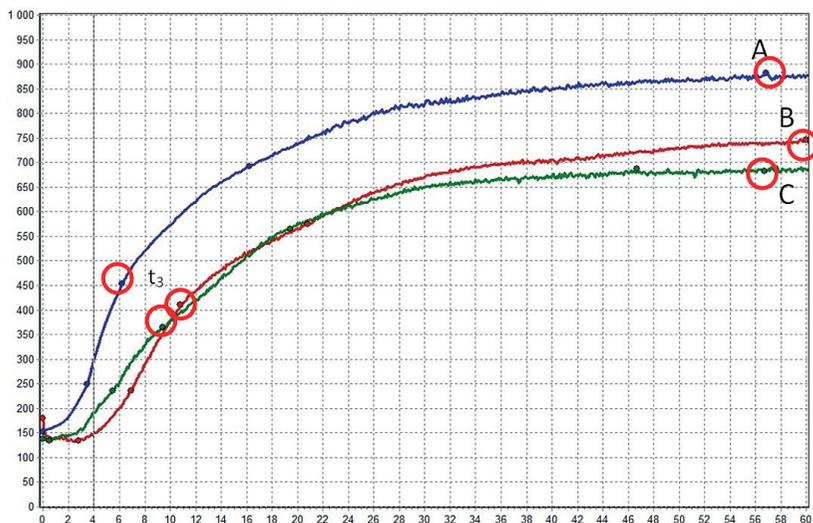


Рис. 58. Динаміка ГП вагітної Б., 32 р. (52 кг), до (А) і через 12 (В) і 24 (С) годин після введення 0,3 мл фраксипарину (2850 МО)

При цьому значущих змін процесу латеральної збірки фібрину не зафіксовано. Звертає на себе увагу посилення суспензійної стабільності крові (зростання t_1 з 0,2 с до 3 хв через 12 год і до 1 хв через 24 год) значущого впливу на літичну активність крові за період спостереження не виявлено.

На рис. 59 наведено НПТЕГ, зареєстровані через 24 год після виконання операції ВКР, до (А) і після (В) введення 0,4 мл фраксипарину.

Наведені НПТЕГ чітко демонструють «піковий» гіпокоагуляційний ефект НМГ через 4 год після п/ш введення препарату, що прогресивно знижується до 8 год. При цьому через 8 год після введення фраксипарину засвідчується гіперкоагуляційний ефект (структурна і хронометрична гіперкоагуляція) на протеолітичних етапі фібриногенеза (зсув ТЖ «вліво» порівняно з вихідним станом ГП) ($t_3 = 7$ хв), підвищення ІКД з 60 до 80 в.о. Реєструється зниження ААФЕК, зниження суспензійної стабільності крові ($< \text{ІКК}$; $< t_1$), при вираженій структурній і хронометричній гіпокоагуляції (МА 420 в.о.; 410 в.о.) – на етапі формування ПЗФ.

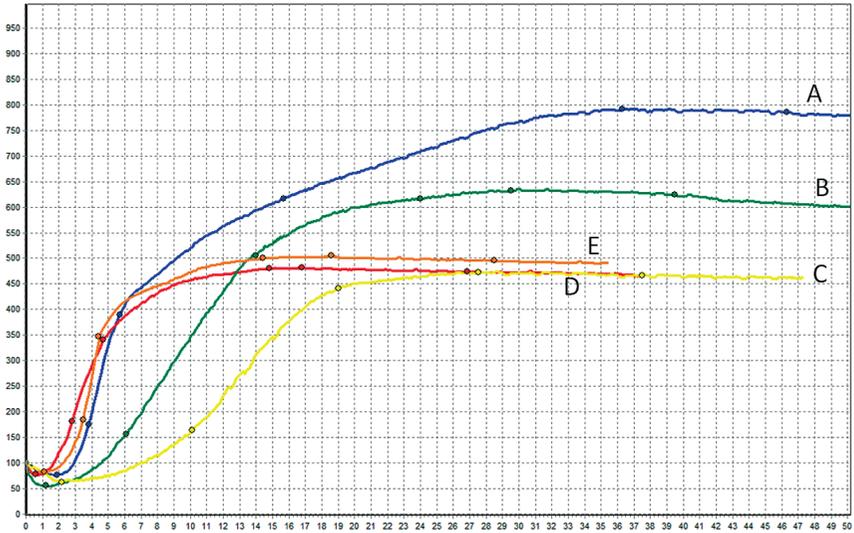


Рис. 59. Динаміка ГП у хворій Т. (29 років) на другу добу післяопераційного періоду до (А); через годину (В); 2 год (С); 4 год (D) і через 8 год (Е) після введення 0,4 мл фраксипарину

Наведені приклади наочно, на нашу думку, демонструють необхідність контролю за дозуванням НМГ і дискретністю їх призначення, тільки в цьому разі забезпечується необхідний рівень гіпокоагуляції без істотних коливань ГП і проявів «ефекту рикошету».

6.3. Оцінка гемостатичного потенціалу системи РАСК при застосуванні таргетних пероральних антикоагулянтів

Поява в клінічній практиці таргетних пероральних антикоагулянтів дабігатрану етоксилату і рівароксобану значно розширює арсенал протитромботичних схем терапії і профілактики ВТЕУ. Неабиякою мірою цьому сприяли не тільки висока біодоступність препарату при «пероральному» прийомі, а й рекомендації фірм-виробників про відсутність необхідності періодичного моніторингу показників системи згортання крові. Нам здається, що ця теза, декларовану в інструкції

із застосування препаратів, є «надмірно» рекламно-оптимістичною і знижує геморагічну настороженість як лікарів, так і пацієнтів. Досить звернутися до небажаних реакцій, що виникають у період лікування в пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях III фази (система кровотворення) – анемія, тромбоцитопенія; (серцево-судинна система) – гематоми, органи зору: часто – крововиливи в око (включаючи крововилив у кон'юнктиву); травна система – часто кровоточивість ясен, шлункові кровотечі, включаючи ректальні; нервова система – нечасто внутрішньомозкові і внутрішньочерепні кровотечі; сечостатева система – часто кровотеча з уrogenітального тракту (включаючи гематурію і менорагії, ниркова недостатність (зокрема збільшення концентрації креатиніну, збільшення концентрації сечовини); дихальна система – часто носові кровотечі, кровохаркання; шкіра і підшкірні тканини: шкірні та підшкірні крововиливи з боку кістково-м'язової системи, нечасто гемартроз (крововиливи в м'язи).

Ми мали можливість «прицільно» опитати 46 хворих, які приймали рівароксбан у дозуваннях від 10 мг/добу до 20 мг/добу тер-

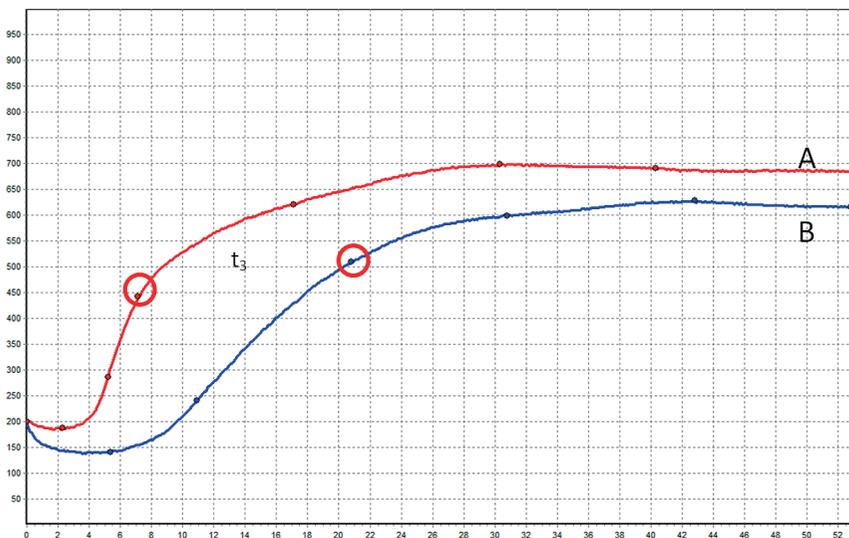


Рис. 60. Динаміка ГП здорового добровольця К.: А – НПТЕГ до прийому препарату; В – НПТЕГ після прийому 10 мг рівароксбану

міном від 3 до 30 днів. У 25 опитаних були відсутні будь-які симптоми геморагічних ускладнень. У 21 опитаного в різний час (на 2–6, 7–15, 20–25-ту добу) засвідчувалися геморагічні прояви (від носових кровотеч, шкірних петехій у різних місцях, крововиливи з ясен, і у двох випадках – гематурії). Необхідно зазначити, що в усіх випадках геморагічних ускладнень ми фіксували поєднання застосування рівароксобану з сіафором – 2 випадки, метформіном – 1 випадок, кардіомагнілом – 6 випадків, конкором – 2 випадки, верапамілом – 3 випадки, актавігіном – 3 випадки, кавінтон – 4 випадки.

Маючи у своєму розпорядженні можливість моніторингу антикоагулянтного ефекту, ми оцінили ГП до і після прийому рівароксобану в дозі 10 мг у здорових добровольців і хворих, які отримують препарат після артропластики кульшового суглоба, ТЕЛА, коронарного стентування.

На рис. 60 наведено НПТЕГ, зареєстровані у здорового добровольця К., 26 р., до і після прийому 10 мг рівароксобану.

6.3.1. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при прийомі рівароксобану

Рівароксобан (Рівароксабан)

Високоселективний прямий інгібітор фактора Ха, що володіє високою біодоступністю при прийомі внутрішньо.

Активация фактора X з утворенням фактора Ха через внутрішній і зовнішній шляхи згортання відіграє центральну роль у коагуляційному каскаді.

Фармакодинамічні ефекти: у людини засвідчувалося дозозалежне інгібування фактора Ха. Рівароксабан справляє дозозалежний вплив на протромбіновий час і добре корелює з концентраціями в плазмі ($r = 0,98$), якщо для аналізу використовується набір Neoplastin®. При використанні інших реактивів результати будуть відрізнятися. Протромбіновий час слід вимірювати в секундах, оскільки МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) відкалібровано й сертифіковано тільки для похідних кумарину і не може застосовуватися для інших антикоагулянтів. У пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного походження, які приймають рівароксабан для профілактики інсульту та системної тромбоемболії, 5/95-процентилію для протромбінового часу (Neoplastin®) через 114 год після прийому таблетки (тобто на

максимумі ефекту) варіюють від 14 до 40 с у пацієнтів, які приймають 20 мг один раз на день, і від 10 до 50 с у пацієнтів з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 49–30 мл/хв), які приймають 15 мг один раз на день.

У пацієнтів, які отримують рівароксабан для лікування й профілактики рецидивів тромбозу глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), 5/95-перцентилію для протромбінового часу (Neoplastin®) через 2–4 год після прийому таблетки (тобто на максимумі ефекту) варіюють від 17 до 32 с у пацієнтів, які приймають 15 мг два рази на день, і від 15 до 30 с у пацієнтів, які приймають 20 мг один раз на день. Також рівароксабан дозозалежно збільшує активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) і результат HerTest®; однак ці параметри не рекомендується використовувати для оцінки фармакодинамічних ефектів рівароксабану. Також, якщо для цього є клінічне обґрунтування, концентрація рівароксабану може бути виміряна за допомогою каліброваного кількісного анти-фактора Ха тесту. У період лікування Рівароксобоном® здійснювати моніторинг параметрів згортання крові не потрібно.

У здорових чоловіків і жінок старше 50 років подовження інтервалу QT електрокардіограми під впливом рівароксабану не зафіксовано (інструкція із застосування).

Як видно з наведених НПТЕГ (рис. 61), через 4 год після прийому рівароксабану реєструється виражений зсув НПТЕГ – «вправо і вниз». Значна хронометрична гіпокоагуляція засвідчується на всіх етапах фібриногенезу. Фаза контактної активації збільшується з 2 до 5 хв, що супроводжується підвищенням ЗСК і посиленням агрегаційної активності ФЕК у межах референтних величин здорових осіб.

Не менш виражені зміни супроводжують етапи ампліфікації і пропagaції (< КТА з 37 до 19 в.о.; збільшення часу настання ТЖ з 7 до 19 хв; зниження ІКД з 36 до 18 хв).

Менш виражені зміни зафіксовано на етапах латеральної збірки фібрину та його стабілізації (ІПЗ знижується з 18 до 12 в.о.; t_3 зростає з 30 до 40 хв). При цьому на етапі формування ПЗФ реєструється структурна гіпокоагуляція (МА знижується з 513 до 485 в.о.), менш виражена, ніж на попередніх етапах фібриногенезу.

В усіх наших спостереженнях у здорових добровольців (5 осіб) пік антикоагулянтної дії мав місце в діапазоні 3–4 год.

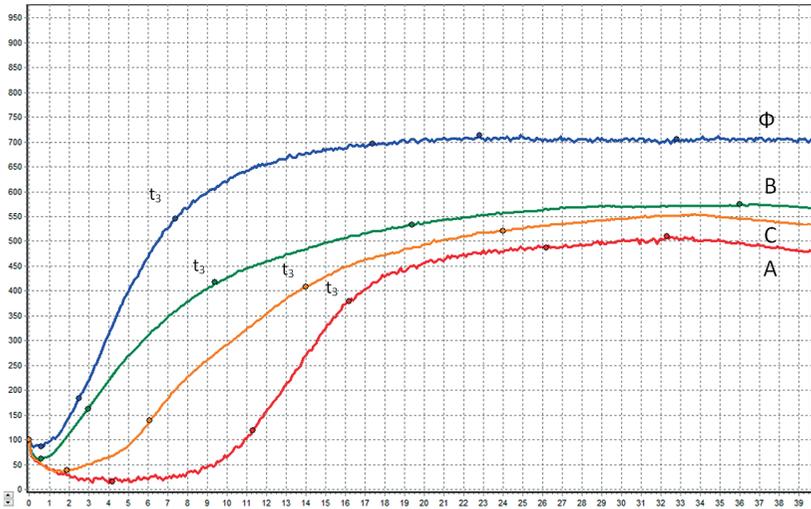


Рис. 61. Динаміка ГП здорового добровольця до і після прийому 10 мг ривароксabanу; Φ – фонове дослідження; А, В, С – НПТЕГ через 4, 8, 12 год після прийому препарату

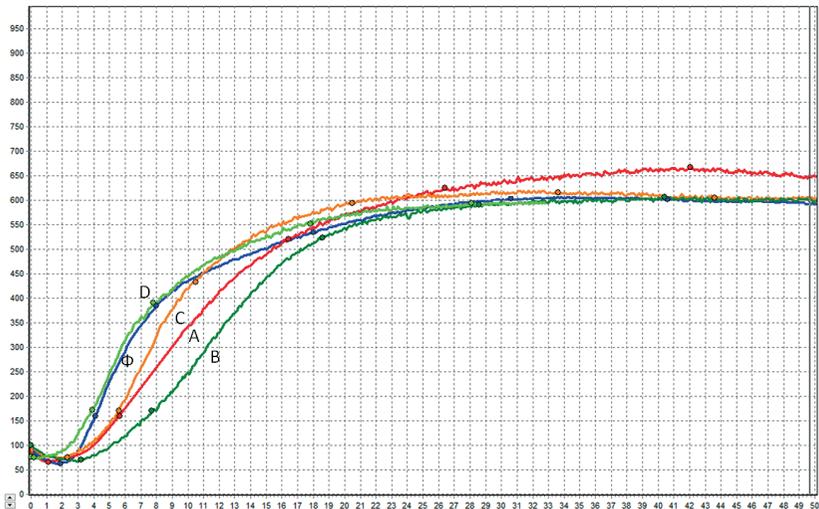


Рис. 62. Динаміка ГП здорового добровольця до і після прийому 10 мг ривароксabanу; Φ – фонове дослідження; А, В, С, D – НПТЕГ через 4, 8, 12, 24 год після прийому препарату

Набагато більш широкий інтервал гіпокоагуляційного ефекту після прийому 10 мг рівароксабану зафіксовано при оцінці тривалості дії препарату. На рис. 61 і 62 наведено НПТЕГ, зареєстровані через 4, 12, 24 год після прийому рівароксабану в обстежуваних з 24- і 16-годинним гіпокоагуляційним ефектом дії препарату.

Як видно з наведених на рис. 61–62 НПТЕГ, гіпокоагуляційний (хронометричний, структурний) тренд має місце завжди після прийому рівароксабану. Разом з тим очевидно, що в одному випадку (рис. 61) тривалість гіпокоагуляції є значущою протягом 24 год після прийому препарату (пік на 4-й год), при цьому вплив рівароксабану зазначається на всіх етапах фібриногенезу.

У другому прикладі (рис. 62) структурна і хронометрична гіпокоагуляція на всіх етапах фібриногенезу реєструється протягом 12 год. До 24-ї години реєструється слабковиражена хронометрична гіпокоагуляція тільки на завершальному етапі фібриногенезу (формування ПЗФ). Слід зазначити, що подібна реакція ГП мала місце в одного з п'яти обстежуваних здорових добровольців.

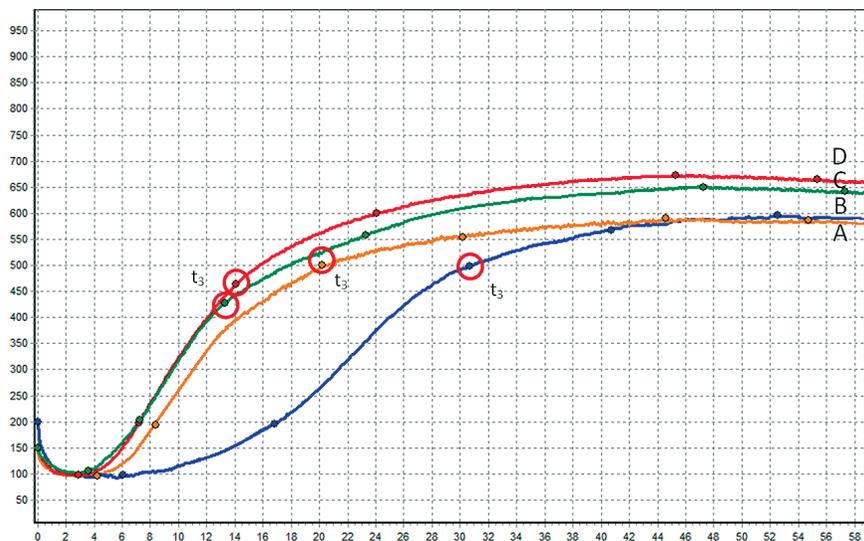


Рис. 63. Стан ГП у пацієнтів на [15-ту добу (A); 60-ту добу (B) – 1 пацієнт]; [10-ту (C) і 30-ту (D) добу – 2 пацієнт] після прийому рівароксабану (пояснення в тексті)

Не менш «цікаву» динаміку ГП на прийом рівароксабану зафіксовано у 2 хворих, які приймають препарат після коронарного стентування судин (два тижні по 15 мг/добу + 75 мг кардіомагнілу; два місяці по 10 мг/добу + 75 мг кардіомагнілу); і у хворого після прийому по 10 мг/добу рівароксабану), стану після ТЕЛА, реканалізація тромбу в лівій стегновій вені – рис. 63 на 10 і 30-ту добу.

Як видно з наведених на рис. 63 НПТЕГ, в усіх випадках реєструється гіпокоагуляційний ефект рівароксабану (зсув НПТЕГ «вправо і вниз»), однак ступінь гіпокоагуляції відрізняється в рази. Не намагаючись оцінювати антикоагулянтну терапію, звертаємо увагу читачів на необхідність моніторингу ГП, оскільки очевидно, що ефективність тромбопрофілактики залежить від підтримки сталості (мін коливань) ГП в інтервалі між прийомами препарату.

6.3.2. Оцінка гемостатичного потенціалу системи РАСК при прийомі дабігатрану етексилату

Дабігатрану етексилат:

Фармакологічна дія: антикоагулянт. Прямий інгібітор тромбіну. Дабігатрану етексилат є низькомолекулярним препаратом, що не володіє фармакологічною активністю. Після прийому внутрішньо швидко всмоктується й шляхом гідролізу, що каталізується естеразами, перетворюється на дабігатран. Дабігатран є активним, конкурентним, оборотним прямим інгібітором тромбіну і діє переважно в плазмі. Оскільки тромбін (серинова протеаза) перетворює в процесі каскаду коагуляції фібриноген на фібрин, то пригнічення його активності перешкоджає утворенню тромбу. Дабігатран пригнічує вільний тромбін, фібрин – зв'язуючий тромбін і викликану тромбіном агрегацію тромбоцитів. In vivo і ex vivo в дослідженнях на тваринах з використанням різних моделей тромбозу продемонстровано антитромботичну ефективність й антикоагулянтну активність дабігатрану після в/в застосування та дабігатрану етексилату після прийому внутрішньо. Виявлено тісну кореляцію між концентрацією дабігатрану в плазмі і вираженістю антикоагулянтного ефекту. Дабігатран подовжує активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ).

Фармакокінетика. Всмоктування. Після прийому препарату фармакокінетичний профіль дабігатрану в плазмі крові здорових добровольців характеризується швидким збільшенням у плазмі концентрації з досяг-

ненням максимальної в межах 0,5–2 год. Після досягнення C_{\max} плазмові концентрації дабігатрану знижуються біекспоненціально, кінцевий $T_{1/2}$ в середньому становить близько 14–17 год у молодих людей і 12–14 год у літніх. $T_{1/2}$ не залежить від дози. C_{\max} і AUC змінюються пропорційно дозі. Їжа не впливає на біодоступність дабігатрану етексилату, однак T_{\max} сповільнюється на 2 год. Абсолютна біодоступність дабігатрану становить близько 6,5%. У дослідженні з вивчення всмоктування дабігатрану етексилату через 1–3 год після оперативного лікування продемонстровано уповільнення всмоктування порівняно зі здоровими добровольцями. Виявлено плавне наростання AUC без появи C_{\max} в плазмі. C_{\max} спостерігали до 6 год після прийому або до 7–9 год після операції. Слід зазначити, що такі фактори, як анестезія, парез шлунково-кишкового тракту та хірургічна операція, можуть мати значення в уповільненні всмоктування незалежно від лікарської форми препарату. В іншому дослідженні було показано, що повільне всмоктування або затримка абсорбції мають місце звичайно тільки в день операції. Далі всмоктування дабігатрану відбувається швидко з досягненням C_{\max} через 2 години після прийому.

Розподіл. Встановлено низьку здатність (34–35%) зв'язування дабігатрану з білками плазми людини незалежно від концентрації препарату. V_d дабігатрану становить 60–70 л і перевищує обсяг загального вмісту води в організмі, що вказує на помірний розподіл дабігатрану в тканинах.

Метаболізм і виведення. Після прийому внутрішньо дабігатрану етексилат швидко й повністю перетворюється на дабігатран, який є активною формою в плазмі. Основним шляхом метаболізму дабігатрану етексилату є гідроліз, що каталізується естеразами, при цьому відбувається його перетворення на активний метаболіт дабігатран. При кон'югації дабігатрану утворюються чотири ізомери фармакологічно активних ацилглюкуронидів: 1 – O, 2 – O, 3 – O, 4 – O, кожен з яких становить менше 10% загального вмісту дабігатрану в плазмі. Сліди інших метаболітів виявлено тільки при використанні високочутливих аналітичних методів. Метаболізм і виведення дабігатрану були вивчені в здорових добровольців (чоловіки) після одноразового в/в введення радіоактивно-міченого дабігатрану. Виведення препарату відбувалося здебільшого через нирки (85%) в незміненому вигляді. Екскреція з калом становила близько 6% введеної дози. Протягом 168 год після введення препарату виведення загальної радіоактивності становило 88–94% дози.

Фармакокінетика в особливих клінічних випадках. У добровольців з помірними порушеннями функції нирок (КК 30–50 мл/хв) значення

AUC дабігатрану після прийому внутрішньо було у 2,7 разу більше порівняно з досліджуваними з нормальною функцією нирок. У разі ниркової недостатності тяжкого ступеня (КК 10–30 мл/хв) значення AUC дабігатрану і $T_{1/2}$ зростали відповідно у 6 і 2 рази порівняно з пацієнтами без ниркової недостатності. Порівняно з молодими людьми в літніх пацієнтів значення AUC і C_{\max} зростало, відповідно, на 40–60% і 25%. У популяційних дослідженнях фармакокінетики за участю літніх пацієнтів до 88 років встановлено, що при повторних прийомах дабігатрану зростав його зміст і в організмі. Спостережувані зміни корелювали з віковим зниженням кліренсу креатиніну. У 12 пацієнтів з помірним порушенням печінкової функції (клас В за шкалою Чайлд-П'ю) не було виявлено змін у змісті дабігатрану порівняно з контролем. У популяційних фармакокінетичних дослідженнях оцінювали параметри фармакокінетики в пацієнтів з масою тіла від 48 до 120 кг. Маса тіла справляла незначний вплив на плазмовий кліренс дабігатрану. Його вміст в організмі був вище в пацієнтів з низькою масою тіла. У пацієнтів з масою тіла більш ніж 120 кг зафіксовано зниження ефективності препарату приблизно на 20%, а при масі тіла 48 кг підвищення приблизно на 25% порівняно з пацієнтами з середньою масою тіла. У клінічних дослідженнях 3-ї фази не було виявлено відмінностей в ефективності й безпеці в чоловіків і жінок. У жінок вплив препарату був на 40–50% вище, ніж у чоловіків, однак зміни дози при цьому не потрібно. При порівняльному дослідженні фармакокінетики дабігатрану в європейців і японців після однократного і повторного прийому препарату в досліджуваних етнічних групах не було виявлено клінічно значущих змін. Фармакокінетичні дослідження в осіб негроїдної раси не здійснювалися.

Дозування. Препарат призначають внутрішньо. Дорослим для профілактики венозної тромбоемболії (ВТ) у хворих після ортопедичних операцій рекомендована доза становить 220 мг/добу одноразово (2 капс. по 110 мг).

У хворих з помірним порушенням функції нирок підвищений ризик розвитку кровотечі, рекомендована доза становить 150 мг/добу одноразово (2 капс. по 75 мг).

Для профілактики ВТ після ендопротезування колінного суглоба лікування слід починати через 1–4 год після завершення операції з прийому дози 110 мг з подальшим збільшенням дози до 220 мг/добу одноразово протягом наступних 10 днів. Якщо гемостаз не досягнутий, лікування слід відкласти. Якщо лікування не почалося в день операції, терапію слід починати з дози 220 мг/добу одноразово.

Для профілактики ВТ після ендопротезування кульшового суглоба лікування слід починати через 1–4 год після завершення операції з прийому дози 110 мг з подальшим збільшенням дози до 220 мг/добу одноразово протягом наступних 28–35 днів. Якщо гемостаз не досягнутий, лікування слід відкласти. Якщо лікування не почалося в день операції, терапію слід починати з дози 220 мг/добу одноразово.

Хворі з важким порушенням функції печінки (клас В і С за шкалою Чайлд-П'ю) або із захворюваннями печінки, здатними вплинути на виживання, або зі збільшенням більш ніж у два рази верхньої межі норми печінкових ферментів виключалися з клінічних досліджень. У зв'язку з цим застосування дабігатрану етаксилату в даній категорії хворих не рекомендується.

Після в/в введення 85% дабігатрану виводиться через нирки. У хворих з помірними порушеннями функції нирок (КК 30–50 мл/хв) існує високий ризик розвитку кровотечі. У таких хворих дозу слід знизити до 150 мг/добу.

Кліренс креатиніну визначають за формулою Кокрофта:

для чоловіків: $\text{КК (мл/хв)} = (140 - \text{вік}) \times$ для жінок $0,85 \times$ значення КК для чоловіків.

Немає даних щодо використання препарату у хворих з тяжкими порушеннями функції нирок (КК менше 30 мл/хв). Застосування препарату дабігатрану етаксилату в даній категорії пацієнтів не рекомендовано.

Дабігатран виводиться при діалізі. Клінічних досліджень у таких хворих не здійснювалося.

Досвід застосування в літніх пацієнтів у віці старше 75 років обмежений. Рекомендована доза становить 150 мг/добу одноразово. При проведенні фармакокінетичних досліджень у літніх хворих, у яких з віком відбувається зниження функції нирок, було встановлено підвищення вмісту препарату в організмі. Дозу препарату слід розраховувати так само, як і для пацієнтів з порушенням функції нирок.

Перехід від лікування дабігатраном етаксилату до парентерального введення антикоагулянтів слід проводити через 24 год після введення останньої дози дабігатрану етаксилату.

Правила використання препарату:

1. Вийняти капсули з блістера, відшаровуючи фольгу.
 2. Не видавлювати капсули через фольгу.
 3. Видалити фольгу настільки, щоб було зручно виймати капсули.
- Капсули слід запивати водою, приймати під час їжі або натщесерце.

Передозування.

Не існує антидоту до дабігатрану етексилату або до дабігатрану. Використання доз препарату, що перевищують рекомендовані, призводить до підвищення ризику кровотечі. У разі розвитку кровотечі лікування має бути призупинено для з'ясування причин кровотечі. З огляду на основний шлях виведення дабігатрану через нирки, рекомендується забезпечити адекватний діурез. За необхідності можливі хірургічний гемостаз або трансфузія свіжозамороженої плазми. Дабігатран видаляється при діалізі, однак клінічний досвід застосування цього методу відсутній.

Лікарська взаємодія. Спільне застосування з лікарськими засобами, що впливають на гемостаз або процеси коагуляції, включаючи антагоністи вітаміну К, може істотно підвищити ризик розвитку кровотечі.

У разі застосування з аторвастатином взаємодію не зафіксовано.

При спільному застосуванні фармакокінетика диклофенаку і дабігатрану етексилату не змінюється, що свідчить про незначну взаємодію. Застосування протягом короткого часу НПЗЗ для зниження болю після операції не підвищувало ризику виникнення кровотечі.

Є обмежений досвід застосування дабігатрану етаксилату в поєднанні з тривалим систематичним застосуванням НПЗЗ, у зв'язку з чим потрібен ретельний контроль за станом пацієнтів.

Фармакокінетичної взаємодії з дигоксином не виявлено.

У клінічних дослідженнях не виявлено впливу комбінації пантопразолу або інших інгібіторів протонового насоса і дабігатрану етаксилату на розвиток кровотечі або фармакологічних ефектів.

Багаторазове введення верапамілу протягом кількох днів призводило до підвищення концентрації дабігатрану на 50–60%. Цей ефект може бути знижений при призначенні дабігатрану, як мінімум, за 2 год до прийому верапамілу.

Потенційні індуктори, такі, як рифампіцин і екстракт трави звіробою, можуть зменшувати ефект дабігатрану. Слід бути обережним при спільному використанні дабігатрану з подібними препаратами.

У разі застосування дабігатрану з антацидами і засобами, що пригнічують шлункову секрецію, зміни дози дабігатрану не потрібно.

Не виявлено взаємодії дабігатрану з опіоїдними анальгетиками, діуретиками, парацетамолом, НПЗЗ (у т.ч. інгібіторами ЦОГ-2), інгібіторами ГМК-КоА-редуктази, препаратами, що знижують рівень холестерину/тригліцеридів (які не належать до статинів), блокаторами рецепторів ангіотензину II, інгібіторами АПФ, бета-адреноблокаторами, блокаторами кальцієвих каналів, прокінетиками, похідними бензодіазепіну.

Незважаючи на те що всі НОАК володіють подібними фармакокінетичними параметрами, вони відрізняються кратністю застосування в пацієнтів з фібриляцією передсердь: дабігатран і апіксабан – 2 рази/добу, а рівароксобан і едоксабан – 1 раз/добу, а при профілактиці ВТЕУ при артропластиці дабігатран застосовують як один раз, так і два рази на добу.

Маючи у своєму розпорядженні всього два випадки оцінки ГП методом НПТЕГ у хворих після артропластики кульшового та колінного суглобів, які приймали дабігатран по 150 мг 1 раз/добу, на рис. 64, ми показали незначні відмінності в стані ГП обстежуваних пацієнтів. Оцінка ГП в обох випадках здійснювалася через 8 год після прийому препарату.

Як видно з наведених НПТЕГ, ГП обстежуваних в обох випадках може бути охарактеризований як «структурна і хронометрична» нормокоагуляція з величиною аналізованих показників у діапазоні референтних величин здорових осіб. Не маючи НПТЕГ хворих в періопераційному періоді, можна дійти висновку, що даний стан ГП обумовлений терапевтичним ефектом дабігатрану етаксилату.

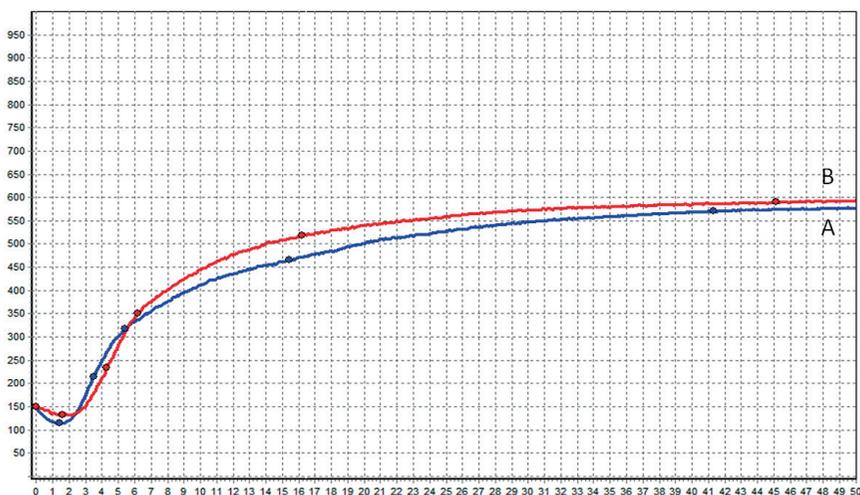


Рис. 64. Стан ГП у хворих артропластиком тазостегнового (А) і колінного (В) суглобів, на 10 і 13-тю добу відповідно після щоденного прийому дабігатрану етаксилату 150 мг/добу

Дослідження впливу дабігатрану етаксилату на ГП здорових добровольців проводилося в п'яти осіб (чоловіки у віці 28–36 років). Оскільки в усіх обстежуваних тривалість «гіпокоагуляційного» ефекту препарату була різною, на рис. 65–69 наведено динаміку ГП кожного обстежуваного після прийому 150 мг дабігатрану етаксилату.

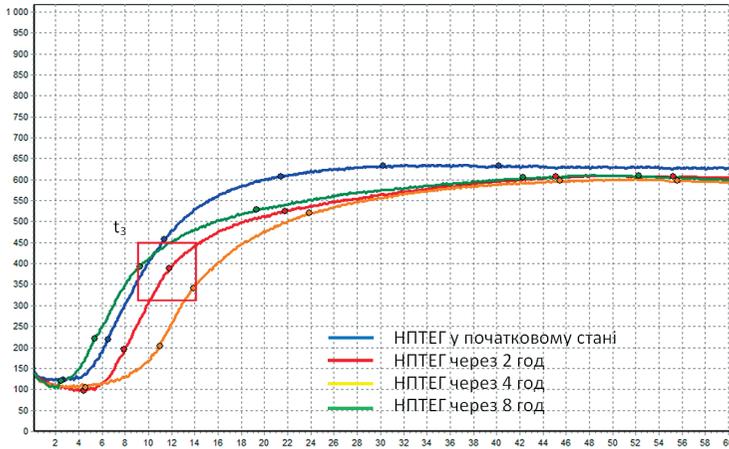


Рис. 65. Динаміка ГП здорового добровольця після прийому 150 мг дабігатрану етаксилату

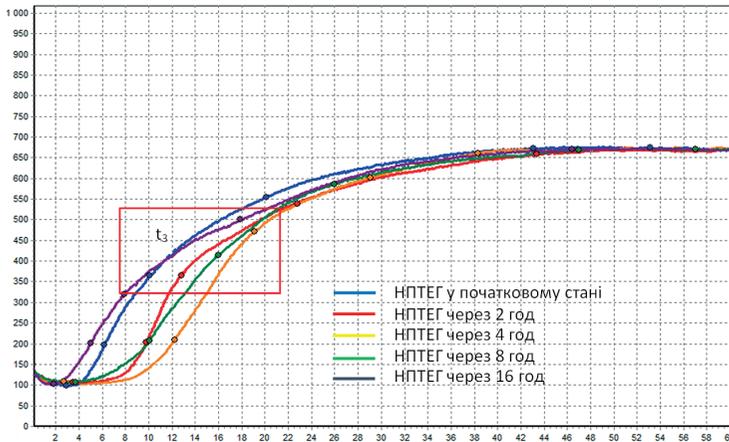


Рис. 66. Динаміка ГП здорового добровольця після прийому 150 мг дабігатрану етаксилату

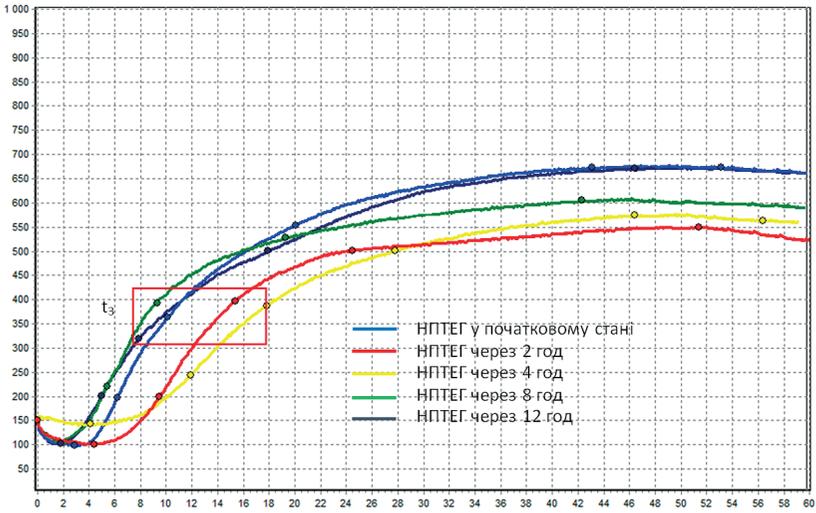


Рис. 67. Динаміка ГП здорового добровольця після прийому 150 мг дабігатрану етаксилату

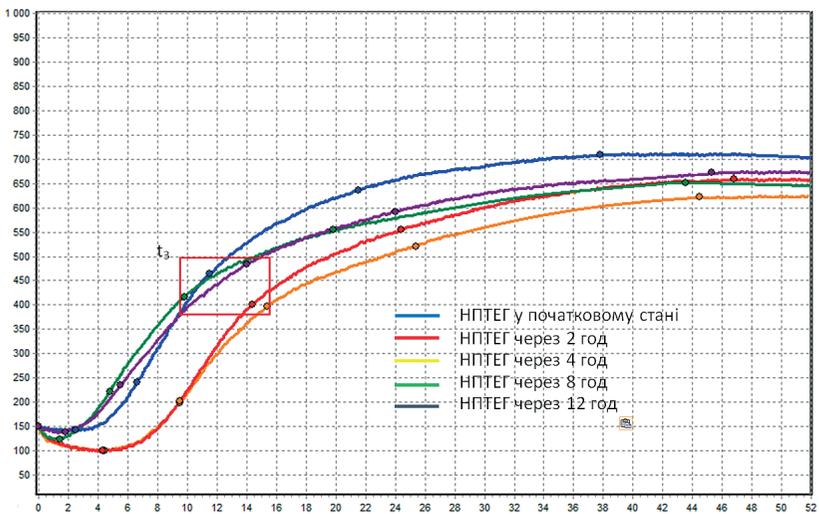


Рис. 68. Динаміка ГП здорового добровольця після прийому 150 мг дабігатрану етаксилату

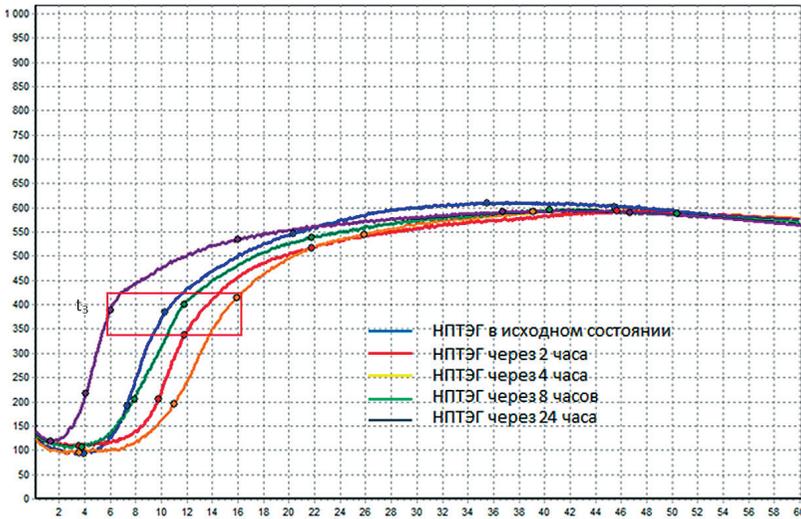


Рис. 69. Динаміка ГП здорового добровольця після прийому 150 мг дабігатрану етаксилату

Як бачимо з наведених на рис. 65–69 НПТЕГ, динаміка ГП після прийому 150 мг дабігатрану етаксилату поряд з характерними змінами, які зафіксовано в усіх випадках, такими, як:

1. Значуще зниження агрегаційної активності ФЕК і посилення суспензійної стабільності крові ($> \text{ИКК}$; $> t_1$).
2. Хронометричною гіпокоагуляцією на етапі формування ПЗФ ($> t_3$).
3. Максимально вираженим гіпокоагуляційним ефектом до 4 год ($\text{max} > t_3$; $\text{max} < \text{КТА}$; ИКД).
4. Відсутність змін структури згустку ($\text{МА} \pm 1\%$).

Тривалість антикоагуляційного ефекту на етапах ампліфікації і пропagaції не перевищує 8–12 год, а в інтервалі 16–24 год, характеризується гіперкоагуляційним зсувом НПТЕГ «вліво».

Зазначене, з очевидністю диктує **необхідність персоніфікувати підхід** до підбору дози і дискретності призначення препарату в конкретних клінічних випадках.

6.4. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при прийомі інших груп антикоагулянтів

6.4.1. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при прийомі сулодексиду

Серед антикоагулянтів прямої дії останніми роками набуває заслуженої популярності сулодексид.

Сулодексид

Антикоагулянтний засіб прямої дії.

Фармакологічні властивості. Сулодексид є натуральним продуктом, екстрагованим і виділеним із слизової оболонки тонкого кишечника свині. Є природною сумішшю глікозаміногліканів (ГАГ): гепаріноподобної фракції з молекулярною масою 8000 дальтон (80%) і дерматансульфату (20%).

Механізм дії сулодексиду обумовлений двома основними властивостями: швидкодійою гепаріноподібна фракція має спорідненість з антитромбіном III (АТIII), а дерматанова – до кофактору II гепарину (КГII).

Фармакологічна дія: антикоагулянтна, ангіопротекторна, профібринолітична, антитромботична.

Фармакодинаміка: антикоагулянтна дія виявляється завдяки спорідненості до кофактору II гепарину, який інактивує тромбін.

Механізм антитромботичної дії пов'язаний з пригніченням активованого X фактора, з посиленням синтезу і секреції простагліцину (ПГІ2) зі зниженням рівня фібриногену в плазмі крові.

Профібринолітична дія обумовлена підвищенням в крові рівня тканинного активатора плазміногену і зниження змісту його інгібітора.

Ангіопротекторна дія пов'язана з відновленням структурної та функціональної цілісності клітин ендотелію судин, з відновленням нормальної щільності негативного електричного заряду пір базальної мембрани судин. Крім того, препарат нормалізує реологічні властивості крові за рахунок зниження рівня тригліцеридів (стимулює ліполітичний фермент – ліпопротеїнліпазу, гідролізуючу тригліцериди, що входить до складу ЛПНЩ).

Ефективність застосування препарату при діабетичній нефропатії визначається здатністю сулодексиду зменшувати товщину базальної мембрани і продукцію екстрацелюлярного матриксу шляхом зниження проліферації клітин мезангіума.

Фармакокінетика: 90% сулодексиду абсорбується в ендотелії судин, що перевищує його концентрацію в тканинах інших органів у 20–30 разів і всмоктується в тонкому кишківнику. Метаболізується в печінці та нирках. На відміну від нефракціонованого гепарину й низькомолекулярних гепаринів сулодексид не піддається десульфатуванню, яке призводить до зниження антитромботичної активності і значно прискорює елімінацію з організму. Розподіл дози по органах показало, що препарат метаболізується і виводиться нирками через 4 год після введення. Через 24 год після внутрішньовенного введення препарату екскреція з сечею становить 50% сполуки, а через 48 год – 67%.

Показання до застосування:

- ангіопатії з підвищеним ризиком тромбоутворення, у тому числі і після перенесеного інфаркту міокарда;
- порушення мозкового кровообігу, включаючи гострий період ішемічного інсульту і період раннього відновлення; дисциркуляторна енцефалопатія, обумовлена атеросклерозом, цукровим діабетом, гіпертонічною хворобою; судинна деменція;
- оклюзійні ураження периферичних артерій як атеросклеротичного, так і діабетичного генезу;
- флебопатії, тромбози глибоких вен;
- мікроангіопатії (нефропатія, ретинопатія, нейропатія) і макроангіопатії при цукровому діабеті (синдром діабетичної стопи, енцефалопатія, кардіопатія);
- тромбофілічні стани, антифосфоліпідний синдром (призначають спільно з ацетилсаліциловою кислотою, а також слідом за НМГ);
- лікування гепариніндукованої тромботичної тромбоцитопенії, оскільки не викликає і не посилює її.

Жодна з робіт, в яких оцінювали протитромботичний ефект сулодексиду, не містить оцінки фармакодинамічного ефекту препарату на ГП. У зв'язку з цим ми вважаємо, що читачеві буде цікаво звернути увагу на динаміку НПТЕГ після прийому сулодексиду як у здорових добровольців, так і в пацієнтів у різних клінічних ситуаціях.

У п'яти здорових добровольців у віці 25–27 років досліджували динаміку ГП до і після прийому 500 ЛЕ сулодексиду через кожні 2 год, протягом 8 год, після прийому препарату.

На рис. 70 наведено НПТЕГ здорового добровольця С., 26 р.

Як видно з наведених НПТЕГ, значущі зміни ГП реєструються через 4 год після прийому препарату тільки на етапі ініціації

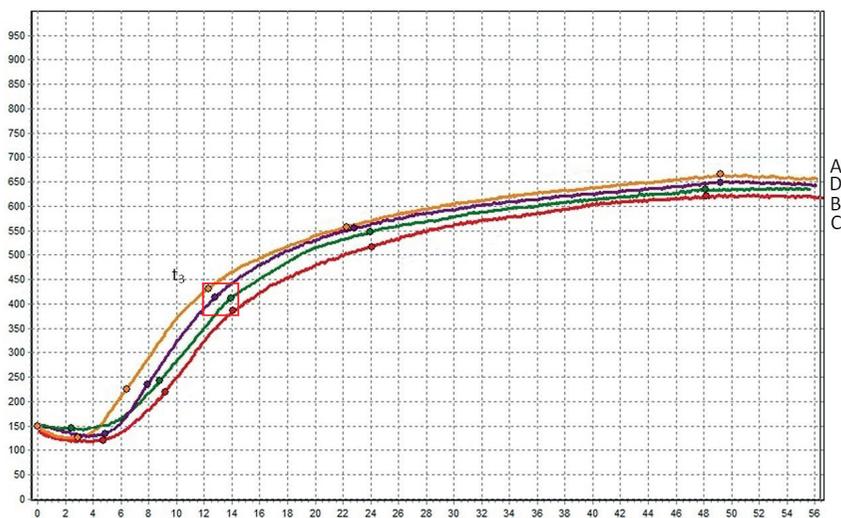


Рис. 70. НПТЕГ до (A) і через 2 (B), 4 (C) і 6 (D) годин після прийому 500 ЛЕ сулодексиду здорового добровольця С., 26 р.

($t_1 > \sim$ у 2 рази; ІКК $< \sim$ на 50%). Реєстровані зміни свідчать про зниження агрегаційної активності ФЕК, підвищення її суспензійної стабільності. Припускаючи антикоагулянтну дію сулодексиду, можна говорити про тренд до хронометричної і структурної гіпокоагуляції ГП обстежуваних. Така динаміка НПТЕГ, з різним ступенем вираженості мала місце в усіх обстежуваних.

Ураховуючи те що антитромботичні, антикоагулянтні ефекти препарату декларуються фірмою-виробником при курсовому прийомі препарату, ми вивчили дію 500 ЛЕ сулодексиду через сім днів після прийому препарату всіма обстежуваними добровольцями. На рис. 71 наведено НПТЕГ п'яти здорових добровольців до і через 7 днів після прийому 500 ЛЕ сулодексиду по 250 ЛЕ * 2 рази/добу.

Як видно з наведених на рис. 71 НПТЕГ, семиденний курс прийому 500 ЛЕ сулодексиду зумовлює значні зміни ГП. Гіпокоагуляційний тренд, який реєструється на всіх етапах фібриногенезу від ініціації, ампліфікації/пропагації, латеральної збірки стабілізації ($> t_1, t_2, t_3$), свідчить про формування хронометричної гіпокоагуляції

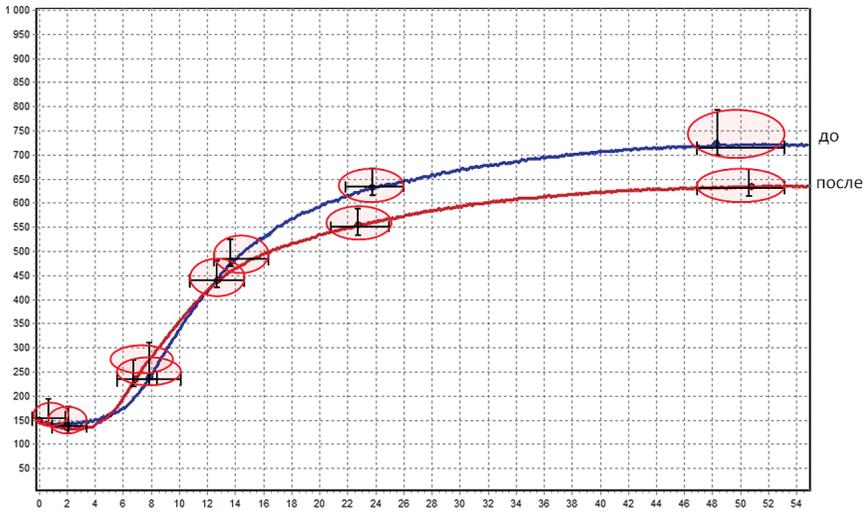


Рис. 71. НПТЕГ здорових добровольців до і через 7 дів після прийому 500 ЛЕ сулодексиду по 250 ЛЕ * 2 рази/день

за збереження практично незмінного часу формування ПЗФ (t_3), на тлі формування структурної гіпокоагуляції ($< MA$).

Отже, можна констатувати, що курсовий прийом препарату, який рекомендується фірмою-виробником (15–30 днів) і (30–40 днів), очевидно здійснює гіпокоагуляційний ефект, що відрізняється від усіх досліджуваних нами антикоагулянтів тим, що забезпечує «стабільний» рівень структурної і хронометричної гіпокоагуляції протягом усього курсу лікування, що дійсно робить низькою ймовірність геморагічних ускладнень і створює інші переваги сулодексиду порівняно з іншими антикоагулянтами, декларованими в інструкції із застосування.

Перш ніж перейти до розгляду клінічних прикладів використання сулодексиду, автори, будучи переконаними апологетами персоналіфікованої антикоагулянтної терапії, вважають за необхідне викласти кілька ключових положень останньої:

Антикоагулянтна терапія завжди має супроводжуватися контролем ГП пацієнта, «глобальним» тестом, що забезпечує оцінку функціонального стану всіх ланок системи РАСК.

Основною метою моніторингу ГП є забезпечення ключового принципу антикоагулянтної терапії – «2П – 2Д»: препарат – тривалість терапії, доза, дискретність.

Оцінка ефективності антикоагулянтного ефекту обраного препарату повинна здійснюватися на тлі проведеної терапії без скасування всіх, раніше призначених препаратів.

На рис. 72 наведено НПТЕГ породіллі Д., 30 р., вагітність 37–38 тижнів, стан після гострого тромбозу правої клубової вени.

Як видно з наведених, в інтерфейсі НПТЕГ, динаміка останніх після 13-денного курсу терапії сулодексиду може бути оцінена як зсув НПТЕГ «вправо і вниз».

Досить слабо виражена хронометрична гіпокоагуляція, підвищення ЗСК, зниження агрегаційної функції ФЕК, незначна структурна гіпокоагуляція – стан гемостазу, що забезпечує адекватну реакцію ГП при проведенні оперативного втручання ВКР.

Наступний клінічний приклад демонструє динаміку ГП при переведенні антикоагулянтної терапії фраксипарином (0,4 * 2 рази/добу) на сулодексид (1к * 2 рази/добу). Хвора Д. О.С., 30 р., вагітність

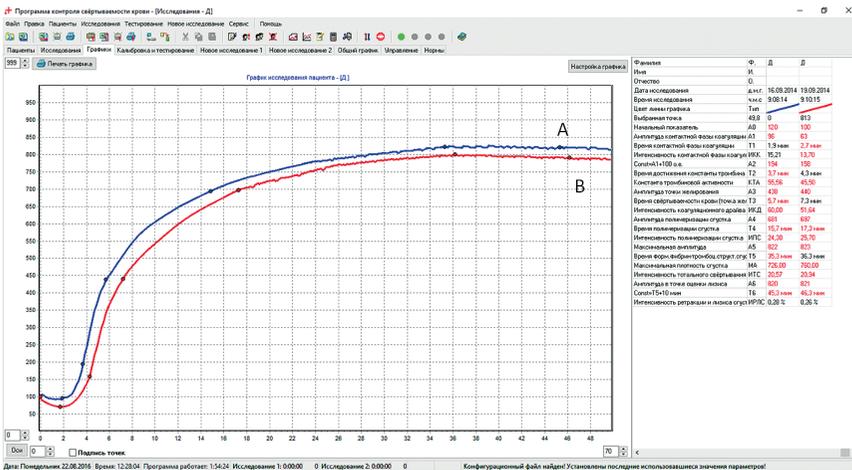


Рис. 72. НПТЕГ до (А) і після (В) прийому сулодексиду (250 ЛЕ * 2 рази/добу) протягом 13 днів

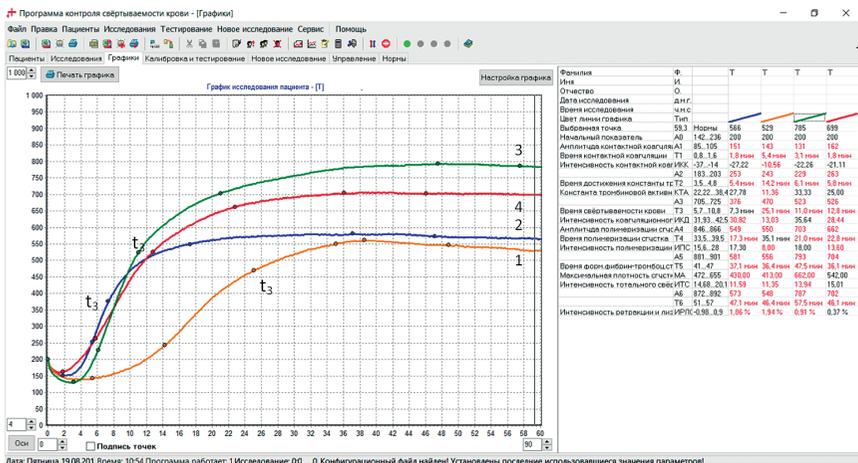


Рис. 73. НПТЕГ в інтерфейсі програми ІКС «Гемо-3М» через 4 год (1), через 12 год (2) після п/ш введення фраксипарину 0,4 мл; через добу (3) і через 14 діб (4) після прийому сулодексиду

28–29 тижнів, спадкова тромбофілія, гомозигота PAI-1, гетерозигота (MTHFR) с-м репродуктивних втрат.

На рис. 73 в інтерфейсі подано НПТЕГ через 12 год після п/ш введення фраксипарину і сулодексиду (250 ЛЕ * 2 р./добу).

Можливість моніторингу ГП чітко демонструє раніше озвучену нами проблему дискретності призначення НМГ без урахування тривалості антикоагулянтного ефекту препарату.

Порівняльний аналіз 1 і 2 НПТЕГ показує, що 12-годинний інтервал між введенням фраксипарину не забезпечує в даному конкретному разі «перманентної» гіпокоагуляції. Ми вважаємо, що 300% динаміка ТЖ, 2- і 3-кратні коливання тромбінової активності, латеральної збірки фібрину за практично незмінної структури згустку не можуть вважатися адекватною антикоагулянтною терапією.

Інша картина засвідчується при зміні НМГ на сулодексид. Уже через добу після прийому (1 к * 2 р – 500 ЛЕ). Реєструється помірна структурна і хронометрична гіпокоагуляція (порівняно з вихідним станом), що зберігається на фоні двотижневого курсу антикоагулянтної терапії сулодексидом.

Отже, оцінювана ефективність антикоагулянтної терапії сулодексидом порівняно з НМГ, рекомендованими в усіх схемах антикоагулянтної терапії, можна констатувати, що антикоагулянтний ефект препарату (сулодексиду) значно нижчий, ніж у НМГ, однак виявляється на всіх етапах фібриногенезу – від ініціації до формування ПЗФ – і не супроводжується значними коливаннями ГП.

Наступний клінічний приклад 30-денного курсу антикоагулянтної терапії сулодексидом (1 к * 2 рази/добу) досить переконливо, на наш погляд, демонструє сприятливий ефект препарату на нормалізацію ГП, хворого Ж. Е.М. (28 тижнів) зі спадковою тромбофілією (МТНFR; МTR-мутація; РАІ-1) ВБВНК; ХВН0. Ожиріння 2 ступеня, гестоз, АГ.

На рис. 74 наведено НПТЕГ хворої Ж. після прийому сулодексиду.

Як видно з наведених НПТЕГ, динаміка останніх свідчить про характерний для антикоагулянтів зсув – «вправо і вниз». При цьому має місце виражена реакція посилення ЗСК ($> t_3$) і нормалізація агрегаційної активності ФЕК ($< ІКК$), що супроводжується структурною

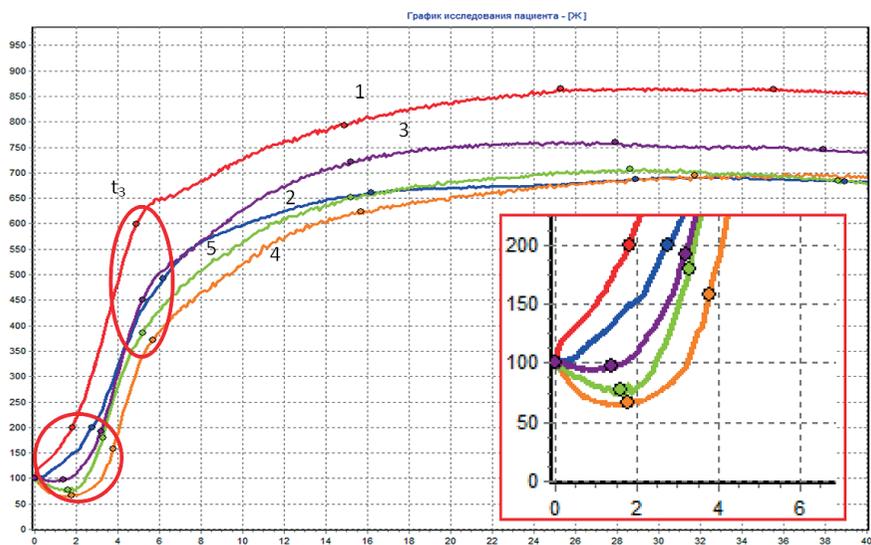


Рис. 74. НПТЕГ хворої Ж. до (1), через 1 (2), 2 (3), 3 (4), 4 (5) тижні після прийому 250 ЛЕ * 2 рази/добу сулодексиду

гіпокоагуляцією ($< \text{ІКД}$) на фоні практично незмінного часу настання точки желювання ($\approx t_3$). Структурна гіпокоагуляція, що формується через 7 днів після прийому препарату ($< \text{МА}$), реєструється протягом усього 30-денного курсу терапії. Можна констатувати, що курсова терапія сулодексидом (250 ЛЕ * 2 рази/добу) забезпечує нормалізацію ЗСК і АА ФЕК і формує структурну, помірно виражену гіпокоагуляцію.

6.4.2. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC при прийомі апіксабану

Апіксабан

Антикоагулянт прямої дії, селективний інгібітор фактора згортання крові Ха (FХa).

Фармакологічна дія. Антитромботична.

Фармакодинаміка. Апіксабан є потужним прямим інгібітором FХa, зворотно і селективно блокує активний центр. Препарат призначений для перорального застосування. Для реалізації антитромботичної активності апіксабану не потрібно наявності антитромбіну ІІІ. Апіксабан пригнічує вільний і пов'язаний FХa, а також активність протромбінази. Апіксабан не справляє безпосереднього прямого впливу на агрегацію тромбоцитів, але опосередковано пригнічує агрегацію тромбоцитів, індувану тромбіном. Унаслідок пригнічення активності FХa апіксабан запобігає утворенню тромбіну і тромбів. У результаті придушення FХa змінюються значення показників системи згортання крові: подовжується ПВ, АЧТЧ і відбувається збільшення МНВ.

Зміни цих показників при застосуванні препарату в терапевтичній дозі незначні і досить варіабельні. Тому використання з метою оцінки фармакодинамічної активності апіксабану не рекомендується.

Інгібування апіксабаном активності FХa доведено за допомогою хромогенного тесту з використанням гепарину Rotachrom. Зміна анти-FХa активності прямо пропорційна підвищенню концентрації апіксабану в плазмі крові, при цьому максимальні значення активності засвідчуються при досягненні C_{max} апіксабану в плазмі крові. Лінійна залежність між концентрацією і анти-FХa активністю апіксабану реєструється в широкому діапазоні терапевтичних доз препарату. Зміни анти-FХa активності при зміні дози й концентрації апіксабану більш виражені і менш варіабельні, ніж показники згортання крові.

На фоні терапії апіксабаном не вимагається проведення рутинного моніторингу його антикоагуляційного ефекту, проте виконання каліброваного кількісного тесту анти-FXa активності може бути корисним в ситуаціях, коли інформація про наявність апіксабану в крові може бути корисна для прийняття рішення про продовження терапії. Порівняно з варфарином на фоні застосування апіксабану зазначається менша кількість кровотеч, включаючи внутрішньочерепний крововилив.

Показання препарату апіксабан:

- профілактика венозної тромбоемболії в пацієнтів після планового ендопротезування кульшового або колінного суглоба;
- профілактика інсульту та системної тромбоемболії в дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька чинників ризику (таких, як інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі, вік 75 років і старше, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, що супроводжується симптомами хронічної серцевої недостатності (функціональний клас II і вище за класифікацією NYHA)). Виняток становлять пацієнти з важким і помірним мітральним стенозом або зі штучними клапанами серця;
- лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА.

Не маючи досвіду застосування препарату в клінічній практиці, автори в цьому посібнику, пропонують читачеві НПТЕГ зареєстровані в здорових добровольців до і після прийому апіксабану в дозі 2,5 і 5,0 мг.

Оцінка ГП здійснювалася в тій самій групі волонтерів, у яких оцінювався антикоагулянтний ефект рівароксабану, дабігатрану етексилату, сулодексиду. У доступній нам вітчизняній і зарубіжній літературі ми не виявили інформації про вплив апіксабану на гемостатичний потенціал, тому подані матеріали, на нашу думку, допоможуть читачеві при виборі режиму персоналізованої антикоагулянтної терапії з використанням апіксабану.

На рис. 75 наведено НПТЕГ, зареєстровані в добровольця Д., 27 років, до і через 2, 4, 6, 8 годин після прийому 2,5 мг апіксабану.

Як видно з поданих НПТЕГ, ГП обстежуваного після прийому 2,5 мг апіксабану практично не змінюється протягом 6 год спостереження. Значні зміни НПТЕГ не реєструються на жодному етапі фібриногенезу, більш того, через 6 год після прийому препарату реєструється виражений зсув НПТЕГ «вліво».

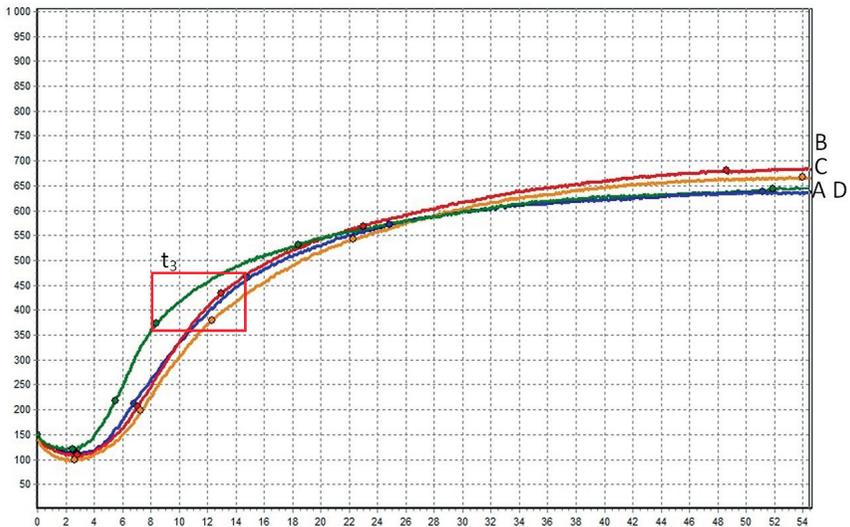


Рис. 75. НПТЕГ до (A); через 2, 4, 6 год B, C, D після прийому 2,5 мг апіксабану

Збільшення дози препарату до 5 мг призводить до гіпокоагуляційного зсуву ГП «вправо і вниз», що свідчить про формування структурної і хронометричної гіпокоагуляції протягом 2, 4, 6 год після прийому препарату. Зміни ГП, які реєструються на всіх етапах фібриногенезу: значно підвищується ЗСК, знижується агрегаційна активність ФЕК ($> t_1$, $< ІКК$), знижується тромбінова активність ($< КТА$), зсув ТЖ вправо ($> t_3$) супроводжується структурною гіпокоагуляцією як на протеолітичному, так і на полімеризаційному етапах фібриногенезу ($< ІКД$; $< ІПЗ$; $< МА$) (рис. 76).

Практично ідентична картина в динаміці НПТЕГ засвідчується в іншого добровольця після прийому апіксабану в дозі, що рекомендується фірмою виробником, — 2,5 мг.

На рис. 77 видно, що через 2 год після прийому препарату реєструється зсув ТЖ «вправо» з 9,7 до 10,7 хв, за незначного посилення ЗСК на фоні незмінного ІТЗ — 14,8 в.о. в початковому стані і 15 в.о. через 2 год після прийому препарату, що свідчить про відсутність змін у процесі формування ПЗФ.

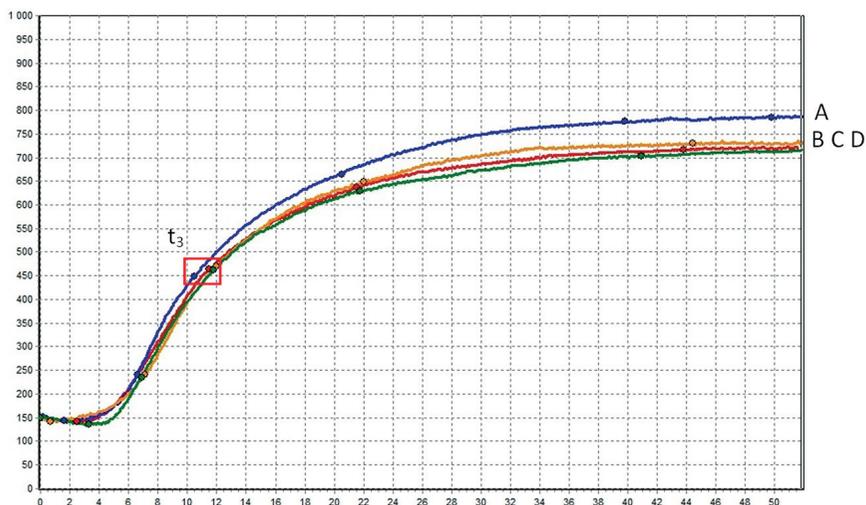


Рис. 76. НПТЕГ до (A) і через 2, 4, 6 год (B, C, D відповідно) після прийому 5 мг апіксабану

Як видно з наведених НПТЕГ, через 2 год після прийому препарату реєструється виражений зсув НПТЕГ «вправо і вниз», який свідчить про структурну і хронометричну гіпокоагуляцію. Зміни ГП відбуваються практично на всіх етапах фібриногенезу від ініціації ($> t_1$, $< \text{ІКК}$); ампліфікація/пропагації ($< \text{КТА}$, $> t_2$, $< \text{ІКД}$), стабілізації згустку ($< \text{ІТЗ}$).

Важливим, на нашу думку, є факт збереження структурної і хронометричної гіпокоагуляції через 4, 6 год після прийому препарату на етапі формування ПЗФ ($< \text{МА}$, $< \text{ІТЗ}$, $> t_3$), незважаючи на повернення показників протеолітичного етапу до вихідного стану. Менш виражену, але подібну реакцію ГП зафіксовано в усіх п'яти добровольців.

Прекрасно усвідомлюючи те, що будь-які суттєві висновки на прикладі оцінки ГП у п'яти волонтерів, м'яко кажучи, складно робити, з упевненістю можна констатувати, що доза апіксабану в 2,5 мг * 2 рази/добу не може забезпечити необхідного антикоагулянтного ефекту, а теза про непотрібність контролю ГП при проведенні терапії апіксабаном є помилковою.

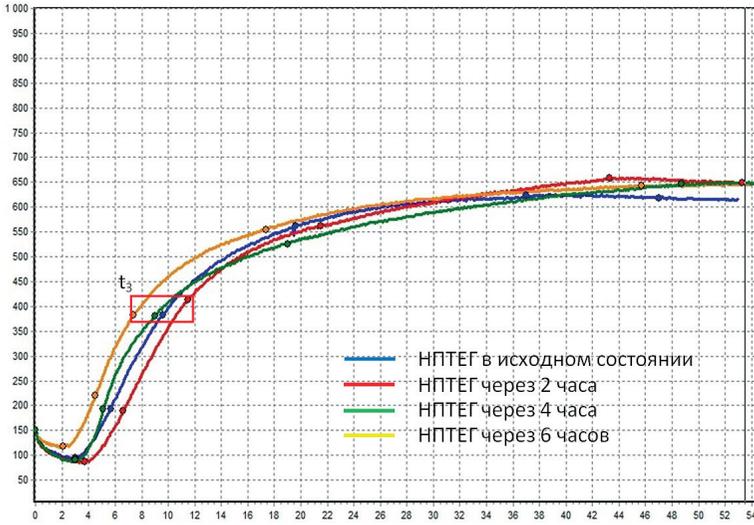


Рис. 77. НПТЕГ до (А) і через 2, 4, 6 год (В, С, D відповідно) після прийому 2,5 мг апіксабану

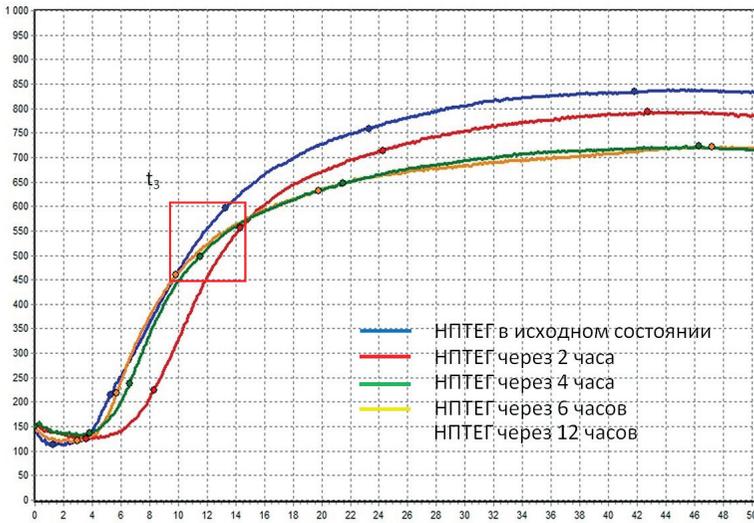


Рис. 78. НПТЕГ до (А) і через 2, 4, 6 годин (В, С, D відповідно) після прийому 5 мг апіксабану

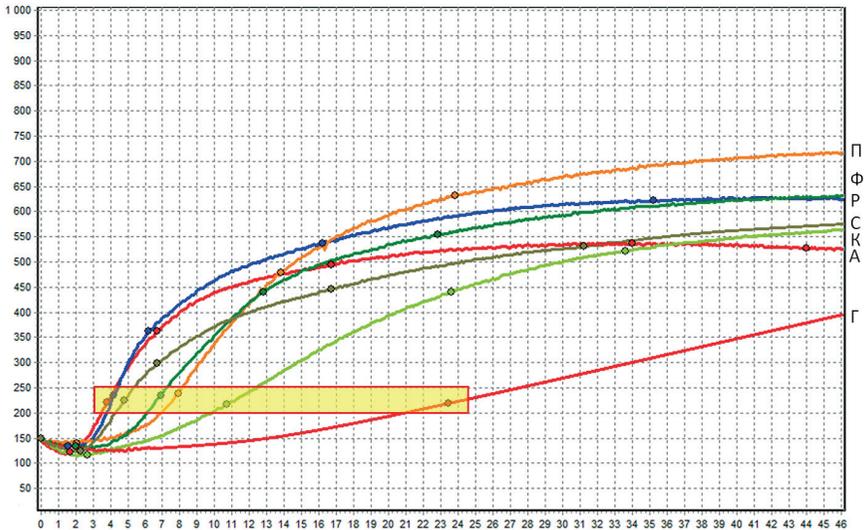


Рис. 79. НПТЕГ здорового добровольця Д. на вершині дії антикоагулянтів:

Ф – фонове дослідження; Г – через 15 хв після в/в 5000 ОД гепарината натрію;
 А – через 2 год після прийому 5,0 мг апіксабану; К – через 4 год після п/ш введення 0,4 мл еноксапарину NA; С – через 4 год після прийому 250 ЛЕ суллодексиду; Р – через 12 год після прийому 10 мг ривароксабану; П – через 12 год після прийому 150 мг дабігатрану етексилату; – динаміка t_2 (КТА).

На рис. 79 подано НПТЕГ, зареєстровані в 1 з 5 здорових добровольців на вершині дії досліджуваних антикоагулянтів.

Метою даної заключної ілюстрації є можливість показати, що для оцінки антиагрегантного/антикоагулянтного ефекту будь-якого препарату в повсякденній клінічній практиці досить зробити визначення ГП в цільній крові до і на передбачуваному піку дії препарату методом НПТЕГ. Динаміка хронометричних показників (t_1 , t_2 , t_3 , t_4 , t_5 , t_6) дозволяє оцінити дію препарату на всі етапи фібриногенезу і можливого лізису згустку, а визначення ІКК, КТА, ІКД, ІПЗ, ІТЗ, ІРЛЗ – отримати уявлення про суспензійну стабільність крові, агрегаційну активність ФЕК, а також про структуру згустку на етапах желювання, латеральної збірки і формування ПЗФ.

7

Оцінка гемостатичного потенціалу системи РАСК при різних клінічних ситуаціях

У завершальному розділі даного poradnika ми хочемо показати читачеві разом із графіками НПТЕГ при різних клінічних станах динаміку ГП, яка реєструється при максимальному напруженні останнього, яке відбувається при двох взаємно протилежних станах – кровотечі і тромбозі.

На рис. 80 наведено НПТЕГ, зареєстровані в породіллі Б., 37 р. до і після виконання ВКР. Крововтрата → 500 мл, інтраопераційна трансфузія 500 мл, кристалоїдів.

Як видно з наведених НПТЕГ, стан ГП обстежуваної в передопераційний період характеризується зсувом «вгору», що свідчить про структурну гіперкоагуляцію (ІКД = 85; МА = 960; ІТЗ = 33) і хронометричну нормокоагуляцію (ТЖ = 6,25; $t_5 = 30$).

Суспензійна стабільність крові знижена ($t_1 = 0,15$ хв), агрегаційна активність ФЕК різко підвищена (ІКК = -70 в.о.).

Процес латеральної збірки фібрину значно посилений, на етапі полімеризації (ІПЗ > у 2 рази), також активований етап стабілізації (ІТЗ > у 2 рази), літична активність крові не визначається (ІРЛЗ = 0%); антикоагуляційна активність крові в межах максимальних величин референтних значень у групі здорових жінок (ОКСПА = 2,82 в.о.).

Гемостатичний потенціал системи РАСК після вилучення плоду і видалення плаценти (НПТЕГ – 2), як і раніше, зберігає «зсув вліво» ($t_3 = 6$ хв), структурна гіперкоагуляція виражена значно слабкіше МА = 715 в.о. проти 960 в.о. до операції. Зберігається структурна й хронометрична гіперкоагуляція.

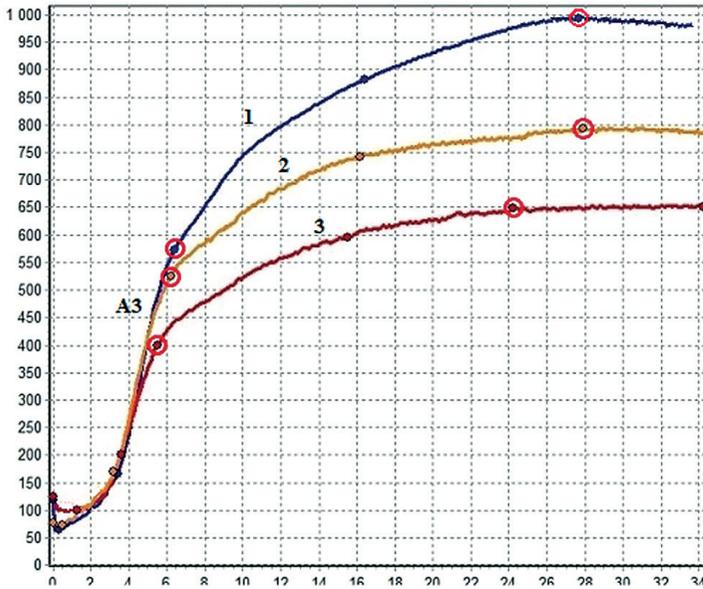


Рис. 80. НПТЕГ до операції (1), після видалення плаценти (2), 10 хв після закінчення операції (3)

Суспензійна стабільність ФЕК підвищується ($t_1 = 0,21$ хв), агрегаційна активність ФЕК значно знижується – ІКК = –10 проти –70 в.о. до операції.

Значно знижується інтенсивність процесів полімеризації (ІПЗ = 22,5 проти 32 в.о.) і стабілізації фібрину (ІТЗ = 24 проти 33 в.о.).

Реєструється помірна літична активність крові (ІРЛЗ = 0,8%) і зростання антикоагулянтної активності (КСПА = 3,33 в.о.)

Після завершення оперативного втручання ГП має виразну тенденцію до нормалізації. Усі показники НПТЕГ знаходяться в межах референтних величин здорових осіб. Помірне підвищення КТА (4,3) і ІКД (54,5) свідчать про підвищену активність процесу гемокоагуляції (характерний стан системи РАСК в п/о періоді), компенсує помірною напруженістю антикоагулянтної (КСПА = 2,95) і літичної (ІРЛЗ = 0,6%) активностями. Концентрація фібриногену = 4,0 г/л; тромбоцитів – $250 \cdot 10^9$ /л; АТІІІ = 100%.

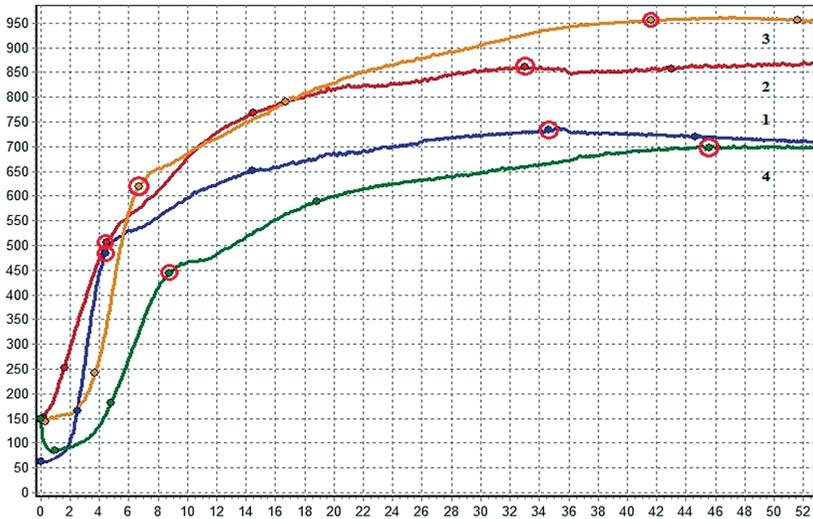


Рис. 81. НПТЕГ породіллі С. 32, р., до (1), під час (2–3) і після виконання ВКР (4)

На рис. 81 наведено НПТЕГ, зареєстровану в породіллі з діагнозом «вагітність 39 тижнів, прееклампсія помірна», ПВП, кровотеча, операція ВКР, геморагічний синдром. Інтроперативна крововтрата ≈ 2000 мл.

Обсяг в/в інфузій:

- 1) кристалоїди 3000 мл;
- 2) гелоплазма – баланс 500 мл;
- 3) реінфузія еритроцитів 250 мл;
- 4) СЗП = 300 мл.

ГП системи РАСК обстежуваної на фоні кровотечі (НПТЕГ 1 до операції), характеризується різким зсувом «вліво і вгору», що свідчить про структурну і хронометричну гіперкоагуляції (ТЖ = 4,0'; КТА = 50 в.о.; ІКД = 102 в.о.). Посилення тромбінової активності супроводжується різким підвищенням антикоагулянтної (КСПА = 5,8 в.о.) і літичної (ІРЛЗ = 2,5%) активності.

Суспензійна стабільність крові знижена, відзначається внутрішньосудинна активація процесу гемокоагуляції – ІКК не визначається.

ся. $O.F. = 3,2$ г/л; $ATIII = 110\%$, показники червоної крові: $Ht = 28\%$; $Hb = 98$ г/л; тромбоцити – $200 * 10^9$ /л.

НПТЕГ зареєстрована після інтраопераційної крововтрати (близько 1500) № 2. Характеризується структурною і хронометричною гіперкоагуляцією ($KTA = 67$; $MA = 760$), різким зростанням полімеризаційної і стабілізаційної активності ($IP3 = 26,5$; $IT3 = 23$), зниженням антикоагулянтної ($KSPA = 3,3$ в.о.) і літичної активності ($IPЛЗ = 1\%$). Внутрішньосудинна активність гемокоагуляції зберігається.

ГП, зареєстрований після проведення трансфузійної терапії (НПТЕГ 3), свідчить про істотне зниження тромбінової активності ($KTA = 37$; $IKD = 75$) на фоні «структурної гіперкоагуляції» ($MA = 800$ в.о.). Засвідчується нормалізація процесу латеральної збірки фібрину ($IP3 = 17,5$ в.о.), етапу стабілізації ($IT3 = 19$) при активації антикоагулянтної ($KSPA = 4,3$ в.о.) і літичної ($IPЛЗ = 2\%$) активності. Внутрішньосудинне посилення гемокоагуляції зберігається.

Після закінчення операції стан системи РАСК характеризується структурною гіперкоагуляцією і хронометричною гіпокоагуляцією ($MA = 620$ в.о.; $t_5 = 40,5$), що реєструються на фоні зниження тромбінової активності ($KTA = 25$ в.о.; $IKD = 45$ в.о.). Антикоагулянтна, літична активність помірно напружені ($KSPA = 3,2$; $IPЛЗ = 1\%$).

Виражені зміни реєструється в судинно-тромбоцитарній складовій ГП. Підвищена агрегаційна активність ФЕК ($IKK = 85$ в.о.) супроводжується посиленням суспензійної стабільності крові ($t_1 = 0,9'$), $O.F. = 3,4$ г/л; $ATIII = 100\%$, показники червоної крові: $Ht = 26\%$; $Hb = 98$ г/л; тромбоцити – $200 * 10^9$ /л.

На рис. 82 наведено НПТЕГ, зареєстровані в породіллі С., 26 р., з діагнозом «вагітність 40 тижнів, преакламсія помірна, ЦПП, крововтрата близько 500 мл», $Ht = 30\%$; $Hb = 115$ г/л; тромбоцити – $230 * 10^9$ /л; $O.F. = 4,4$ г/л; $ATIII = 110\%$.

Наведені на рис. 82 і 82, а НПТЕГ демонструють динаміку ГП від оперативного втручання – ВКР до розвитку на другу добу в післяопераційному періоді флеботромбоза басейну НПВ, пристінковий тромбоз стегнового сегменту Г.В. лівої нижньої кінцівки.

Як видно з наведених на рис. 82 НПТЕГ, ГП в доопераційному періоді характеризується вираженою структурною ($KTA = 50$; $MA = 775$ в.о.) гіперкоагуляцією, що супроводжується зсувом НПТЕГ «вліво і вгору», прискореним наступом ТЖ ($t_2 = 5,2$), що свідчить про хроно-

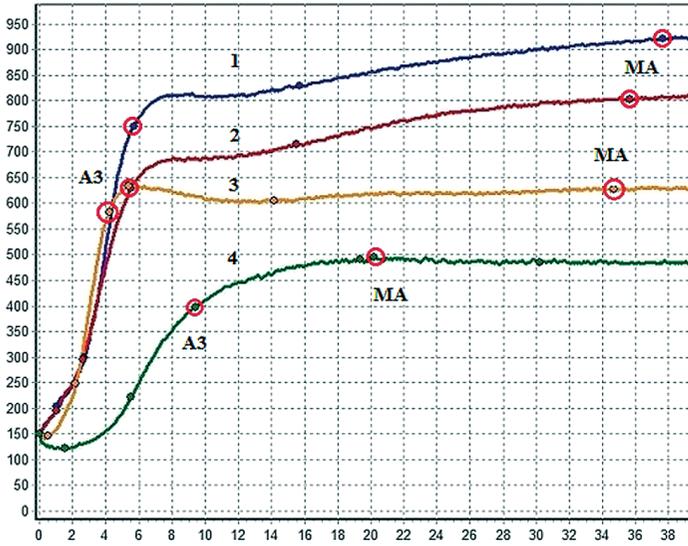


Рис. 82. НПТЕГ породіллі Д., 26 р., до (1), під час (2, 3), і після (4) виконання ВКР, А3 – точка желювання

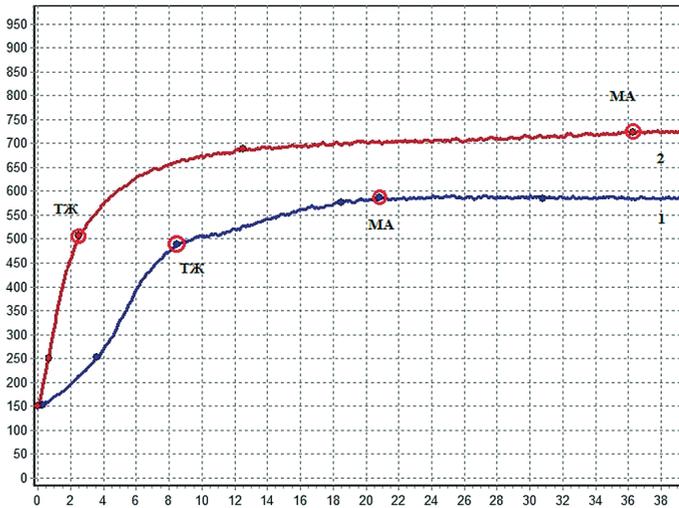


Рис. 82, а. НПТЕГ породіллі, 26 р., через 3 (1) і 6 (2) годин після операції

метричну гіперкоагуляцію на протеолітичному етапі фібриноутворення. Відсутність реєстрації ІКК підтверджує внутрішньосудинну активацію початкових етапів гемокоагуляції. Зростає показник ІКД на 100% порівняно зі здоровими особами.

Практично дворазове зниження показника ІПЗ (7,5 в.о.), зростання антикоагулянтної активності (КСПА 13 в.о. проти 2,5 в.о.) у здорових осіб маніфестують порушення полімеризації і стабілізації фібрину ($t_5 = 37,5'$). Літична активність крові слабо виражена (ІРЛЗ = 0,2%).

Динаміка показників НПТЕГ, зареєстрованих під час операції (2, 3 на рис. 82) демонструє подальше поглиблення виявленої тенденції:

- збереження внутрішньосудинної активації гемокоагуляції;
- подальшою зсуву ТЖ вліво (5,6| і 4,1|), збереження високої тромбінової активності;
- триваюче зниження полімеризації і стабілізації фібрину (ІПЗ = 3,3; МА = 475), що формують структурну гіпокоагуляцію.

Зазначені зміни ГП реєструються на фоні різкого посилення антикоагулянтної активності крові (КСПА = 26 в.о., зростання на 100%) за відсутності динаміки літичної активності (ІРЛЗ = 0,2%).

ГП, реєстрований через 10 хв після закінчення операції (4 на рис. 82), свідчить про формування структурної гіпокоагуляції (МА = 315 в.о.) і хронометричної гіперкоагуляції ($t_5 = 20'$) при формуванні ПЗФ.

Зазначені порушення ГП реєструються на фоні:

- нормалізації суспензійної стабільності крові, агрегації ФЕК, що оцінюється як (A1, A0, t_1 , ІКК) в діапазоні нормальних величин;
- значного (приблизно в 2,5 разу) зниження тромбінової активності (КТА = 20 в.о.; ІКД = 30 в.о.);
- зсув у ТЖ вправо до 9,4';
- збереження розладів процесів полімеризації і стабілізації фібрину (ІПЗ = 10 в.о.);
- Наближення антикоагулянтної активності до показників здорових осіб (КСПА = 3).
- активації літичної активності крові (ІРЛЗ = 2%).

Загальна оцінка стану ГП визначається як: зсув НПТЕГ «вправо і вниз» (див. стор. 22–24) $Ht = 32\%$; $Hb = 110$ г/л; *тромбоцити* – $230 * 109/л$; *О.Ф.* = 4,6 г/л; *АТШ* = 80%.

Як видно з наведених на рис. 82, а НПТЕГ через 3 год після операції (1), ГП обстежуваної характеризується подальшою структурною гіпокоагуляцією (МА = 430 в.о.) і хронометричною гіперкоагуляцією при формуванні ПЗФ ($t_5 = 22$).

Реєструється помірний зсув ТЖ «вліво» ($t_3 = 8,4$), на фоні посилення тромбінової активності (КТА = 27 в.о.; ІКД = 41,5 в.о.), що супроводжується підвищенням антикоагулянтної активності (КСПА = 4,15 в.о.) і триває помірною активізацією літичної активності.

Ключовим моментом в алгоритмі оцінки ГП в даному разі, є порушення суспензійної стабільності крові (ІКК не визначається), що свідчить про посилення агрегації ФЕК і внутрішньосудинної активації початкових етапів гемокоагуляції.

Критичних значень показники НПТЕГ досягають через 6 год після операції: внутрішньосудинна активація гемокоагуляції призводить до чотирикратного збільшення тромбінової активності (КТА = 118; ІКД = 159; зрушення ТЖ вліво до 2,3), посилення процесів латеральної збірки полімеризації фібрину (ІПЗ > у 2 рази). Зростання МА до 570 в.о. свідчить про формування структурної гіперкоагуляції на фоні відсутності літичної активності крові.

Загальний висновок про стан системи РАСК

Гемостатичний потенціал характеризується структурною і хронометричною гіперкоагуляцією, різким зсувом НПТЕГ «вліво і вгору» на фоні активації процесів латеральної збірки і стабілізації ПЗФ при слабо вираженій сумарній літичній активності крові.

Наведені на рис. 83 НПТЕГ до проведення їх аналізу вимагають преамбули клінічної ситуації.

Хвора А. 39 р., 2-га вагітність. Преєклампсія важка. Операція ВКР під загальною анестезією, 1 – НПТЕГ після вилучення плоду; 2 – НПТЕГ на висоті кровотечі (ЦПП, істинне прирощення плаценти); 3 – НПТЕГ на фоні трансфузійної терапії (реінфузія аутоеритроцитів – 250 мл, кристалоїди 2000 мл, 1000 мл; 2 дози СЗП), екстирпація матки; 4 – НПТЕГ через 15 хв після операції, $Ht = 30\%$; $Hb = 102 \text{ г/л}$; $\text{тромбоцити} = 205 \cdot 10^9/\text{л}$; $O.F. = 4,22 \text{ г/л}$; $ATIII = 100\%$.

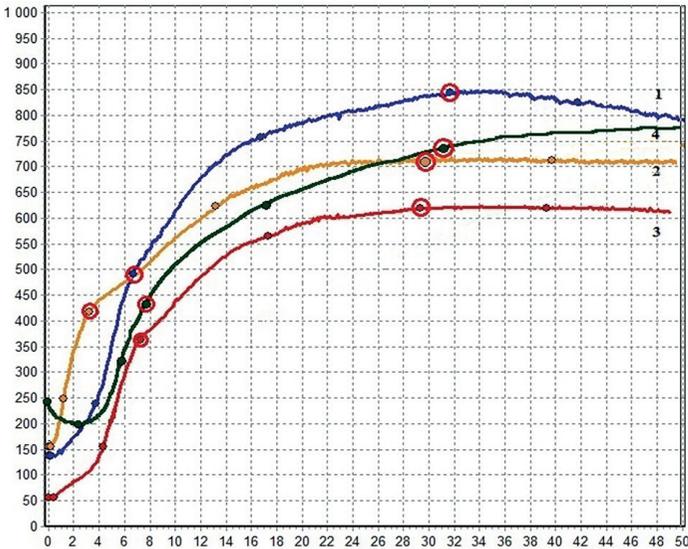


Рис. 83. НПТЕГ породіллі А., 39 р., під час (1, 2, 3) і через 30 хв. після оперативного втручання (4)

Як видно з наведеної на рис. 83 НПТЕГ (1), ГП обстежуваної на момент вилучення плоду і крововтрати близько 500 мл характеризується зсувом вгору ($MA = 707$ в.о.) – структурною гіперкоагуляцією, активізацією протеолітичної (ІКД = 55,4) і полімеризаційної фази фібриноутворення (ІПЗ = 27). Значущим зниженням суспензійної стабільності крові, внутрішньосудинною активацією початкових етапів гемокоагуляції (ІКК = 0; $t_1 = 0,0$ с), вираженою активізацією літичної активності крові (ІРЛЗ = 16%) на фоні відсутності адекватної реакції антикоагулянтної активності крові (КСПА = 2,05).

Інфузійна терапія:

- кристалоїди – 1000 мл;
- аутоеритроцити – 50 мл;
- гелоплазма-баланс – 250 мл;
- транексам – 500 мг.

Наприкінці даного розділу методичних рекомендацій вважаємо за необхідне обговорити з читачами кілька характерних моментів,

притаманних гемостатичному потенціалу при кровотечах різної інтенсивності.

Завжди при кровотечі на НПТЕГ реєструється структурна гіперкоагуляція ($> A3 > MA$) в більшості випадків супроводжується хронометричною гіперкоагуляцією ($< T3$ (зсув ТЖ вліво), скороченням t_5 (часу формування ПЗФ))

Оцінка хронометричних констант t_3 , t_5 , повинна здійснюватися на двох етапах фібриногенезу – протеолітичному (до настання ТЖ (t_3) з оцінкою «зсув вліво-вправо») і полімеризації (до моменту утворення ПЗФ (MA ; t_5)).

Аналіз початкового етапу гемокоагуляції здійснюється при масштабуванні запису НПТЕГ і вимагає оцінки не тільки інтегративного показника агрегаційної активності ФЕК – ІКК, а й ΔA і t_1 – часу реакції, тому що зазначені показники можуть змінюватися різноспрямовано.

Як уже зазначалося, максимальна напруга ГП має місце при кровотечі і при тромбозі – двох взаємно протилежних станах. Аналізуючи НПТЕГ при тромботичних станах, ми зіткнулися з певними труднощами, пов'язаними з тим, що тільки близько 10% усіх обстежуваних пацієнтів не отримали медикаментозну корекцію до початку оцінки функціонального стану системи РАСК методом НПТЕГ. Тому при проведенні аналізу НПТЕГ в усіх випадках був необхідний ретельний фармакологічний анамнез.

Яскраво ілюструє зазначене такий клінічний приклад.

Хворий П., 52 р., з діагнозом флеботромбоз глибокої вени лівої нижньої кінцівки підколінного сегменту. На момент проведення дослідження протягом трьох діб хворий приймав:

1. Еноксапарин 0,3 * 2 р./добу;
2. Кардіомагніл 150 * 1 р./добу;
3. Нікотинова кислота 1т * 4 р./добу;

Дослідження проведено за 60 хв до введення чергової дози еноксапарину.

Як видно з наведеної НПТЕГ (рис. 84), ГП обстежуваного характеризується структурною ($> A3$; $> MA$) гіперкоагуляцією, і слабовираженою хронометричною ($> t_5$) гіпокоагуляцією. Зсув НПТЕГ «вправо і вгору». Зазначені зміни реєструються на фоні високої суспензійної стабільності крові (ІКК = -6 в.о.; $t_1 = 2$; $\Delta A = 13$ в.о., імовірно, унаслідок

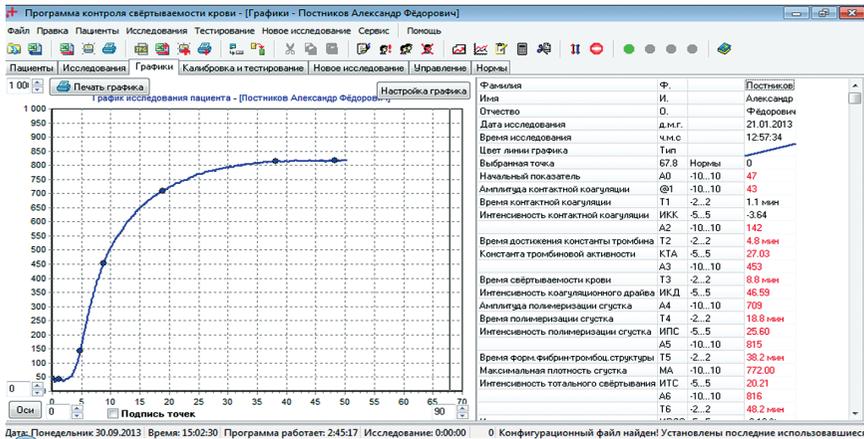


Рис. 84. НПТЕГ хворого П. в інтерфейсі програми ІКС «Гемо-3»

док антиагрегантної дії кардіомагнілу і паноксену. Точка желювання і процес полімеризації фібрину на фоні терапії перебуває в діапазоні референтних величин здорових осіб.

Антикоагулянтна активність крові в межах нормальних показників (КСПА = 1,9). Літична складова ГП відсутня (ІРЛЗ = 0%).

Рекомендовано для забезпечення перманентної гіпокоагуляції скоригувати дискретність призначення еноксапарину 3 р. на добу через 8 год.

Незважаючи на те що ми маємо у своєму розпорядженні невелику кількість НПТЕГ, зареєстрованих у хворих з верифікованими тромбозами до проведення антикоагулянтної або дезагрегантної терапії, на нашу думку важливо оцінити загальний тренд ГП при тромботичних станах. Раніше на рис. 82, а наведені НПТЕГ зареєстровані в породіллі через 3 і 6 год після операції, за дві доби до діагностованого флеботромбозу. На рис. 85 подано НПТЕГ у хворої Ш. на 3-ю добу після операції (ВКР, екстирпація матки) з верифікованим флеботромбозом глибокої вени лівої нижньої кінцівки (підколінний сегмент).

Як видно на наведеній НПТЕГ, ГП обстежуваної характеризується структурною і хронометричною гіперкоагуляцією (ТЖ = 4,3; А3 = 440 в.о.; МА = 700 в.о.; КТА = 45,5; ІКД = 102; ІТЗ = 202 в.о.).

Зсув НПТЕГ «вліво і вгору» супроводжується триразовим посиленням протизгортальної активності на піку протеолітичного етапу

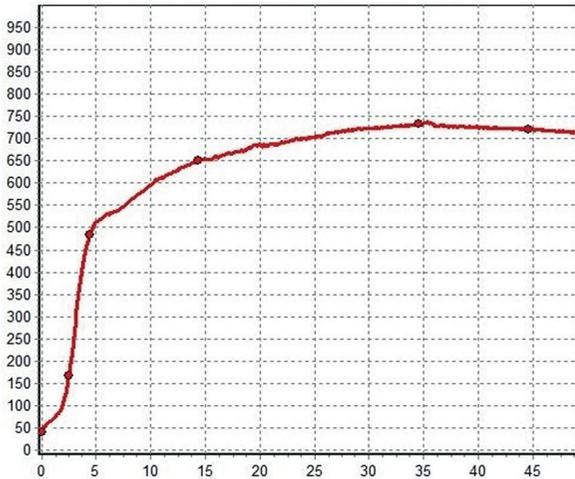


Рис. 85. НПТЕГ хворої Ш., 36 р., післяопераційний флеботромбоз підколінного сегменту глибокої вени нижньої кінцівки

фібриногенезу (КСПА = 6). Посилення літичної активності крові до 4,5% (ІРЛЗ = 4,5%) свідчить про адекватну реакцію системи РАСК на реєстровану структурну і хронометричну гіперкоагуляцію та внутрішньосудинну активацію гемокоагуляції (ІКК = 0).

Слід зазначити, що описаний тренд ГП характерний при початковому етапі розвитку флеботромбозу до проведення медичної корекції виявлених розладів.

На рис. 86 наведено НПТЕГ, зареєстровану у хворої Г. на момент надходження в клініку.

Як видно з наведеної НПТЕГ (1), ГП обстежуваної характеризується структурною і хронометричною гіперкоагуляцією зсув НПТЕГ «вліво і вгору» (ТЖ = 4; МА = 750 в.о.; КТА = 50 в.о.; ІКД = 75 в.о.; $t_5 = 32$). Різко порушена суспензійна стабільність крові ІКК = -100; яка свідчить про високу агрегаційну активність ФЕК.

Відмінною особливістю даного випадку є відсутність реакції проти-згортальної (КСПА = 2,2) і сумарної літичної активностей (ІРЛЗ = 0%) на фоні вираженої структурної і хронометричної гіперкоагуляції.

НПТЕГ № 2 демонструє можливості методу для оцінки (підбору) дози і дискретності введення НМГ (фраксипарину). (ІКК = -10 в.о.; КТА = 31; ІКД = 41 в.о.; ТЖ = 6; $t_5 = 26$; МА = 445; ІРЛЗ = 0,2%; КСПА = 2,73; ОФ = 3,8 г/л; трц = $290 \cdot 10^9$ /л; АТІІІ = 75%).

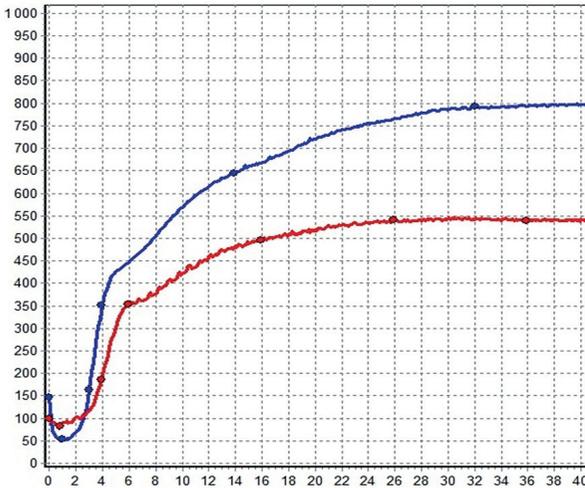


Рис. 86. НПТЕГ хворої Г. з діагнозом ішемічний інсульт на момент надходження в клініку (1) і через 1 год після введення 0,4 мг фраксипарину

На рис. 87 представлена НПТЕГ хворого Я., 48 р., з діагнозом «гострий тромбофлебіт глибокої вени гомілки правої нижньої кінцівки (варикозна хвороба).

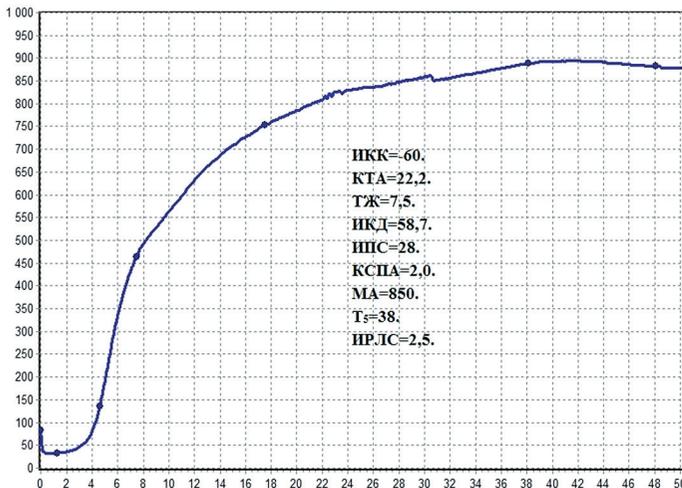


Рис. 87. НПТЕГ у хворого Я. з діагнозом варикозна хвороба. Гострий тромбофлебіт глибокої вени гомілки

На момент реєстрації НПТЕГ хворий приймав:

- диклофенак NA 100 мг * 1 р.;
- фраксіпарин 0,4 * 1 р.

НПТЕГ реєструвалася за 1 год до часу призначення другої дози фраксіпарину.

Як видно з наведеної НПТЕГ, на фоні проведення терапії НПЗЗ і НМГ у зазначених «стандартних» дозуваннях зберігається структурна гіперкоагуляція (МА = 850 в.о.), що супроводжується помірним посиленням літичної активності крові (ІРЛЗ = 2,5%) при відсутності реакції протизгортальної системи (ОФ = 5,2 г/л; тромбоцити = $240 * 10^9$ /л; АТШ = 70%)

Напевно, у читача вже виникло запитання: «Чому ми тільки констатуємо стан ГП в обстежуваних, а не здійснюємо, відповідно до виявлених розладів системи РАСК, корекцію терапії?». Відповідь очевидна: «Терапія наведених тромботичних ускладнень здійснюється лікуючим лікарем у відповідній парадигмі діагностики і лікування даної патології». Справедливості заради, слід зазначити, що всі наші рекомендації завжди враховувалися і майже завжди викликали коригування дозування й дискретності призначення препаратів.

7.1. Оцінка гемостатичного потенціалу системи РАСК при акушерських кровотечах та внаслідок передчасного відшарування плаценти

Останні 20 років в Україні масивним акушерським кровотечам належить одне з перших місць серед причин материнської смертності та засвідчується з частотою 2,5–8% загальної кількості пологів. При цьому 2–4% з них пов'язані з атонією матки в послідовому та ранньому післяпологовому періодах, до 1% – з передчасним відшаруванням плаценти та її передлежанням. Акушерські кровотечі є однією з провідних причин материнської смертності й стабільно входять до першої п'ятірки основних факторів материнської смертності у світі. Масивні акушерські кровотечі здебільшого призводять до розвитку геморагічного шоку та синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

Система гемостазу під час вагітності зазнає низки компенсаторно-приспосувальних, адаптаційних змін, фізіологічна роль яких полягає в зупинці кровотечі і запобіганні надмірної крововтрати в пологах. Фактично для фізіологічної вагітності характерними є всі три ознаки тріади Вірхова, описані ним ще в 1844 р.: гіперкоагуляція внаслідок підвищення рівня факторів згортання крові та інгібіції антикоагулянтних механізмів, венозний стаз внаслідок гормональних та механічних чинників та пошкодження судинної стінки. Потенціал згортання крові зростає з максимумом до кінця III триместру, коли система гемостазу оптимально підготовлена до попередження надмірної крововтрати в пологах. Ці зміни є унікальною особливістю гестаційного процесу, що підтримується фето-плацентарним комплексом. У міру прогресування вагітності відбувається перебудова системи гемостазу з розвитком прокоагулянтного стану, що є пристосувальною реакцією й підготовкою до майбутніх пологів. З іншого боку, стан гіперкоагуляції за певних несприятливих умов може спричинювати як розвиток тромботичних ускладнень, так і швидкий перехід у гіпокоагуляційну стадію ДВЗ-синдрому. Отже, під час вагітності зазнають змін усі ланки системи гемостазу: судинно-тромбоцитарна, прокоагулянтна, фібриноліз і ланка інгібіторів згортання.

Передчасне відшарування пормально розташованої плаценти (ПВНРП) становить особливу небезпеку виникнення масивних акушерських кровотеч. Ця патологія в 30% випадків є причиною материнської смертності та перинатальної патології й смертності.

За даними різних авторів, ПВНРП має місце в 1–2% випадків, у 5,9% – на 1000 одноплідних вагітностей, у 12,2% – на 1000 двійнят, у 5,1% – передчасних пологів. Передчасне відшарування плаценти в 51,5% випадків викликає кровотечу під час вагітності та часто призводить до геморагічного шоку і ДВЗ-синдрому.

ПВНРП може бути у вагітних в разі такої патології: гестози, захворювання нирок, ізоімунний конфлікт між матір'ю та плодом, перерозтягнення матки (багатоводдя, багатоплідність, великий плід), захворювання сполучної тканини, запальні процеси матки, плаценти, аномалії розвитку або пухлини матки (підслизові, інтрамуральні міоми). Безпосередньою причиною передчасного відшарування плаценти (ПВП) може бути: травма, раптове зменшення об'єму навколо-

плодових вод, абсолютно або відносно коротка пуповина, патологія скоротливої діяльності матки. Останніми роками доведено, що провідне значення у виникненні ПВП належить змінам судин, які є наслідком пізніх гестозів вагітних, гіпертонічної хвороби.

ПВП може бути причиною дистресу плоду, синдрому затримки розвитку та його антенатальної загибелі. Однак найбільшу небезпеку для життя матері становить кровотеча, геморагічний шок та ДВЗ-синдром, що можуть розвинутиися під час даної патології.

ПВП виникає гостро та характеризується появою болю, який спочатку локалізується в ділянці розташування плаценти, а пізніше розповсюджується на інші відділи матки, поперек, спину і стає дифузним. При відшаруванні плаценти, що розташована по задній стінці, біль може імітувати ниркову коліку. Розвивається гіпертонус матки аж до тетанії. Можливі кров'яні виділення з піхви, кровотеча може варіювати залежно від ступеню тяжкості та характеру – від незначної до масивної. Якщо формується ретроплацентарна гематома, зовнішня кровотеча може бути відсутня.

Збільшення інтервалу часу від початку відшарування плаценти до розродження призводить до виникнення симптомів наростаючої коагулопатії. Нерідко виникає сильна кровотеча після розродження через природні шляхи або під час операції кесарева розтину, що обумовлено порушенням гемостазу внаслідок коагулопатії в поєднанні з атонією матки, яка набралась крові та втрачає здатність до скорочення (матка Кувелера – Couvelaire). На думку деяких авторів, матка Кувелера є кінцевою стадією так званого синдрому шокової матки, що розвивається в результаті тривалої ішемії матки, обумовленої масивною крововтратою та геморагічним шоком.

Клінічна картина цієї патології залежить здебільшого від площі відшарування плаценти та об'єму крововтрати (розміру ретроплацентарної гематоми та інтенсивності зовнішньої кровотечі). Більшість авторів вважає, що при площі відшарування плаценти, яка дорівнює 1/3 загальної площі, плід знаходиться в стані важкої гіпоксії, а при ще більшій площі відшарування настає його загибель. ПВП часто викликає передчасні пологи та передчасний розрив плодового міхура.

Плацента становить собою унікальну гемореологічну систему, коли артеріальна кров матері з численних матково-плацентарних артерій залишає власну судинну систему та омиває сторонню в антиген-

ному плані епітеліальну поверхню ворсин плаценти. З міжворсинчастого простору (МВП) кров повертається через венозні колектори матки в кровообіг матері. У цих незвичайних умовах не відбувається пристінкового згортання материнської крові, тому що в епітеліальному покриві ворсин є спеціальні механізми, що заважають тромбоутворенню в МВП та судинній системі матері. Під час фізіологічної вагітності складається багатокомпонентна збалансована система гемостазу. Стан гіперкоагуляції материнської крові, що омиває ворсини, нейтралізується багатьма плацентарними факторами. Одні з них попереджають адгезію та агрегацію тромбоцитів (мембрані щіткової кайми, NO), інші (тромбомодулін ТМ) – інактивують тромбін та тим самим заважають тромбоутворенню або нейтралізують дію коагулювальних факторів (тромбоксан ТХА₂, простагліцилін РGІ₂) або утворюють імуноінертний шар між кров'ю матері та епітелієм ворсин (глікокалікс).

Під час фізіологічних пологів різке виключення плацентарних факторів протизгортальної системи, а також потужний викид тромбопластину призводять до швидкої активації згортальних компонентів, про що свідчать зменшення часу згортання крові та зниження рівня фібриногену й плазміногену. Одразу після відокремлення плаценти відбуваються істотне зменшення часу згортання крові в матковому кровообігу та незначні зміни в периферійному. Така істотна різниця показників гемостазу периферійного та маткового кровообігів свідчить про переважну локальну активацію згортання крові в плацентарному ложі матки, тобто там, де це необхідно для зупинки кровотечі. Зазначені зміни гемореології в матці доцільні, оскільки зменшують об'єм крововтрати в пологах.

Під час пологів відбувається активація фібринолізу з подальшим підвищенням його активності відразу після відокремлення плаценти. Отже, зміни в фібринолітичній системі в процесі гестації відбуваються тільки внаслідок впливу плаценти. Це виявляється підвищенням активності тканинного активатора плазміногену t – РА та одночасним зниженням активності інгібітору активатора плазміногену І типу РАІ – І після відділення плаценти. Параметри фібринолітичної активності в периферійному кровообігу після кесарева розтину та відокремлення плаценти ідентичні таким під час пологів. Рівень фібриногену, плазміногену, фактора VIII зменшується через

2–4 години після операції. Рівень ПДФ в пологах збільшується та відновлюється в середньому через тиждень після пологів. Інші фактори відновлюються через 3–4 тижні.

Після відокремлення плаценти відкривається обширна, надмірно васкуляризована (150–200 спіральних артерій) плацентарна ділянка, що створює реальний ризик швидкої втрати великої кількості крові. Інтенсивна ретракція гладком'язових волокон матки після відділення плаценти й видалення посліду сприяє деформації венозних судин і втягуванню в товщу біометрію спіралеподібних маткових артерій. Одночасно починається процес тромбоутворення, розвиток якого забезпечує активація тромбоцитарних і плазмових факторів згортання крові та прискорює група тканинних активаторів плаценти. На початку тромбоутворення спрацьовує первинний судинно-тромбоцитарний гемостаз, у результаті чого утворюються рихлі згортки, ненадійно пов'язані із судинною стінкою. Якщо розвиваються гіпотонія або атонія матки, вони легко відриваються і вимиваються током крові. Надійний гемостаз досягається через 2–3 год, після того як сформуються щільні еластичні фібринові тромби, міцно пов'язані із судинною стінкою, що значно зменшує небезпеку кровотечі в разі зниження тонуусу матки.

За відшарування плаценти розрив спіральних артерій призводить до формування ретроплацентарного тромбу, відбувається крововилив у базальну децидуальну оболонку, і кров, яка повинна надійти в плаценту, виявляється в порожнині матки. Формується ретроплацентарна гематома, яка може розтікатися, викликаючи ще більше прогресування відшарування, матка залишається неспроможною скоротитися, а функція плаценти ще більше погіршується. Отже, у ретроплацентарній гематомі концентруються фактори згортання крові і фібриноген, а в кровообіг через венозні синуси потрапляє тромбопластин, що активує каскад згортання крові. Тромбін перетворює фібриноген на фібрин та запускає внутрішньосудинне згортання, що призводить до надмірного споживання факторів I, II, V, VII та тромбоцитів, активуючи зовнішній каскад коагуляції. Тромби й фібрин з'являються в мікроциркуляторному руслі, порушуючи кровопостачання життєво важливих органів, для відновлення кровообігу активується вторинний фібриноліз.

ПВП є класичним прикладом фібринолізу, стимульованого локальним процесом згортання. Тканинний тромбoplastин, що вивільняється в кровообіг матері з плацентарної ділянки, провокує кровотечі з високим рівнем ПДФ та фібрину, які викликають пригнічення скорочення матки, що, у свою чергу, ще більше драматизує ситуацію.

Отже, при ПВП відбувається порушення згортання крові переважно внаслідок двох причин:

- 1) викид у судинне русло речовин за типом тромбoplastину та фібринолізину із пошкодженої ділянки біометрію. Отже, відбувається одночасна активація і тромбоутворення, і фібринолізу (тромбіну і плазміну), як первинного, так і вторинного;
- 2) відкладання фібрину в ретроплацентарній гематомі, який сам є джерелом ПДФ та продуктів паракоагуляції.

ПВНРП належить провідне місце в структурі акушерських кровотеч, що обумовлено частим порушенням у системі згортання крові при цій патології. ПВП досить часто фіксується в жінок з гестозами. Порушення коагуляції наявні при всіх ступенях відшарування плаценти, тому що в кожному випадку відшарування складаються умови проникнення в кровообіг матері за досить короткий проміжок часу з ретроплацентарної гематоми масивної кількості тканинних гемокоагуляційних факторів – тканинного тромбoplastину. Отже, при патології відшарування плаценти можна спостерігати прояви ДВЗ-синдрому. Ступінь вираженості цих розладів залежить певною мірою від багатьох факторів: від ступеню відшарування плаценти, давності цього процесу, об'єму крововтрати та ступеню геморагічного шоку, своєчасності та адекватності надання допомоги, раціональної корекції гемодинамічних та гемокоагуляційних розладів тощо.

У дослідженні 48 вагітних жінок з патологією передчасного відшарування плаценти були поділені на дві групи залежно від антифібринолітичної терапії: група 1 – вагітні з патологією передчасного відшарування плаценти ($n = 23$) в терміні гестації 28–40 тижнів, яким проводилася специфічна антифібринолітична терапія шляхом внутрішньовенної інфузії інгібітора протеолізу апротиніну в дозуванні 300 000 одиниць, інактивуючих калікреїн (ОІК), на розчині NaCl 0,9% 200 мл, протягом 15 хв з початком інфузії відразу після

встановлення діагнозу передчасного відшарування плаценти; група 2 – вагітні з патологією передчасного відшарування плаценти ($n = 25$) в терміні гестації 28–40 тижнів, яким проводилася специфічна антифібринолітична терапія шляхом внутрішньовенної інфузії транексамової кислоти в дозуванні 15 мг/кг, на розчині NaCl 0,9% 200 мл, протягом 15 хв з початком інфузії відразу після встановлення діагнозу передчасного відшарування плаценти.

На рис. 88 наведено НПТЕГ жінок з патологією передчасного відшарування плаценти до антифібринолітичної терапії.

Як бачимо, тромбоцитарний гемостаз зазнає певних змін. Так, відбувається помірне скорочення часу контактної коагуляції T_1 . Показник інтенсивності контактної коагуляції ІКК, що характеризує інтенсивність контактної калікреїн-кініно-каскадної реакції крові (І фаза згортання крові) та протромбіназну активність, агрегаційну активність тромбоцитів та інших клітин крові, збільшується. Зміни

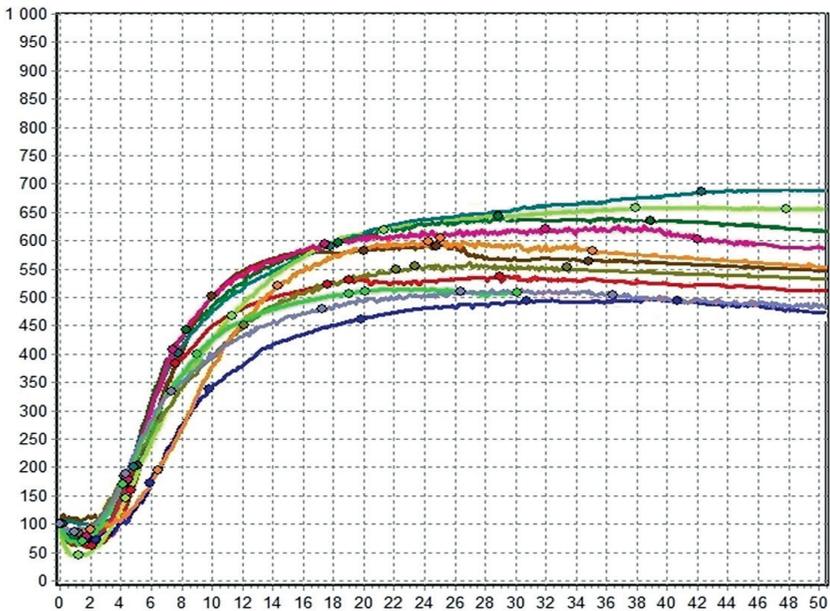


Рис. 88. НПТЕГ жінок з патологією передчасного відшарування плаценти до антифібринолітичної терапії

Таблиця 4. Значення показників НПТЕГ у пацієток з передчасним відшаруванням плаценти до антифібринолітичної терапії

Показник	Жінки з ПВП до антифібринолітичної терапії (M±m)	p
A0, в.о.	227,96±16,27	> 0,05
A1, в.о.	188,78±15,48	> 0,05
T ₁ , хв	1,3±0,04	< 0,05
ІКК, в.о.	19,74±1,03	< 0,05
КТА, в.о.	61,02±3,22	< 0,05
T ₃ , хв	6,50±0,11	< 0,05
ІКД, в.о.	57,7±1,56	< 0,05
A4, в.о.	726,28±22,37	> 0,05
T ₄ , хв	15,75±1,87	> 0,05
ІПЗ, в.о.	23,42±4,36	> 0,05
T ₅ , хв	35,62±2,14	> 0,05
МА, в.о.	694,68±13,04	< 0,05
ІТЗ, в.о.	21,45±0,97	> 0,05
ІРЛЗ, %	8,59±0,89	< 0,05

цих показників свідчать про активацію судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу та І фази згортання крові.

Відбувається також низка змін у показниках, що характеризують плазмову коагуляційну ланку гемостазу, інтенсивність тромбоутворення та протеолітичний, полімеризаційний і стабілізаційний етапи (II–III фази) згортання крові. Виявлено зростання показника КТА, що є головним показником тромбінової активності й характеризує інтенсивність протеолітичного етапу утворення згустку крові. Показник T₃, що трактується як час згортання крові та характеризує завершення протеолітичного етапу згортання крові, на графіку є часом досягнення точки «A₃», незначно скорочується. Показник ІКД, що характеризує інтегративний вплив про- та антикоагулянтних систем, збільшується. Зміни показника МА, який вказує на максимальну щільність згустку крові, відбуваються в бік підвищення максимальної щільності згустку. Показники часу полімеризації згустку T₄, амплітуди полімеризації згустку A₄, часу формування фібрин – тромбоцитарної структури згустку T₅, інтенсивності полімеризації згустку ІПЗ, інтенсивності тотального згортання крові ІТЗ, не зазна-

ють достовірних змін. Таким чином, відбуваються зміни в бік активації прокоагулянтної ланки гемостазу.

Зміни в фібринолітичній ланці гемостазу, які відтворює показник інтенсивності ретракції та лізису згустку ІРЛЗ, є значними і відображають стан плазмінової активності, кількість структурованого в згусток фібриногену, ступінь лабільності активаторів плазміногену (тканинного, урокіназного, калікреїну, XIIa, XIIIa). Показник ІРЛЗ в жінок з патологією відшарування плаценти на доопераційному етапі збільшується, що свідчить про патологічну активацію фібринолізу.

На рис. 89 наведено НПТЕГ жінок з патологією передчасного відшарування плаценти після введення аprotиніну.

Зміни судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу полягали в зростанні початкового показника агрегатного стану крові з $228,91 \pm 16,23$ в.о. до $276,69 \pm 15,54$ в.о., скороченні часу контактної коагуляції з $1,31 \pm 0,04$ хв до $1,01 \pm 0,12$ хв, та збільшенні інтенсивності контактної коагуляції з

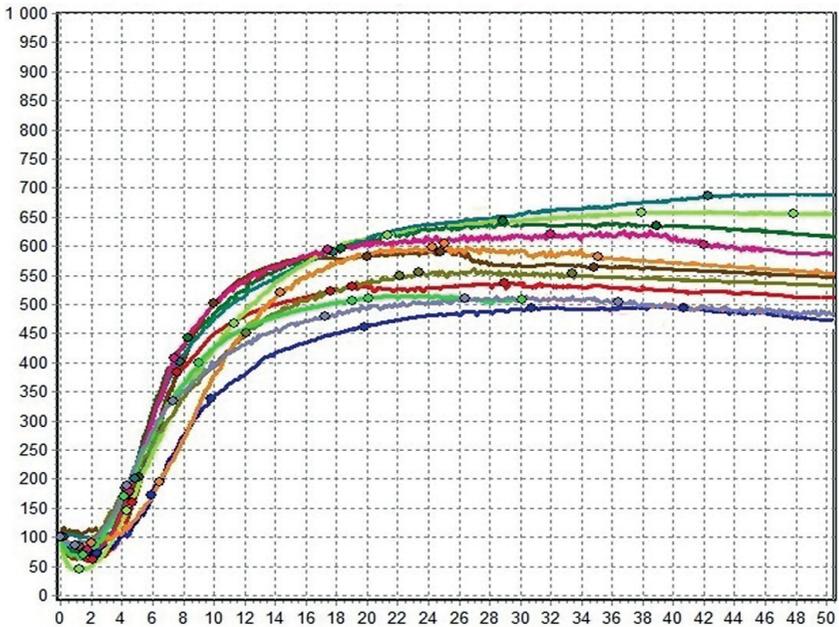


Рис. 89. НПТЕГ жінок з патологією передчасного відшарування плаценти після введення аprotиніну

Таблиця 5. Значення показників НПТЕГ у пацієток з передчасним відшаруванням плаценти до і після введення аprotиніну

Показник	Жінки першої групи до введення аprotиніну $M \pm m$	Жінки першої групи після введення аprotиніну $M \pm m$
A0, в.о.	228,91±6,23	276,69±15,54
A1, в.о.	186,93±6,41	228,45±16,50
T ₁ , хв	1,31±0,04	1,01±0,12
ІКК, в.о.	19,79±1,04	23,04±0,97
КТА, в.о.	60,98±3,23	79,36±6,02
T ₃ , хв	6,48±0,1	5,92±0,17
ІКД, в.о.	57,58±1,54	70,26±5,02
A4, в.о.	729,28±21,39	819,68±40,42
T ₄ , хв	15,86±1,84	14,96±3,59
ІПЗ, в.о.	22,49±4,35	25,74±3,06
T ₅ , хв	35,39±2,14	31,64±1,87
МА, в.о.	698,68±12,51	753,31±23,09
ІТЗ, в.о.	21,85±0,96	24,99±0,67
ІРЛЗ, %	8,60±0,88	5,17±0,72

19,79±1,04 в.о. до 23,04±0,97 в.о. порівняно з показниками до введення аprotиніну. Зміни свідчать про наявність гіперактивації судинно-тромбоцитарного компонента гемостазу.

Плазмова гемостатична ланка в першій групі змінюється так. Показник константи тромбінової активності, що є основним свідченням тромбінемії, зростає від 60,98±3,23 в.о. до операції до 79,36±6,02 в.о. на етапі після введення аprotиніну. Хронометричний показник ТЗ, що відображає час згортання крові, скорочується до 5,92±0,17 хв з 6,48±0,1 хв. Зміни показника інтенсивності коагуляційного драйву, що характеризує інтегративний вплив про- та антикоагулянтних чинників на процес згортання крові, також відбуваються в бік підвищення коагуляційного потенціалу та становить 70,26±5,02 в.о. порівняно з доопераційним періодом – 57,58±1,54 в.о. Час полімеризації згустку помірно скорочується з 15,86±1,84 в.о. до 14,96±3,59 в.о. після введення аprotиніну. Відбувається скорочення показника Т₄ з 16,54±2,34 хв до 14,96±3,59 хв. Схожими є зміни показника інтенсивності полімеризації згустку, що характеризує швидкість з'єднання мономерних молекул «бік – в – бік», «кінець – в – кінець», що

формують мережу фібрину. ІПЗ збільшується від $22,49 \pm 4,35$ в.о. до $25,74 \pm 3,06$ в.о. Показник T_5 , що вказує на час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку, скорочується від $35,39 \pm 2,14$ хв до $31,64 \pm 1,87$ хв ($p > 0,05$). Щодо максимальної щільності згустку, то цей показник збільшується від $698,68 \pm 12,51$ в.о. до $753,31 \pm 23,09$ в.о., що свідчить про підвищення щільності згустку крові. Показник інтенсивності тотального згортання крові, який характеризує щільність фібрин-тромбоцитарної структури згустку та інтегративну взаємодію всіх компонентів, що беруть участь у його утворенні, також у динаміці статистично достовірно збільшується від $20,84 \pm 3,54$ в.о. до $24,99 \pm 0,67$ в.о. після введення апротиніну. Отже, плазмова ланка гемостазу в першій досліджуваній групі зазнає гіперкоагуляційних змін на етапі після введення інгібітора протеолізу апротиніну.

Помітно змінюється показник ІРЛЗ, що відтворює інтенсивність ретракції та лізису згустку. Відбувається його зменшення в першій групі в динаміці на 40% – від $8,60 \pm 0,88\%$ до операції до $5,17 \pm 0,72\%$ після введення апротиніну, що свідчить про виражену інгібіцію фібринолізу апротиніном.

Отже, у першій досліджуваній групі після введення апротиніну зберігаються гіперкоагуляційні зміни в судинно-тромбоцитарній та плазмовій гемостатичних ланках, та на 40% знижується активність фібринолізу.

На рис. 90 наведено НПТЕГ жінок з патологією передчасного відшарування плаценти після введення транексамової кислоти.

Судинно-тромбоцитарна ланка зазнає змін у бік гіперкоагуляції, як і в першій групі. Це полягає в зростанні початкового показника агрегатного стану крові з $226,48 \pm 15,93$ в.о. до $272,38 \pm 16,04$ в.о., скороченні часу контактної коагуляції з $1,29 \pm 0,04$ хв до $1,02 \pm 0,1$ хв, та збільшенні інтенсивності контактної коагуляції з $20,93 \pm 1,06$ в.о. до $23,95 \pm 0,82$ в.о. порівняно з показниками до введення транексамової кислоти.

У плазмовій коагуляційній ланці другої групи також відбуваються зміни в бік гіперкоагуляції. Це виражається в підвищенні константи тромбінової активності з $61,04 \pm 3,21$ в.о. до $67,84 \pm 1,02$ в.о. Скорочення хронометричних показників – часу згортання крові, часу полімеризації згустку та часу формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку, також вказують на інтенсифікацію процесів згортання крові.

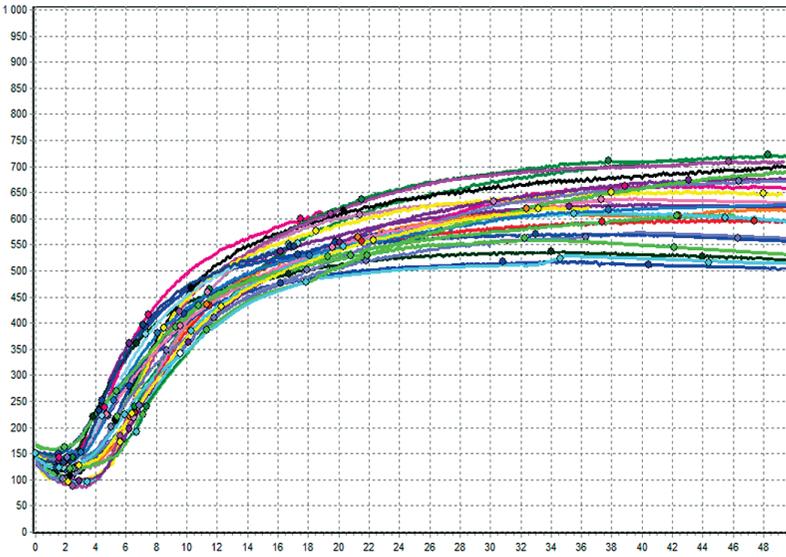


Рис. 90. НПТЕГ жінок з патологією передчасного відшарування плаценти після введення транексамової кислоти

Таблиця 6. Значення показників НПТЕГ у пацієток з передчасним відшаруванням плаценти до і після введення транексамової кислоти

Показник	Жінки першої групи до введення транексамової кислоти $M \pm m$	Жінки першої групи після введення транексамової кислоти $M \pm m$
A0, в.о.	226,48±15,93	272,38±16,04
A1, в.о.	190,57±14,75	219,82±14,93
T ₁ , хв	1,29±0,04	1,02±0,1
ІКК, в.о.	20,93±1,06	23,95±0,82
КТА, в.о.	61,04±3,21	67,84±1,02
T ₃ , хв	6,52±0,11	6,13±0,14
ІКД, в.о.	57,74±1,57	63,01±1,98
A4, в.о.	722,28±22,54	794,76±29,84
T ₄ , хв	15,70±1,88	15,16±4,63
ІПЗ, в.о.	23,62±4,39	24,82±4,13
T ₅ , хв	35,68±2,13	31,71±1,52*
МА, в.о.	690,69±13,81	749,68±21,57
ІТЗ, в.о.	21,08±0,98	25,04±0,88
ІРЛЗ, %	8,58±0,89	2,06±0,31

Але, якщо показник T_3 скорочується від $6,52 \pm 0,11$ хв до $6,13 \pm 0,14$ хв, то зміни показника T_4 є статистично незначущими. T_4 скорочується від $15,70 \pm 1,88$ хв до $15,16 \pm 4,63$ хв. Порівняно з показниками до введення транексамової кислоти показник T_5 скорочується від $35,68 \pm 2,13$ хв до $31,71 \pm 1,52$ хв. Інтенсивність коагуляційного драйву зростає від $57,74 \pm 1,57$ в.о. до $63,01 \pm 1,98$ в.о. Згусток крові ущільнюється, про що свідчить підвищення МА до $749,68 \pm 21,57$ в.о. від $690,69 \pm 13,81$ в.о. в доопераційному періоді. Показник інтенсивності полімеризації згустку збільшується від $23,62 \pm 4,39$ в.о. до $24,82 \pm 4,13$ в.о. Показник інтенсивності тотального згортання крові також зростає від $21,08 \pm 0,98$ в.о. у доопераційному періоді до $25,04 \pm 0,88$ в.о. на етапі після введення транексамової кислоти.

Істотних змін зазнає фібринолітична активність крові після введення транексамової кислоти. Показник інтенсивності ретракції та лізису згустку ІРЛЗ зменшується з $8,58 \pm 0,89$ до $2,06 \pm 0,31\%$ після введення транексамової кислоти, що свідчить про виражену антифібринолітичну активність транексамової кислоти.

Спираючись на результати дослідження, можна дійти висновку, що застосування антифібринолітичних препаратів у терапії акушерських кровотеч через передчасне відшарування плаценти є важливим патогенетичним аспектом цього лікування, дозволяючи зменшити прояви гіперфібринолізу та прогресування гемостатичних розладів. Однак при використанні апротиніну й транексамової кислоти необхідно враховувати специфічність їх впливу на окремі гемостатичні ланки та вираженість антифібринолітичного ефекту. Це стає можливим завдяки використанню низькочастотної п'єзоелектричної гемовіскозіметрії, яка дозволяє своєчасно та повноцінно оцінити вплив інгібіторів фібринолізу на судинно-тромбоцитарний, плазмовий гемостаз та фібринолітичну ланку, здійснювати відповідну корекцію діагностованих розладів та стежити за динамікою гемостатичних змін.

7.2. Оцінка гемостатичного потенціалу системи РАСК у вагітних з важкою преєклампсією

Щоденно у світі від ускладнень, пов'язаних з вагітністю та пологами, помирає 1500 жінок. За даними МОЗ України, преєклампсія у 2012 та 2013 рр. займала 5-те місце в структурі материнської смертності й становила у 2012 р. – 3,1%, а в 2013 р. – 8,6%. У літературі використовують термін «ледь вижили» – це категорія хворих, які перенесли критичний стан з порушенням вітальних функцій, які потребували реанімаційних заходів, але без летального наслідку. У такій ситуації жінку вдається врятувати, але перенесений критичний стан (масивна крововтрата, еклампсія, шок, сепсис та ін.) становлять собою патогенетичну основу для розвитку важкої хронічної патології, яка дуже часто призводить до інвалідизації. Актуальність проблеми зумовлена важкими ускладненнями, які викликає преєклампсія: венозний тромбоемболізм, ураження ЦНС, нирок, печінки. Одним із факторів, що провокують розвиток преєклампсії, є екстрагенітальна патологія, це сприяє розширенню показань до оперативного розродження, який підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень у 10–15 разів. Висока частота розвитку тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) під час вагітності (у 5 разів частіше порівняно з невагітними) та в післяпологовому періоді роблять проблему профілактики ТЕУ у вагітних з преєклампсією актуальною та соціально вагомою. Адекватна профілактика ТЕУ можлива за умови своєчасного виявлення факторів ризику розвитку цього ускладнення, спроможності до динамічного прогнозування та адекватної корекції порушень гемостазу.

При розвитку преєклампсії всі компоненти системи гемостазу набувають патологічного забарвлення, унаслідок чого частота порушень процесу згортання крові перевищує 83% при розвитку преєклампсії. Слід зазначити, що «чистий» гестоз засвідчується дуже рідко. Частіше за все має місце виникнення преєклампсії в жінки з уже наявною екстргенітальною патологією. У результаті відбувається зрив компенсаторних механізмів.

Для нормального функціонування організму в системі гемостазу існує рівновага між згортальною та антизгортальною системами. Для врівноваження коагулянтної і антикоагулянтної ланок у системі «мати – плацента – плід» необхідна цілісність шару глікокалік-

су, щітинної облямівки і мікрворсинок синцитіотрофобласту, що її складають. При прееклампсії відбуваються численні пошкодження цих структур і, як наслідок, вивільняються агенти, що коагулюють тромбоксан А2 і колаген. Оголення колагену ІV типу базального шару епітелію ворсин, який є потужним активатором фактору Хагемана, призводить до надмірної активації внутрішнього шляху утворення протромбінази. У той самий час в організмі існує макрофагально-моноцитарний механізм активації згортання крові. У літературі описані дані про наявну моноцитопенію у вагітних з прееклампсією середнього та важкого ступеню як результату ендотоксикозу, у той час як при фізіологічному перебігу вагітності кількість моноцитів підвищена, на відміну від невагітних. За даними Д.І. Соколова і співавторів, при прееклампсії в тканині плаценти засвідчуються мононуклеарні інфільтрати, що підтверджує наявність запальної реакції в тканині плаценти при прееклампсії. Центральними елементами запалення є моноцити, які в активному стані секретують прозапальні медіатори: інтерлейкін – 1, інтерлейкін – 6, інтерлейкін – 8, фактор некрозу пухлини (ФНП). Крім того, моноцити крові і тканинні макрофаги є джерелом речовин, що справляють прямий вплив на коагуляційний потенціал крові, зокрема, адгезивних речовин: фібрoneктину, тромбомодуліну, протеогліканів, а також активатора плазміногену та інших біологічно активних речовин. Пролте немає жодних даних про вивчення моноцитограми, адже функціонально активними, які впливають на процес згортання крові, є зрілі моноцити з бобоподібним ядром, які належать до ІІ типу клітин.

При прееклампсії відбувається зниження синтезу природних антикоагулянтів, знижується активність антитромбіну ІІІ (АТ ІІІ), індукція тканинного фактору (ТФ), продукція великої кількості фактору Віллебранда і фібрoneктину, руйнування «анексинового» щита (анексина V – антикоагулянтний плацентарний протеїн – І, судинний антикоагулянт альфа) володіє потужними антикоагулянтними властивостями.

Як відомо, у вагітних з прееклампсією має місце відсутність або неповна друга хвиля інвазії цитотрофобласту, у результаті чого м'язово-еластична оболонка спіральних артерій міометрію зберігає сприйнятливості до судиннозвужувальних стимулів. Це призводить до зниження хореодецидуального кровотоку. Прееклампсія, особли-

во її тяжка форма, характеризується судинними змінами, що призводять до порушення мікроциркуляції. Головною патогенетичною ланкою даного ускладнення вагітності є генералізований артеріолоспазм і, як результат, уповільнення кровотоку, що призводить до ішемії та гіпоксії.

Відомо про зниження вмісту NO (ендотелій) релаксуючого фактору при прееклампсії, регулятора адгезії лейкоцитів та агрегації тромбоцитів. Саме зміни в тромбоцитарній ланці є ранніми ознаками порушень у системі гемостазу при прееклампсії. Змінюються не тільки кількість, а й агрегаційна активність пластинок, яка значно підвищується через ураження ендотелію. Зменшення кількості тромбоцитів є ранньою ознакою прееклампсії, прямо пропорційною ступеню тяжкості, однак засвідчується також при легкій формі, яка є тривалою. Зазначається різке збільшення кількості активованих тромбоцитів (до 46–48%), що зрештою призводить до розвитку тромбоцитопенії та стимуляції тромбоцитопоезу, унаслідок якого в кров надходять молоді незрілі форми – мегатромбоцити. Проте жоден з існуючих показників тромбоцитарного гемостазу не дає уявлення про інтенсивність процесу, що дуже важливо при прееклампсії.

Одночасно із зазначеними вище змінами при прееклампсії патологічно підвищується проникна здатність судин. Причому характерна «негативна» проникна здатність, яка характеризується не тільки виходом води, а й малодисперсних фракцій білка (альбуміну). Це призводить до протеїнурії, гемоконцентрації, порушення реологічних властивостей крові, уповільнення кровотоку, ацидозу.

А.А. Савченко і Ю.Н. Шевченко вказують на підвищення сумарної активності факторів згортання крові, складових внутрішнього шляху активації гемостазу (VIII, I, X, XI, XII), підвищення рівня фібриногену на 20–30% порівняно з середньо-нормативним значенням, тоді як зростання факторів, що відповідають за зовнішній шлях активації згортання крові, було незначним.

Підбиваючи підсумок, можна сказати, що у вагітних з прееклампсією є всі три складові тріади Вірхова: зміна кровотоку (стаз), пошкодження стінки судин (ендотелію), зміна складу крові (тобто підвищення згортання), які призводять до виникнення тромбозу.

Клінічно порушення в системі «мати – плацента – плід» гемостазіологічного характеру можуть виявитися: первинною і вторин-

ною плацентарною недостатністю, випадками внутрішньоутробної загибелі плоду, передчасними пологами, синдромом ЗВУР плоду, HELLP-синдромом, передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти (ПОНРП), коагулопатичною кровотечею та іншими тяжкими ускладненнями.

При прееклампсії процес інвазії трофобласту порушується, унаслідок чого судини зберігають свою будову та залишаються при цьому чутливими до вазоактивних речовин. Це призводить до порушення кровотоку в системі «матка – плацента – плід». Крім того, деякі автори вказують на можливість гіперплазії м'язового шару. Нерідко артеріальна гіпертензія є компенсаторною реакцією при прееклампсії, яка спрямована на посилення припливу крові до міжворсинчатого простору у відповідь на недостатність другої хвилі інвазії трофобласту. Неодмінним супутником порушення кровотоку є гіпоксія (циркуляторна, гіпоксемічна, гістотоксична), яка призводить до пошкодження ендотелію, це викликає зміни, що лежать в основі прееклампсії.

У дослідженні взяли участь 99 вагітних жінок з важкою прееклампсією, які були поділені на три групи залежно від проведеного профілактичного лікування в перинатальному періоді.

Група 1 – вагітні з важкою прееклампсією (29 жінок) з терміном гестації 28–36 тижнів, яким не здійснювалася корекція тромбогеморагічних ускладнень у перинатальному періоді, розроджені шляхом ургентного кесаревого розтину (третья категорія ургентності) під спинальною анестезією 0,5% розчином бупівакаїну. У післяопераційному періоді профілактика ТЕУ здійснювалася беміпарином через 12 год після операції в дозуванні 2500 МО один раз на добу.

Група 2 – вагітні з важкою прееклампсією (31 жінка) з терміном гестації 28–35 тижнів, яким здійснювалася корекція наявних порушень гемостазу антикоагулянтном беміпарином (цибором) у дозуванні 2500 МО разів на добу в перинатальному періоді. Тривалість лікування визначалася характером прояву основних симптомів прееклампсії. Беміпарин скасовували за 12 год перед операцією. Розродження здійснювалося шляхом кесаревого розтину (четверта категорія ургентності) під спинальною анестезією 0,5% розчином бупівакаїну. У післяопераційному періоді профілактика ТЕУ здійснювалася беміпарином через 12 год після операції в дозуванні 2500 МО один раз на добу.

Група 3 – вагітні з важкою преєклампсією (39 жінок) з терміном гестації 28–35 тижнів, яким здійснювалася корекція наявних порушень гемостазу дезагрегантним препаратом ацетилсаліцилової кислоти – 75 мг та магнію гідроксиду – 15,2 мг, у дозуванні 1 таблетка на добу, і антикоагулянтним препаратом беміпарином (цибором) у дозуванні 2500 МО разів на добу в перинатальному періоді. У даній групі розродження здійснювалося шляхом планового кесаревого розтину (четверта категорія ургентності) під спинальною анестезією 0,5% розчином бупівакаїну. Беміпарин скасовували за 12 год до операції, прийом препарату ацетилсаліцилової кислоти з магнію гідроксидом припиняли за чотири дні до операції. У післяопераційному періоді профілактика ТЕУ проводилася беміпарином через 12 год після операції в дозуванні 2500 МО один раз на добу.

На рис. 91 зображено порівняльні криві вагітних жінок з важкою преєклампсією з різних груп.

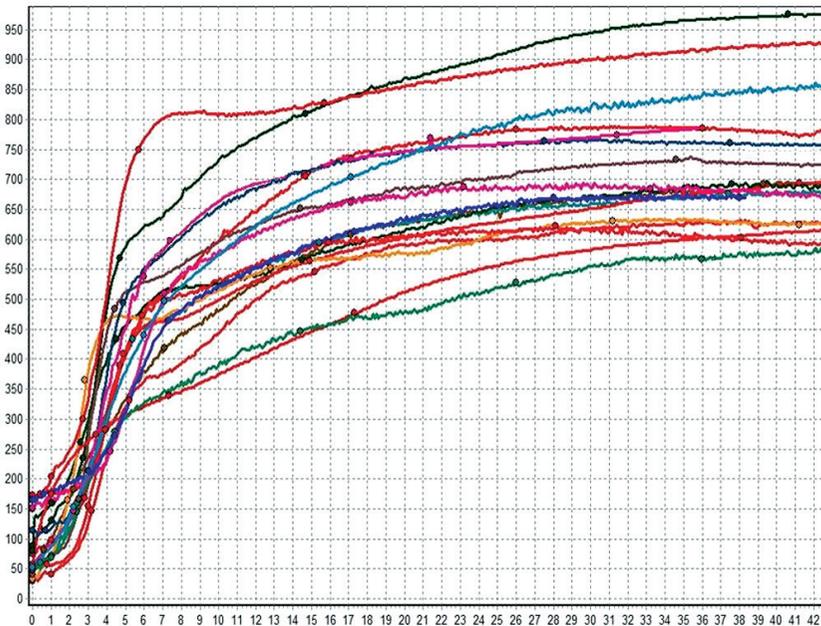


Рис. 91. Порівняльні криві вагітних жінок з важкою преєклампсією з різних груп

Таблиця 7. Динаміка показників гемовіскозиметрії у вагітних з важкою прееклампсією (1 група)

Показник	При шпиталюванні	Перша доба	Третя доба	p
	M±m	M±m	M±m	
A0, в.о.	166±5,8	164±4,9	216±8,2	< 0,05
A1, в.о.	171±6,2	155±3,7	197±7,6	< 0,05
T ₁ , хв	1,0±0,01	1,1±0,02	1,8±0,06	< 0,05
ІКК, в.о.	-36,8±1,8	-48,7±2,01	-38,7±1,7	< 0,05
КТА, в.о.	80±2,7	60±1,9	59,4±1,4	< 0,05
T ₃ , хв	6,9±0,04	9,5±0,04	11,8±0,03	< 0,05
ІКД, в.о.	66,6±1,8	68,3±1,8	54,5±0,6	< 0,05
A ₄ , в.о.	724±2,6	722,4±1,6	668±0,85	< 0,05
T ₄ , хв	16,9±0,3	16,5±0,09	19,2±0,1	< 0,05
ІПЗ, в.о.	18,3±0,2	16,1±0,13	15,7±0,09	< 0,05
T ₅ , хв	31,8±0,08	31,1±0,07	34,3±0,12	< 0,05
МА, в.о.	669±3,4	750±2,05	698±1,66	< 0,05
ІТЗ, в.о.	28,1±0,82	29,7±0,13	23,8±0,09	< 0,05
ІПЛЗ, %	4,9±0,02	3,8±0,01	2,7±0,01	< 0,05

Динаміку показників гемовіскозиметрії у вагітних з важкою прееклампсією, яким не здійснювалася корекція порушень у системі гемостазу в перинатальному періоді (1 група) наведено в табл. 7.

Згідно з отриманими даними можна зазначити підвищення інтенсивності судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу в першій досліджуваній групі наприкінці першої доби після операції кесаревого розтину. Цьому факту відповідає збільшення показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) від $-36,8 \pm 1,8$ в.о. до $-48,7 \pm 2,01$ в.о. та подовження інтервалу T_1 ($p > 0,05$). На третю добу ці показники знижувалися, однак залишалися високими. Такі зміни в судинно-тромбоцитарній ланці відбувалися завдяки активації тромбоцитарного гемостазу операційним стресом на тлі існуючих патологічних змін у даній ланці гемостазу, викликаних ендотеліальною дисфункцією.

Показники, що характеризують інтенсивність коагуляційної фази коагуляції: константа тромбінової активності (КТА), інтенсивність полімеризації згустку (ІПЗ) в першу добу післяопераційного періоду знижувалися, у той час як показник, що характеризує максимальну

щільність згустку (МА), підвищився з $669 \pm 3,4$ в.о. до $750 \pm 2,05$ в.о. Визначено зміни показників інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) та інтенсивності тотального згортання (ІТЗ). На третю добу післяопераційного періоду зазначалося зниження всіх показників, що характеризують інтенсивність другої фази коагуляції, адже породіллям був призначений антикоагулянт, але навіть до кінця третьої доби вони не наближалися до верхньої межі норм показників гемовіскозиметрії.

Показник інтенсивності рефракції та лізісу згустку (ІРЛЗ), що характеризує інтенсивність фібринолізу, у даній групі вагітних знизився уже на першу добу післяопераційного періоду ($3,8 \pm 0,01\%$), на відміну від початкового стану ($4,9 \pm 0,02\%$).

Динаміку показників гемовіскозиметрії у вагітних з важкою пре-еклампсією, які отримували 2500 МО беміпарину з метою корекції порушень у системі гемостазу (2 група) наведено в табл. 8.

У ході дослідження, як і в першій групі, виявлено підвищення показника ІКК в першу добу післяопераційного періоду, що пояс-

Таблиця 8. Динаміка показників гемовіскозиметрії у вагітних з важкою пре-еклампсією (2 група)

Показник	При шпиталюванні	На тлі лікування	Перша доба	Третя доба	P
	M±m	M±m	M±m	M±m	
A0, в.о.	180,9±15,9	186,3±10,2	215,9±8,3	152,1±8,6	> 0,05
A1, в.о.	183,2±13,2	170,4±6,4	180,5±4,5	140,8±9,5	< 0,05
T ₁ , хв	1,0±0,02	1,8±0,03	1,4±0,03	1,8±0,028	> 0,05
ІКК, в.о.	-31,5±2,5	-30±1,6	-38,5±1,9	-34,3±0,3	> 0,05
КТА, в.о.	83,3±3,5	74,8±2,2	61,1±1,8	58,7±0,8	< 0,05
T ₃ , хв	6,98±0,05	7,9±0,09	10,7±0,06	12,9±0,1	< 0,05
ІКД, в.о.	60,9±3	54,3±1,4	54,1±0,7	41,5±0,4	< 0,05
A4, в.о.	779,8±33,7	750,6±12,6	759,5±15,5	634,7±9,5	< 0,05
T ₄ , хв	17±0,5	19,7±0,09	20,8±0,96	22,7±0,4	< 0,05
ІПЗ, в.о.	20,1±0,4	17,7±0,05	19,4±0,4	13,3±0,1	< 0,05
T ₅ , хв	32,3±1,1	34,0±0,9	37,1±0,6	42,2±0,6	< 0,05
МА, в.о.	708,4±26,6	661,3±12,3	674,2±11,1	533,2±12,1	< 0,05
ІТЗ, в.о.	30,7±1,4	25,9±0,3	24,9±1,1	21,1±0,3	< 0,05
ІРЛЗ, %	3,4±0,08	3,6±0,03	3,2±0,04	2,5±0,02	< 0,05

нюється адаптаційно-компенсаторною активацією гемокоагуляції у відповідь на операційну травму. Найбільш інформативними та діагностично значущими показниками, що характеризують стан плазмової ланки гемостазу, є: константа тромбінової активності (КТА) та інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД). Константа тромбінової активності (КТА), інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД) є відображенням інтенсивності коагуляційної ланки гемостазу. Дані показники безпосередньо залежать від кількості та активності низки факторів згортання: XII, VIII, IX, X, V, II, XI. У ході лікування отримано зниження показника КТА з $83,3 \pm 3,5$ в.о. до $74,8 \pm 2,2$ в.о.

У другій групі не зафіксовано значущого зниження показника ІКД у доопераційному періоді на тлі профілактичного лікування антикоагулянтном у перинатальному періоді. Однак виявлено зниження даного показника в першу (з $60,9 \pm 3$ в.о. до $54,1 \pm 0,7$ в.о.) і на третю добу (до $41,5 \pm 0,4$ в.о.) післяопераційного періоду.

Наприкінці третьої доби післяопераційного періоду в даній групі, як і в першій, відбулося зниження показника ІРЛЗ (до $2,5 \pm 0,02\%$), що свідчить про нормалізацію фібринолізу.

Динаміку показників гемовіскозиметрії у вагітних з важкою преєклампсією, які отримували беміпарин та препарат ацетилсаліцилової кислоти з магнію гідроксидом з метою корекції порушень у системі гемостазу (3 група) наведено в табл. 9.

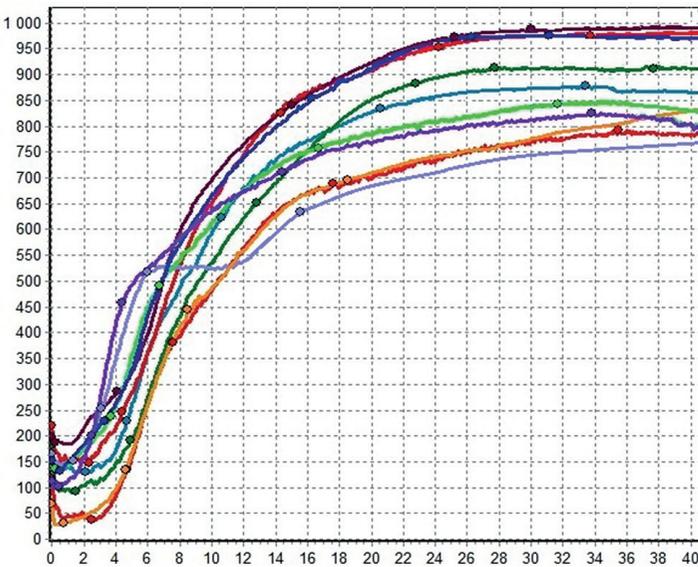
На рис. 92 наведено порівняльні криві вагітних жінок з важкою преєклампсією в третій групі після проведеного лікування.

Аналізуючи дані показників гемовіскозиметрії, отримані в ході контролю здійсненої комплексної корекції порушень у системі гемостазу, зазначено зниження основних показників, що характеризують судинно-тромбоцитарну ланку: інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) на 32%; коагуляційну ланку гемостазу: константи тромбінової активності (КТА) на 20%, інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) на 25%, у третій групі вагітних. У другій групі не зафіксовано значущих змін цих показників на тлі профілактичного лікування.

На відміну від перших двох груп у третій досліджуваній групі, пацієнтки якої приймали з профілактичною метою кардіомагніл у дозі 75 мг один раз на добу, зазначалося зниження значення показника судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу ІКК (на 10%) та підви-

Таблиця 9. Динаміка показників гемовіскозиметрії у вагітних з важкою преєклампсією (3 група)

Показник	При шпиталюванні	На тлі лікування	Перша доба	Третя доба	p
	M±m	M±m	M±m	M±m	
A0, в.о.	152,6±5,6	208,6±11,9	227,6±10,6	210,6±11,9	< 0,05
A1, в.о.	152,2±3	217,2±12,4	186,2±6,1	196,6±10,4	< 0,05
T ₁ , хв	0,8±0,02	1,8±0,02	1,2±0,03	1,9 ±0,03	< 0,05
ІКК, в.о.	-39,5±0,7	-27,1±0,2	-36,2 ±0,12	-26,1± 0,1	< 0,05
КТА, в.о.	84,4±1,2	69,3±3,9	58,3±1,1	42,6 ±0,9	< 0,05
T ₃ , хв	6,7±0,07	10,8±0,1	10,8±0,1	12,6 ±0,1	< 0,05
ІКД, в.о.	64,8±1,1	49±2	49±2	43,5 ±1,2	< 0,05
A4, в.о.	608,5±6,1	718,7±16,3	703,8±2,5	677,4±8,2	< 0,05
T ₄ , хв	17,2±0,7	17,9±0,5	20,6±0,3	23,1 ±0,9	< 0,05
ІПЗ, в.о.	18,3±0,2	18,6±1,1	15,6±0,4	15,3 ±0,2	< 0,05
T ₅ , хв	32,7±0,7	33,3±1,3	44,3±0,9	40,4 ±1,4	< 0,05
МА, в.о.	645,9±4,1	588,9±6,8	596,2±8,6	512,2±2,5	< 0,05
ІТЗ, в.о.	27,3±1,2	26,4±1,1	24,9±0,3	24,8 ±0,9	> 0,05
ІРЛЗ, %	3,6±0,04	6,1±0,07	3,0±0,01	2,3 ±0,01	< 0,05

**Рис. 92.** Порівняльні криві вагітних жінок з важкою преєклампсією в третій групі після проведеного лікування

щення часового показника T_1 (на 34%) наприкінці першої післяопераційної доби. А наприкінці третьої доби післяопераційного періоду ці показники перебували в межах фізіологічної норми.

Щодо характеру змін, що відбуваються з показником КТА, то зафіксовано його зниження на 30% наприкінці першої доби післяопераційного періоду. Наприкінці третьої післяопераційної доби даний показник знизився на 20%, але фізіологічної межі він не досяг.

Показник максимальної амплітуди (МА), що характеризує щільність згустку, в даній групі знизився вже наприкінці першої післяопераційної доби, на відміну від перших двох груп вагітних з важкою прекламписією.

Зазначалося зниження значення показника інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) на тлі профілактичного лікування. Проте наприкінці першої післяопераційної доби цей показник залишався без змін в усіх трьох досліджуваних групах порівняно зі значеннями, які були отримані напередодні оперативного втручання. Слід зазначити, що до кінця третьої доби післяопераційного періоду, як і в перших двох досліджуваних групах, у третій групі показник ІКД залишався високим.

Як і в попередніх двох групах вагітних з важкою прекламписією, у пацієток третьої групи відбувалося зменшення показника активності фібринолізу ІРЛЗ.

У процесі спостереження за динамікою показників гемовіскозиметрії в досліджуваних вагітних засвідчувалася різноспрямованість змін, яка залежала від проведеного профілактичного лікування.

У жінок з третьої групи, які приймали беміпарин та препарат ацетилсаліцилової кислоти з магнієм гідроксидом, нормалізація показників судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відбувалася вже на першу добу після операції, незважаючи на активацію тромбоцитів операційним стресом. Однак у жодній з груп показники, що характеризують другу фазу коагуляції (ІКД, КТА, МА, ІПЗ, ІТЗ), не досягли фізіологічної норми наприкінці третьої доби післяопераційного періоду. Це дає підстави стверджувати, що породіллі даної категорії потребують більш тривалої профілактики антикоагулянтами.

7.3. Оцінка гемостатичного потенціалу системи PASC у хворих на гострий панкреатит

У зв'язку зі значною поширеністю патології, зростанням захворюваності, «омолодженням» контингенту хворих, тимчасовою непрацездатністю та інвалідизацією пацієнтів багато вчених вважають панкреатити серйозною соціальною та економічною проблемою сучасної медицини.

За останнє десятиліття показники поширеності та захворюваності хвороб підшлункової залози значно підвищилися: у структурі захворюваності органів ШКТ їх частка становила від 5,1 до 9%, а в загальній захворюваності – від 0,2 до 0,6%. Летальність від гострого панкреатиту (ГП) не має тенденції до помітного зниження. Смертність від зазначеної патології в Україні у 2005 р. становила 5,4 на 100 тис. дорослого населення і зайняла третє місце після цирозу печінки (30,1) й алкогольного цирозу печінки (7,8) у структурі захворювань органів травлення. Переважна більшість дослідників зазначає, що захворюваність на ГП вийшла на третє місце в структурі гострих захворювань органів черевної порожнини після гострого апендициту і холециститу.

Захворювання ГП призводить до значного погіршення якості життя та соціального статусу великої кількості хворих молодого і середнього віку (найбільш працездатного). При рецидивуючому перебігу ГП у 30% випадків виникають ранні ускладнення (гнійно-септичні, кровотечі з виразок слизової оболонки гастроуденальної зони, тромбоз у системі портальної вени, стеноз ДПК).

ДВЗ-синдром розглядається як один із можливих випадків коагуляційно-фібринолітичних відхилень при ГП. Результати досліджень показують, що зміни в системі гемостазу при ГП спрямовані в бік її активації, у той час як антигемостатична активність виникає на пізніх стадіях розвитку ГП й асоціюється авторами з розвитком ДВЗ-синдрому. При ГП розлади мікроциркуляції розвиваються послідовно і вже через 6 годин від початку захворювання спостерігаються в усіх органах і тканинах (С. В. Свиридов, 2005). Порушення мікроциркуляції призводить і до зміни тромбогенного стану системи гемостазу та погіршення реологічних властивостей крові, що створює передумови до виникнення синдрому ДВЗ. При цьому панкре-

атичний кровотік може знижуватися на 73% безпосередньо після розгортання клінічної картини ГП. З приводу генезу геморагічного панкреатиту висловлюються часом протилежні думки: від виснаження системи згортання, активації фібринолізу, дії високих концентрацій трипсину й арозивних процесів до різних варіантів їх поєднання. Високий ступінь невизначеності впливу на результат захворювання вимагає не тільки подальшого глибокого вивчення стану системи гемостазу й фібринолізу в цілому, але й вдумливого аналізу ситуації в кожного конкретного хворого. Вивчення цих питань залишається актуальним, оскільки дозволить внести корективи в стратегію традиційної тактики лікування хворих на ГДП.

С.Л. Лобанов, О.В. Степанов, К.С. Лобанов (2008) зазначають, що основна ланка патогенезу ГП – активація трипсином калікреїн-кінінової системи з утворенням вторинних факторів агресії – брадикініну, гістаміну, серотоніну. Це супроводжується збільшенням судинної проникності, порушеннями мікроциркуляції, формуванням набряку в зоні ПЗ і заочеревинному просторі, підвищеною ексудацією в черевну порожнину. У результаті виникають явища ішемії та некрозу, активізуються процеси згортання крові й фібринолізу. Трипсин і активні кініни викликають різке підвищення проникності капілярів, стаз, блок мікроциркуляції, ішемію, гіпоксію, перебутову метаболічних процесів на анаеробний лад, ацидоз, споживання низки факторів згортання, порушення гемокоагуляції – ДВЗ крові.

Важливе значення, на думку С.В. Савельєва (2008), набувають зміни коагуляційних властивостей крові: підвищується рівень фібриногену, розвивається тромбоцитопенія, збільшується вміст фактора VIII, знижується рівень фактора V. Спочатку зазначається зменшення, а потім збільшення протромбінового часу, сповільнюється еуглобуліновий лізис, підвищується рівень плазміногену й антиплазміну. Настає агрегація тромбоцитів у судинах, пов'язана з фагоцитарною активністю лейкоцитів, а з іншого боку – розрив лізосом лейкоцитів викликає аутоліз тромбу. Виникають осередки некрозу паренхіми ПЗ і навколишньої жирової клітковини на тлі тромбоутворення, порушення кровообігу. Виявлення внутрішньосудинних фібринових тромбів вказує на внутрішньосудинну коагуляцію, що сприяє ранньому збільшенню катаболізму фібриногену при гострому панкреатиті. Спочатку виникають судинні зміни: звуження, а

потім розширення судин, підвищення проникності судинної стінки, уповільнення кровотоку, вихід рідкої частини крові і формених елементів з просвіту судин у навколишні тканини, що призводить до серозного, серозно-геморагічного, геморагічного набряку, масивними крововиливами в парапанкреатичній і заочеревинній клітковині. Розлади макро- і мікрогемодинаміки є основними ланками патогенезу при різних формах ГДП, вони визначають тяжкість і динаміку процесу, прогноз.

На рис. 93 наведено графіки показників згортальної системи крові у хворих на різних фазах гострого панкреатиту: а) гемостатичний потенціал здорової людини; б) ферментативна фаза ГП; в) реактивна фаза ГП; г) фаза розплавлення і сквестрації.

Клінічний матеріал для дослідження представлений 60 пацієнтами з 84, які пройшли лікування з приводу ГДП на базі відділень хірургії та інтенсивної терапії Одеського обласного медичного цен-

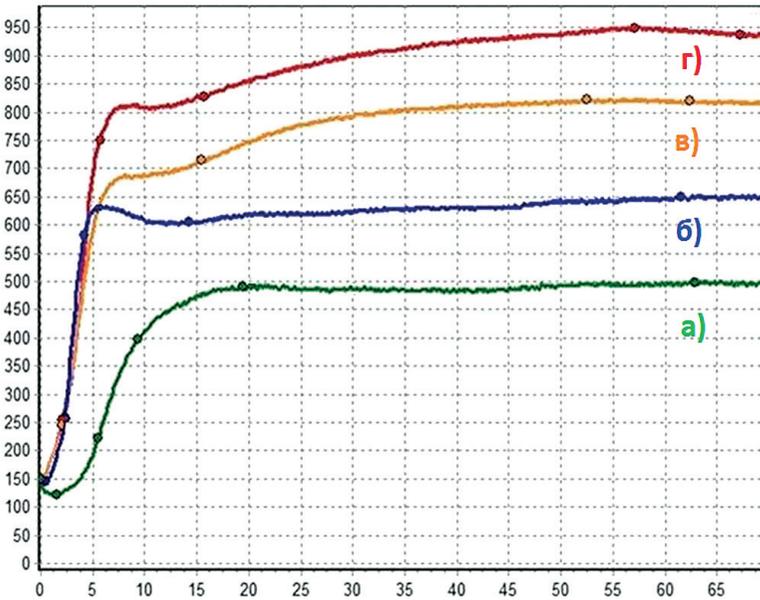


Рис. 93. Показники згортальної системи крові у хворих на різних фазах гострого панкреатиту

тру та Одеської обласної клінічної лікарні. Критеріями включення до дослідження були: наявність у пацієнта ГДП, верифікованого за допомогою комп'ютерної томографії або УЗД, вік – 18 років і більше, інформована письмово оформлена згода пацієнта на участь у дослідженні.

Хворі контрольної (1-ї) групи (30 пацієнтів) отримували знеболювання на основі опіоїдів (промедол) в поєднанні з НПЗП в ході консервативної терапії, під час проведення анестезії для аналгезії також були використані опіоїдні аналгетики (фентаніл). Хворі досліджуваної (2-ї) групи (30 пацієнтів) отримували знеболювання на основі епідурального введення МА в поєднанні з НПЗП в ході консервативної терапії, для проведення анестезії як методу знеболення була обрана ЕА.

Показники НПГВ, що характеризують стан системи РАСК у хворих ГДП з початку лікування, мали істотні відмінності від нормальних показників гемовіскозиграми. За даними НВПГ виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, показник інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) у хворих на ГДП до початку лікування становив $140,10 \pm 2,32$ при нормі $84,30 \pm 1,01$, що перевищує показники здорової людини на 66,19%, початковий показник агрегатного стану крові (A_0) при нормі $222,25 \pm 15,33$ в.о. підвищився до $431,17 \pm 25,44$, що становило 94,0% підвищення, час

Таблиця 10. Стан системи РАСК у хворих на ГДП до початку лікування ($\pm m$)

Показник	Норма		Хворі на ГДП до початку лікування	
	М	$\pm \sigma$	М	$\pm \sigma$
A_0	222,25	15,33	431,17	25,44*
$R(t_1)$	2,36	0,14	1,65	0,26*
ІКК	84,30	1,01	140,10	2,32*
КТА	15,22	0,32	31,09	0,55*
ЧЗК (t_2)	8,42	0,18	4,58	0,39*
ІКД	21,15	0,60	39,82	1,10*
ІПЗ	14,45	0,42	26,75	0,65*
МА	525,45	30,50	830,00	56,87*
ІРЛЗ	16,45	0,40	8,98	0,64*

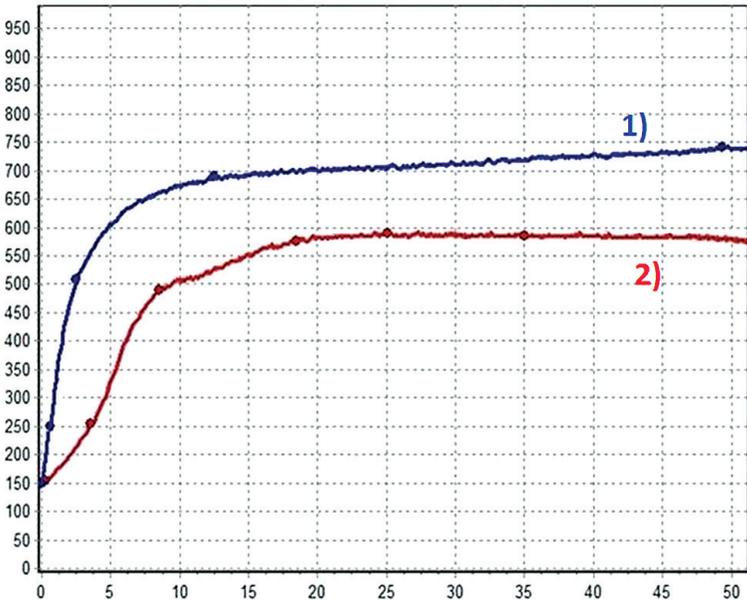


Рис. 94. Вплив пролонгованої епідуральної анестезії на хворих з гострим панкреатитом на етапі стаціонарного лікування до знеболення (1) та після (2)

контактної фази коагуляції $R(t_1)$ визначений на рівні $1,65 \pm 0,26$ с при нормі $2,36 \pm 0,14$ с, що є зниженням показника на 30,08%. Усі зазначені зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу: збільшення амплітуди та інтенсивності агрегації та скорочення її часу – вказують на достовірне посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих ГДП до початку лікування.

Щодо характеристики I та II ланок коагуляції, було зафіксовано збільшення амплітудних та скорочення хронометричних показників НВПГ. Були отримані такі дані: збільшення показника константи тромбінової активності (КТА) на 104,27% до $31,09 \pm 0,55$ при нормі $15,22 \pm 0,32$, індексу коагуляційного драйву (ІКД) на 88,27% до $39,82 \pm 1,10$ при нормі $21,15 \pm 0,60$, індексу полімеризації згортку (ІПЗ) на 85,12%, збільшення максимальної щільності згустку МА на 58,02%, зменшення часу згортання крові ЧЗК (t_3) на 45,61%. Фібринолітична активність, що описується у НВПГ показником ІРЛЗ (індекс

ретракції та лізису згустку) у хворих на ГДП є суттєво зменшеним – від нормального показника $16,45 \pm 0,40$ до $8,98 \pm 0,64$, що є зменшенням на 45,41%.

Характер гемовіскозіграми свідчить про наявність гіперкоагуляції внаслідок підвищення активності як судинно-тромбоцитарної, так і прокоагулянтної ланок гемостазу, а також пригнічення фібринолітичної активності. Із наведених даних зрозуміло, що у хворих на ГДП на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу зазначається суттєва структурна (збільшення амплітуди показника МА НВПГ) і хронометрична (скорочення ІКК, ІКД, КТА та ЧЗК НВПГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності $A0$, $R(t_1)$, ІКК НВПГ) та пригнічення фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ).

Результати досліджень представляють групу хворих на ГДП як модель, за якої мають місце виражені розлади агрегатного стану крові, де гіперкоагуляція домінує над антикоагулянтним потенціалом.

Неадекватно посилена активація однієї або обох ланок згортання навіть за нормального функціонування протизгортальної системи здатна привести до генералізованого тромбоутворення. Отже, необхідно враховувати перевагу процесів тромбоутворення над процесами фібринолізу в даного контингенту хворих і розцінювати активацію агрегації тромбоцитів як додатковий фактор, який бере участь у забезпеченні механізмів гіперкоагуляції.

Виявлені порушення в системі гемостазу характерні для I стадії (стадії гіперкоагуляції) гострого ДВЗ-синдрому, який становить небезпеку як в аспекті тромбоемболічних післяопераційних ускладнень, локальних та генералізованих порушень мікроциркуляції з подальшим можливим розвитком органної недостатності та СПОН, так і в аспекті переходу патологічного процесу у II стадію ДВЗ-синдрому з розвитком важкого геморагічного синдрому. Наші дані цілком збігаються з даними деяких авторів щодо дисемінованого процесу згортання у хворих на ГДП.

Ми вважаємо, що ці порушення можна пояснити кількома механізмами. Це ферментемія, яка, за даними літератури, може запускати коагуляційний каскад; зменшення діаметру капілярів та ішемія як самої підшлункової залози, так і багатьох органів і тканин у відповідь на патологічну стресорну імпульсацію та при підвищенні інтраабдо-

мінального тиску; підвищення агрегації тромбоцитів як унаслідок згущення крові на тлі гіповолемії, так і внаслідок прямого ураження клітин крові, порушення клітинного метаболізму; вплив запальних реакцій на активацію коагуляції; ураження ендотелію, застій крові в системі нижньої порожнистої вени при підвищенні інтраабдомінального тиску. Ці порушення стосуються тромбоцитарного, ендотеліального, коагулянтного, протизапального, антикоагулянтного та фібринолітичного рівнів, що, по суті, є синдромом ДВЗ крові. Порушення в системі гемокоагуляції, з одного боку, наслідок зазначених вище патологічних процесів та явищ, з іншого – причина замикання «порочних кіл» патогенезу ГДП та основа для розвитку всіх видів ускладнень. Тотальне ураження мікроциркуляторного русла та системи гемостазу є однією із найважливіших патологічних ланок ГДП, обумовлюючи ураження внутрішніх органів та прогресування СПОН. Імунодефіцит разом із подальшим мікроциркуляції у внутрішніх органах з послідуєчим розвитком поліорганної недостатності є фундаментом для розвитку гнійно-септичних ускладнень та сепсису.

Після оцінки стану системи гемокоагуляції, діагностики порушень та визначення глибини ураження її резервних можливостей хворі на ГДП для проведення корекції цих порушень були розподілені на дві групи. Перша група хворих (30 пацієнтів) отримувала планове мультимодальне знеболювання, що включало введення НПВС та опіюїду промедолу 2% 1,0 – 1 ампулу 2–3 рази на добу. Динаміку стану системи РАСК у цієї, перші групи хворих на ГДП було оцінено за допомогою НПГВ, крім перших, на 3, 5 та 7 добу.

Лікування ГДП охоплювало антисекреторну, реологічно активну, антикоагулянтну, антиферментну, спазмолітичну, антиоксидантну, антибіотикотерапію, екстракорпоральні методи детоксикації (плазмаферез), інфузійну терапію з форсуванням діурезу.

Вище було показано, що у хворих на ГДП на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу засвідчується суттєва структурна (збільшення амплітуди показника МА НВПГ) і хронометрична (скорочення ІКК, ІКД, КТА та ЧЗК НВПГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності A_0 , $R(t)$, ІКК НВПГ) та пригнічення фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ). Результати досліджень представляють групу

хворих на ГДП як модель, за якої мають місце виражені розлади агрегатного стану крові, де гіперкоагуляція домінує над антикоагулянтним потенціалом. Ці зміни характеризують початковий стан гемокоагуляції в цієї групи як такі, що властиві для стадії гіперкоагуляції гострого ДВЗ-синдрому. Після проведення функціональної проби у хворих на ГДП зазначені порушення в системі РАСК ще більше прогресують: підвищується агрегація тромбоцитів, посилюється робота прокоагулянтної ланки, зростає пригнічення антикоагулянтної системи та фібринолізу.

На третю добу лікування хворих на ГДП 1-ї групи динаміка стану системи РАСК, за даними НППГВ, була позитивна. Згідно з цими даними, стан системи РАСК у хворих на ГДП 1-ї групи на 3-тю добу лікування характеризується помірними змінами гемокоагуляційного потенціалу в усіх його складових компонентах порівняно з показниками цієї самої групи на початку лікування (1-ша доба). На первинній ланці гемостазу зберігаються порушення агрегації тромбоцитів. За даними НВПГ, виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, показник ІКК у хворих на ГДП на третю добу лікування становив $137,68 \pm 2,14$, що достовірно ($p < 0,001$) перевищує показник норми на 63,32%. Початковий показник агрегатного стану крові A_0 на третю добу становив $406,76 \pm 22,45$ в.о., що достовірно ($p < 0,001$) становило 83,02% підвищення порівняно з нормою. Час контактної фази коагуляції $R(t_1)$, знизився до $1,76 \pm 0,22$ хв, що є скороченням показника на 25,42% ($p < 0,001$). Усі наведені достовірні зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу: збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу – вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих 1 групи ГДП на 3 добу порівняно з показниками здорових добровольців.

Було проведено порівняння змін у системі РАСК між показниками НППГВ у динаміці: на третю та в першу добу лікування 1-ї групи хворих на ГДП. Так, показник ІКК у хворих на ГДП на третю добу лікування становив $137,68 \pm 2,14$, що дещо нижче показника цієї самої групи в першу добу на 2,57%. Початковий показник агрегатного стану крові A_0 на третю добу знизився на 5,53% порівняно з першою добою лікування. Час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ був подовжений порівняно з першою добою на 7,98%.

Таблиця 11. Динаміка стану системи РАСК у 1-й групі хворих на ГДП на третю добу лікування

Показник	Норма		Хворі на ГДП до початку лікування (1-ша доба)		Хворі на ГДП у процесі лікування (3-тя доба)	
	М	$\pm \sigma$	М*	$\pm \sigma$	М	$\pm \sigma$
A0	222,25	15,33	430,56	24,94	406,76	22,45
R(t ₁)	2,36	0,14	1,63	0,25	1,76	0,22
ІКК	84,30	1,01	141,31	2,31	137,68	2,14
КТА	15,22	0,32	31,13	0,54	29,58*	0,45
ЧЗК(t ₃)	8,42	0,18	4,60	0,40	4,79	0,33
ІКД	21,15	0,60	39,67	1,07	35,61*	0,87
ІПЗ	14,45	0,42	26,81	0,66	21,40*	0,55
МА	525,45	30,50	834,54	55,41	798,64	46,93
ІРЛЗ	16,45	0,40	8,87	0,68	10,12	0,60

Примітка. * Розбіжності достовірні порівняно з групою здорових добровольців ($p < 0,001$); × – розбіжності достовірні в першій групі пацієнтів на третю добу порівняно з тією самою групою в першу добу ($p < 0,05$).

Зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу за методикою НПГВ на третю та в першу добу лікування 1-ї групи хворих на ГДП є недостовірними, тобто можна констатувати відсутність істотних змін на фоні спрямованості процесів у бік нормалізації. Це вказує на продовження порушень до третьої доби лікування в клітинній ланці гемостазу цієї групи хворих без динаміки до покращення. Щодо характеристики I та II ланок коагуляції, було зазначено статистично достовірне ($p < 0,001$) зменшення амплітудних та подовження часових показників НПГВ порівняно з показниками норми. Отримано такі дані: збільшення показника КТА на 94,35% до $29,58 \pm 0,45$; збільшення показника ІКД на 68,37% до $35,61 \pm 0,87$; збільшення ІПЗ на 48,10% до $21,40 \pm 0,55$; збільшення МА на 51,99% до $798,64 \pm 46,93$, скорочення ЧЗК(t^3) на 43,11% до 4,79 хв. Наведені дані свідчать про гіперкоагуляцію та пригнічення антикоагулянтної системи, що на третю добу лікування хворих ГДП продовжують домінувати в системі гемокоагуляції.

При порівнянні змін у системі РАСК між показниками НПГВ у динаміці на третю та в першу добу лікування 1 групи хворих на ГДП

виявлено такі деталі. Так, показник КТА у хворих на ГДП на третю добу лікування становив $-29,58 \pm 0,45$, що дещо нижче показника цієї самої групи в першу добу – на 4,98% ($p < 0,05$). ІКД на третю добу знизився на 10,23% порівняно з першою добою лікування, ЧЗК був подовжений на 4,13%, ІПЗ скоротився на 20,18% – з $26,81 \pm 0,66$ до $21,40 \pm 0,55$ ($p < 0,05$). Максимальна щільність згортка зменшилася на 4,31% ($p < 0,05$). Зміни в коагуляційній ланці гемостазу за методикою НПГВ на третю добу лікування 1-ої групи хворих на ГДП є достовірними, можна констатувати рух у бік нормокоагуляції. Це вказує на зменшення порушень до третьої доби лікування в коагуляційній ланці системи РАСК цієї групи хворих, помірну динаміку до покращення на фоні збереження істотних відхилень у бік гіперкоагуляції.

Оцінюючи фібринолітичну активність – ІРЛЗ у динаміці: на третю добу лікування 1-ї групи хворих на ГДП, робимо висновок щодо збереження пригнічення порівняно з показником здорових добровольців та її активізації порівняно з величиною першої доби. Так, ІРЛЗ є зменшеним порівняно з нормою на 38,48%, підвищеним є індекс на 14,09% порівняно з першою добою ($10,12 \pm 0,60$ – третя доба проти $8,87 \pm 0,68$ в першу добу). Порівняння з нормою є достовірним ($p < 0,001$), але не з показником першої доби для хворих ГДП 1-ї групи.

Отже, коагуляційна ланка системи гемокоагуляції у хворих на ГДП 1-ї групи на третю добу терапії зберігає виражену активацію, що достовірно відрізняє її стан від показників норми ($p < 0,001$), але також ми бачимо достовірну тенденцію до нормалізації, порівнюючи з першою добою лікування. Фібринолітична система достовірно пригнічена на третю добу лікування ($p < 0,001$) порівняно з нормою, але має невелику позитивну динаміку порівняно з першою добою. Агрегація тромбоцитів теж достовірно посилена порівняно з нормою ($p < 0,001$) та не має достовірних відмінностей порівняно з показниками першої доби. Це свідчить про тяжкість процесів, що відбуваються в системі РАСК паралельно з розвитком ферментативної фази деструктивного панкреатиту. Незважаючи на гемоділюцію, проведення реологічної та антикоагулянтної терапії, зберігається напруження в системі гемокоагуляції, посилення агрегації тромбоцитів та пригнічення процесів фібринолізу. Виявлено достовірний ($p < 0,05$) позитивний ефект лікування в коагуляційній ланці системи РАСК на фоні збереження патологічно високих НПГВ показників згортання,

та фактична відсутність достовірної позитивної динаміки в агрегації тромбоцитів та у фібринолітичній системі. Дисбаланс у системі РАСК у бік прискорення утворення згортку, порушення мікроциркуляції в підшлунковій залозі, оточуючих її тканинах і внутрішніх органах, та пригнічення його розсмоктування, на нашу думку, може призводити до обтяження перебігу захворювання в цілому, посилення ішемії в залозі та тканинах, підвищення розмірів некротичних вогнищ та подальшому прогресу в розладах системи РАСК.

2-га група хворих (30 пацієнтів) отримувала планове мультимодальне знеболювання, що включало введення НПВС та епідуральне знеболення місцевим анестетиком ропівакаїном 0,75% 4–6 мл 4–6 разів на добу на рівні Th7–Th8 залежно від інтенсивності болювого синдрому. Динаміку стану системи РАСК у 2 групи хворих на ГДП було оцінено за допомогою НПГВ на 1, 3, 5, 7 та 10 добу.

Лікування ГДП у 2-й групі, як і у 1-й (за винятком знеболювання), охоплювало антисекреторну, реологічно активну, антикоагулянтну, антиферментну, спазмолітичну, антиоксидантну, антибіотикотерапію, екстракорпоральні методи детоксикації (плазмаферез), інфузійну терапію з форсуванням діурезу.

Вище було показано, що у хворих на ГДП на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу засвідчується суттєва структурна (збільшення амплітуди показника МА НВПГ) і хронометрична (скорочення ІКК, ІКД, КТА та ЧЗК НВПГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності A0, R(t), ІКК НВПГ) та пригнічення фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ). Результати досліджень представляють групу хворих на ГДП як модель, за якої мають місце виражені розлади агрегатного стану крові, де гіперкоагуляція домінує над антикоагулянтним потенціалом. Ці зміни характеризують початковий стан гемокоагуляції в цієї групи як такі, що властиві для стадії гіперкоагуляції гострого ДВЗ-синдрому. Після проведення функціональної проби у хворих на ГДП зазначені порушення в системі РАСК ще більше прогресують: підвищується агрегація тромбоцитів, посилюється домінування прокоагулянтної ланки, зростає пригнічення антикоагулянтної системи та фібринолізу. Цей тип реагування на функціональну пробу свідчить про скорочення резервних можливостей, насамперед, в антикоагулянтній ланці системи РАСК.

На третю добу лікування хворих на ГДП 2-ї групи динаміка стану системи РАСК, за даними НПГВ, була позитивна. Згідно з цими даними стан системи РАСК у хворих на ГДП 2-ї групи на третю добу лікування характеризується помірними змінами гемокоагуляційного потенціалу в усіх його складових компонентах, порівняно з показниками цієї самої групи на початку лікування (перша доба). У первинної ланці гемостазу зберігаються порушення агрегації тромбоцитів. За даними НВПГ, виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, показник ІКК у хворих на ГДП на третю добу лікування становив $120,75 \pm 1,92$, що достовірно ($p < 0,001$) перевищує показник норми на 43,24%. Початковий показник агрегатного стану крові A_0 на третю добу становив $330,56 \pm 21,78$ в.о., що достовірно ($p < 0,001$) вище на 48,73% показника норми. Час контактної фази коагуляції $R(t)$ знизився до $1,77 \pm 0,2$ хв, що є скороченням показника на 25% ($p < 0,001$). Усі зазначені зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу: збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих на ГДП 2-ї групи на третю добу порівняно з показниками здорових добровольців. Було проведено порівняння змін у системі РАСК між показниками НПГВ у динаміці: на третю та в першу добу лікування 2-ї групи хворих на ГДП. Так, показник ІКК у хворих на ГДП на третю добу лікування становив $120,75 \pm 1,92$, що нижче показника цієї самої групи в першу добу – на 13,64% ($p < 0,05$).

Початковий показник агрегатного стану крові A_0 на третю добу знизився на 23,46% порівняно з першою добою лікування ($p < 0,05$). Час контактної фази коагуляції $R(t)$ статистично достовірно не відрізнявся від показника першої доби – був подовжений на 9,94%. Показники судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу за методикою НПГВ – ІКК, A_0 на третю добу відносно першої доби лікування 2-ї групи хворих на ГДП є достовірними ($p < 0,05$), лише $R(t)$ статистично достовірно не відрізнявся від показника першої доби. Можна констатувати позитивні зміни – зменшення інтенсивності агрегації тромбоцитів (у бік нормалізації) на третю добу лікування 2-ї групи хворих на ГДП, на фоні істотних відмінностей ($p < 0,001$) показників агрегації тромбоцитів відносно норми.

Таблиця 12. Динаміка стану системи РАСК у 2-й групі хворих на ГДП на третю добу лікування

Показник	Норма		Хворі на ГДП до початку лікування (1-ша доба)		Хворі на ГДП у процесі лікування (3-тя доба)	
	М	$\pm \sigma$	М	$\pm \sigma$	М*	$\pm \sigma$
A0	222,25	15,33	431,86	25,48	330,56*	21,78
R(t ₁)	2,36	0,14	1,61	0,25	1,77	0,20
ІКК	84,30	1,01	139,82	2,33	120,75*	1,92
КТА	15,22	0,32	31,07	0,56	26,76*	0,45
ЧЗК(t ₃)	8,42	0,18	4,62	0,41	6,68*	0,27
ІКД	21,15	0,60	39,88	1,12	33,71*	0,96
ІПЗ	14,45	0,42	26,72	0,67	21,79*	0,55
МА	525,45	30,50	827,37	54,97	711,78*	46,90
ІРЛЗ	16,45	0,40	9,11	0,63	10,43*	0,54

Примітка. * Розбіжності достовірні порівняно з групою здорових добровольців ($p < 0,001$); * – розбіжності достовірні у 2-й групі пацієнтів на третю добу порівняно з тією самою групою в першу добу ($p < 0,05$).

Стосовно ланки коагуляції було зазначене статистично достовірне ($p < 0,001$) зростання амплітудних та скорочення часових показників НПГВ порівняно з показниками норми. Отримано такі дані: збільшення показника КТА на 75,82% до $26,76 \pm 0,45$; збільшення показника ІКД на 59,39% до $33,71 \pm 0,96$; збільшення ІПЗ на 50,8% до $21,79 \pm 0,55$; збільшення МА на 35,46% до $711,78 \pm 46,9$ в.о., скорочення ЧЗК(t₃) на 20,67% до $6,68 \pm 0,27$ хв. Наведені дані свідчать про гіперкоагуляцію та пригнічення антикоагулянтної системи, що на третю добу лікування хворих на ГДП продовжують домінувати в системі гемокоагуляції.

При порівнянні змін у системі РАСК між показниками НПГВ у динаміці: на третю та в першу добу лікування 2-ї групи хворих на ГДП виявлені такі деталі. Показник КТА у хворих на ГДП на третю добу лікування становив – $26,76 \pm 0,45$, що дещо нижче показника цієї самої групи в першу добу – на 13,87% ($p < 0,05$). ІКД на третю добу знизився на 15,47% порівняно з першою добою лікування, ЧЗК був подовжений на 44,59%, ІПЗ скоротився на 18,45% з $26,72 \pm 0,67$ до $21,79 \pm 0,55$ ($p < 0,05$). Максимальна щільність згортка зменшилася на

13,97% ($p < 0,05$). Зміни в коагуляційній ланці гемостазу за методикою НППГВ на третю та в першу добу лікування 2-ї групи хворих на ГДП є достовірними, можна констатувати рух у бік нормокоагуляції. Це вказує на зменшення порушень до третьої доби лікування в коагуляційній ланці системи РАСК цієї групи хворих, помірну динаміку до покращення на фоні збереження істотних відхилень у бік гіперкоагуляції.

Оцінюючи фібринолітичну активність – ІРЛЗ у динаміці: на третю добу лікування 2-ї групи хворих на ГДП, робимо висновок щодо збереження пригнічення порівняно з показником здорових добровольців та її активізації порівняно з величиною першої доби. Так, ІРЛЗ є зменшеним порівняно з нормою на 36,6%, підвищеним є індекс на 14,49% порівняно з першою добою ($10,43 \pm 0,54$ – третя доба проти $9,11 \pm 0,63$ у першу добу). Порівняння є достовірним, як з нормою ($p < 0,001$), так і з показником першої доби для хворих ГДП 2-ї групи ($p < 0,05$).

Отже, коагуляційна ланка системи гемокоагуляції у хворих на ГДП 2-ї групи на третю добу терапії зберігає виражену активацію, що достовірно відрізняє її стан від показників норми ($p < 0,001$), але також ми бачимо достовірну тенденцію до нормалізації, порівнюючи з першою добою лікування ($p < 0,05$). Фібринолітична система достовірно пригнічена на третю добу лікування ($p < 0,001$) порівняно з нормою, але має позитивну динаміку порівняно з першою добою ($p < 0,05$). Агрегація тромбоцитів посилена порівняно з нормою ($p < 0,001$), має позитивну динаміку порівняно з першою добою ($p < 0,05$).

Було проаналізовано частоту геморагічних ускладнень у групах. Синдром ДВЗ крові у фазі коагулопатичної кровотечі зафіксовано у чотирьох хворих 1-ї групи та у одного хворого 2-ї групи – на 10% рідше відносно кількості хворих у групі. Ці дані свідчать про більш швидке виснаження згортальної ланки системи РАСК на фоні більш стресогеного стану організму. У 2-й групі ЕА, захищаючи організм хворого від патологічної імпульсації, оберігає систему РАСК від надмірного реагування на стрес, у той самий час коригуючи стан гіперкоагуляції завдяки гіпокоагулянтному ефекту МА. Це, на нашу думку, попереджує подальший розвиток синдром ДВЗ крові до стадії гіпокоагуляції. Щодо ШКК, на наш погляд, першу роль тут відіграє не стан системи РАСК, а порушення мікроциркуляції, у тому чис-

лі в стінці шлунку чи дванадцятипалої кишки (ДПК) з утворенням некрозу і кровотечі. Стан системи РАСК відіграє роль у припиненні цієї кровотечі. Ці самі фактори мають, на наш погляд, значення під час внутрішньочеревинної кровотечі, кровотеча із кісти та нориці поряд з основним – роз’їданням стінки судини ферментами ПЗ. По результатам – два випадки ШКК у хворих 1-ї групи проти відсутності ШКК у хворих 2-ї групи можна дійти висновку про крашу мікроциркуляцію у групі ЕА.

Підсумовуючи, можна стверджувати, що використання ЕА у хворих на ГДП дозволяє знизити показники летальності, терміни лікування хворих у стаціонарі і ВІТ, зменшити кількість тромбогеморагічних, гнійно-септичних ускладнень та СПОН, завдяки поліпшенню кровопостачання спланхнічної зони, процесів мікроциркуляції, захищаючи організм хворого від патологічної імпульсації та проявів СЗВ.

7.4. Діагностика, профілактика та комплексна корекція порушень гемостазу у хворих на міому матки

Порушення в системі гемостазу, виявлені багатьма дослідниками у хворих на міому матки, нерідко є причиною тромбогеморагічних ускладнень на периопераційному етапі лікування (Тихомирова, 2006; Клигуненко, 2008). Міома має здатність до малігнізації та призводить до анемії або тромбозів. (Мельников, Петрухин, 2008). Порушення менструального циклу відбувається на тлі гормонального дисбалансу, що у свою чергу, змінює фібринолітичну активність, призводить до анемізації хворих. У цих випадках неминуха клінічна реалізація у вигляді кровотеч, які мають коагулопатичний характер і вимагають відповідної специфічної інтенсивної терапії. Активація фібринолізу може мати як системний, так і місцевий характер. Підвищена крововтрата у хворих з міомою матки, яка набуває характеру хронічної, досить швидко призводить до порушень у системі гемостазу (Zhao, Tan, 2009).

Після оцінки стану системи гемокоагуляції, діагностики порушень та визначення глибини ураження її резервних можливостей хворі на міому матки для проведення корекції цих порушень розподі-

лені на 2 групи. Перша група хворих складалась з 44 пацієнток, яким не призначалась антифібринолітична терапія та здійснене оперативне втручання під подовженою епідуральною анестезією. Динаміку стану системи гемостазу в цієї групи хворих оцінено за допомогою НПТЕГ одразу після оперативного втручання та на 1, 2, 3 добу.

Підготовку до операції здійснювали за загальноприйнятою методикою, яка передбачає медикаментозну корекцію порушених функцій життєво важливих органів і систем, а також заходи, спрямовані на психологічну адаптацію хворих літнього віку. Для профілактики тромбоемболічних ускладнень перед- і післяопераційному періодах хворим застосовувалися заходи як неспецифічної профілактики (лікувальна гімнастика, еластичне бинтування нижніх кінцівок, рання активація, масаж і ін.), так та медикаментозна корекція.

У хворих на міому матки на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу засвідчувалася суттєва структурна (збільшення амплітуди показника МА НПТЕГ) і хронометрична (скорочення ІКК, ІКД, КТА та ЧЗК НПТЕГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності A_0 , $R(t_1)$, ІКК НВПГ) та активація фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ). Результати досліджень представляють групу хворих на міому матки як модель, за якої мають місце виражені розлади агрегатного стану крові, де гіперкоагуляція домінує над антикоагулянтним потенціалом. Після проведення функціональної проби у хворих на міому матки зазначені порушення в системі гемостазу ще більше прогресують: підвищується агрегація тромбоцитів, посилюється робота прокоагулянтної ланки, зростає активація фібринолізу.

Після епідурального блоку лікування у хворих на міому матки 1-ї групи динаміка стану системи гемостазу, за даними НПТЕГ, була позитивною. Згідно з цими даними, стан системи гемостазу у хворих на міому матки 1-ї групи після епідурального блоку характеризувався помірними змінами гемокоагуляційного потенціалу в усіх його складових компонентах порівняно з показниками цієї самої групи на початку лікування (перша доба). У первинній ланці гемостазу зберігалися порушення агрегації тромбоцитів. За даними НПТЕГ виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, показник ІКК у хворих на міому матки після епідурального блоку

становив $138,64 \pm 10,02$, що достовірно ($p < 0,001$) перевищує показник норми на 64,46%. Початковий показник агрегатного стану крові A0 після епідурального блоку дорівнював $308,12 \pm 12,88$ в.о., що достовірно ($p < 0,001$) становило 38,63% підвищення порівняно з нормою. Час контактної фази коагуляції $R(t_1)$, знизився до $0,98 \pm 0,28$ хв, що є скороченням показника на 58,47% ($p < 0,001$). Усі зазначені достовірні зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу: збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу – вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих на міому матки 1-ї групи після епідурального блоку порівняно з показниками групи контролю.

Здійснено порівняння змін у системі гемостазу між показниками гемостазу в динаміці: після епідурального блоку та на доопераційному етапі у 1-ї групи хворих на міому матки. Так, показник ІКК у хворих на міому матки після епідурального блоку становив $138,64 \pm 10,02$, що нижче показника цієї самої групи до операції – на 7,4% ($p < 0,05$). Початковий показник агрегатного стану крові A0 після епідурального блоку знизився на 0,64% ($p < 0,05$). Час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ був скорочений порівняно з доопераційним етапом на 10,09% ($p < 0,05$).

Таблиця 13. Динаміка стану системи гемостазу в першій групі хворих на міому матки після епідурального блоку

Показник	Група контролю n = 30		Хворі 1 групи до операції, n = 44		Хворі 1 групи після епідурального блоку, n = 44	
	М	$\pm m$	М*	$\pm m$	М*	$\pm m$
A0, в.о.	222,25	15,33	310,11	13,12	308,12	12,88
T ₁ , хв	2,36	0,14	1,09	0,3	0,98	0,28
ІКК, в.о.	84,30	1,01	149,72	9,86	138,64	10,02
КТА, в.о.	15,22	0,32	28,56	3,4	24,49	3,27
T ₃ , хв	8,42	0,18	4,15	1,01	5,71	1,06
ІКД, в.о.	21,15	0,60	36,45	3,26	32,36	2,91
ІПЗ, в.о.	14,45	0,42	21,26	1,25	20,64	1,19
МА, в.о.	525,45	30,50	756,91	56,49	750,84	57,31
ІРЛЗ, %	16,45	0,40	26,84	2,14	28,61	1,98

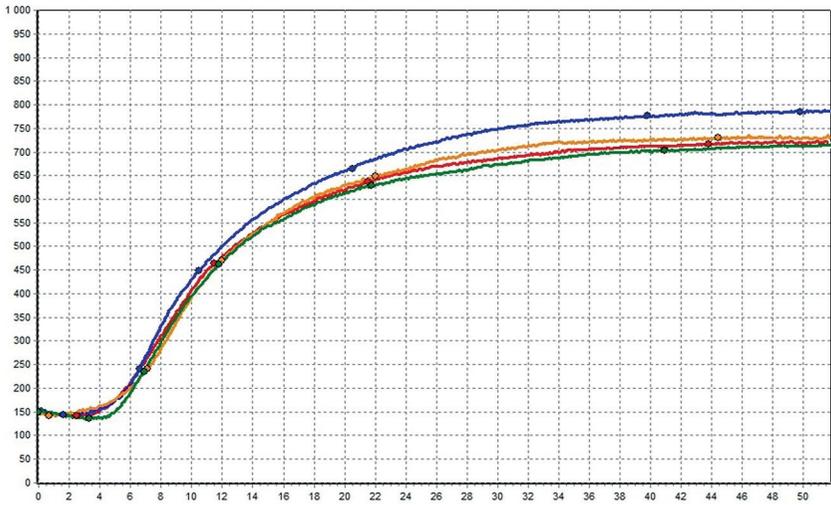


Рис. 95. Стан системи згортання крові до проведеного блоку в жінок з лейоміомою матки

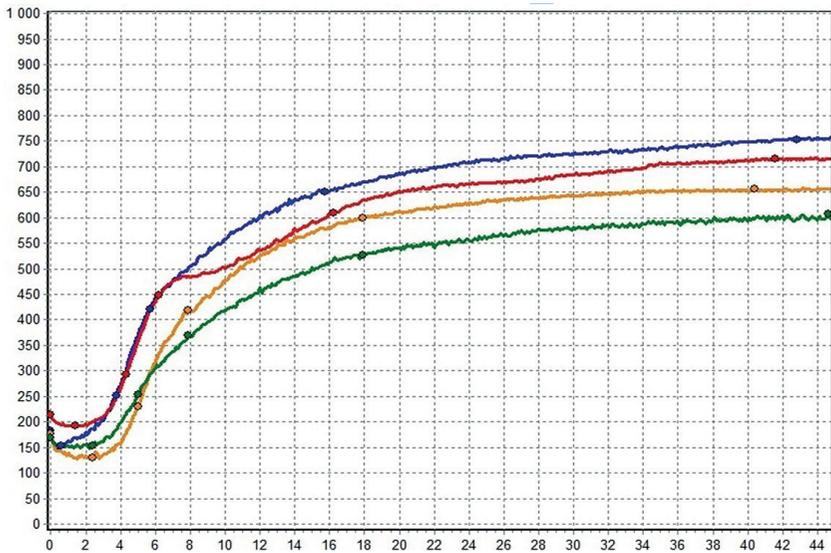


Рис. 96. Стан системи згортання після проведеного блоку в жінок з лейоміомою матки

Зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ після епідурального блоку та до операції в 1-ї групи хворих на міому матки є недостовірними, тобто можна констатувати відсутність істотних змін на фоні спрямованості процесів у бік нормалізації. Це вказує на продовження порушень після епідурального блоку в клітинній ланці гемостазу цієї групи хворих без динаміки до покращення. Щодо характеристики I та II ланок коагуляції, зазначено статистично достовірне ($p < 0,001$) збільшення амплітудних та подовження часових показників НПТЕГ порівняно з показниками норми. Отримано такі дані: збільшення показника КТА на $60,90\%$ до $24,49 \pm 3,27$; збільшення показника ІКД на $53,00\%$ до $32,36 \pm 2,91$; збільшення ІПЗ на $42,83\%$ до $20,64 \pm 1,19$, збільшення МА на $42,89\%$ до $750,84 \pm 57,31$, скорочення ЧЗК(t_3) на $32,18\%$ до $5,71 \pm 1,06$ хв. Наведені дані свідчать про гіперкоагуляцію та пригнічення антикоагулянтної системи, що після наступу епідурального блоку у хворих на міому матки продовжують домінувати в системі гемокоагуляції.

При порівнянні змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ у динаміці: після епідурального блоку та до операції – у 1-ї групи хворих на міому матки виявлено такі деталі. Так, показник КТА у хворих на міому матки після епідурального блоку становив $24,29 \pm 3,27$, що нижче показника цієї самої групи до операції – на $14,95\%$ ($p < 0,05$). ІКД після епідурального блоку знизився на $11,22\%$ ($p < 0,05$) порівняно з до операції, ЧЗК був подовжений на $37,59\%$ ($p < 0,05$), ІПЗ скоротився на $2,91\%$ з $21,26 \pm 1,19$ до $21,26 \pm 1,25$ ($p < 0,05$). Максимальна щільність згортка зменшилася на $0,8\%$ ($p > 0,05$). Зміни в коагуляційній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ після епідурального блоку та до операції 1-ї групи хворих на міому матки є достовірними, можна констатувати рух у бік нормокоагуляції. Це вказує на зменшення порушень після епідурального блоку в коагуляційній ланці системи гемостазу цієї групи хворих, помірну динаміку до покращення на фоні збереження істотних відхилень у бік гіперкоагуляції.

Оцінюючи фібринолітичну активність – ІРЛЗ у динаміці: після наступу епідурального блоку 1-ї групи хворих на міому матки – робимо висновок щодо збереження активації порівняно з показником здорових добровольців та її активізації порівняно з величиною до операції. Так, ІРЛЗ є збільшеним порівняно з нормою на $67,84\%$ ($p < 0,05$), підвищеним є індекс на $7,14\%$ ($p < 0,05$) порівняно з до операції

($28,61 \pm 1,98$ – після епідурального блоку проти $26,86 \pm 2,14$ до операції). Порівняння з нормою є достовірним ($p < 0,001$), але не з показником до операції для хворих на міому матки 1-ї групи.

Отже, коагуляційна ланка системи гемостазу у хворих на міому матки 1-ї групи після епідурального блоку зберігала тенденцію до гіперкоагуляції, що достовірно відрізняло її стан від показників норми ($p < 0,001$), але також засвідчується достовірна тенденція до нормалізації порівняно з доопераційним етапом. Фібринолітична система достовірно активована після епідурального блоку ($p < 0,001$) порівняно з нормою, але має невелику позитивну динаміку порівняно з до операції. Агрегація тромбоцитів теж достовірно посилена порівняно з нормою ($p < 0,001$) та не має достовірних відмінностей порівняно з показниками до операції. Дисбаланс у системі гемостазу в бік прискорення утворення згортку та активації його розсмоктування може призводити до ускладнення перебігу захворювання та подальшого розладу системи гемостазу.

Після оперативного втручання у хворих на міому матки 1-ї групи динаміка стану системи гемостазу, за даними НПТЕГ, розцінювалась як позитивна. Згідно з цими даними стан системи гемостазу у хворих на міому матки 1-ї групи після операції характеризувався помірними змінами гемокоагуляційного потенціалу в усіх його складових компонентах порівняно з показниками цієї самої групи після епідурального блоку. У первинній ланці гемостазу зберігалися порушення агрегації тромбоцитів. За даними НПТЕГ виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників $A0$, $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, показник ІКК у хворих на міому матки після операції становив $-129,47 \pm 10,86$, що достовірно ($p < 0,001$) перевищує показник норми на 53,58%. Початковий показник агрегатного стану крові $A0$ після операції дорівнював $306,72 \pm 12,76$ в.о., що достовірно ($p < 0,001$) становило 38,11% підвищення порівняно з групою контролю. Час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ знизився до $1,12 \pm 0,34$ хв, що є скороченням показника на 52,54% ($p < 0,001$). Усі зазначені достовірні зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу: збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих 1-ї групи на міому матки після операції порівняно з показниками групи контролю.

Проведено порівняння змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ у динаміці – після операції та після епідурального блоку в 1-ї групи хворих на міому матки. Так, показник ІКК у хворих на міому матки після операції становив $129,47 \pm 10,86$, що нижче показника цієї самої групи після епідурального блоку – на 6,61%. Початковий показник агрегатного стану крові А0 після операції знизився на 0,45% порівняно з після епідурального блоку. Час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ був подовжений порівняно з після наступу епідурального блоку на 14,28%.

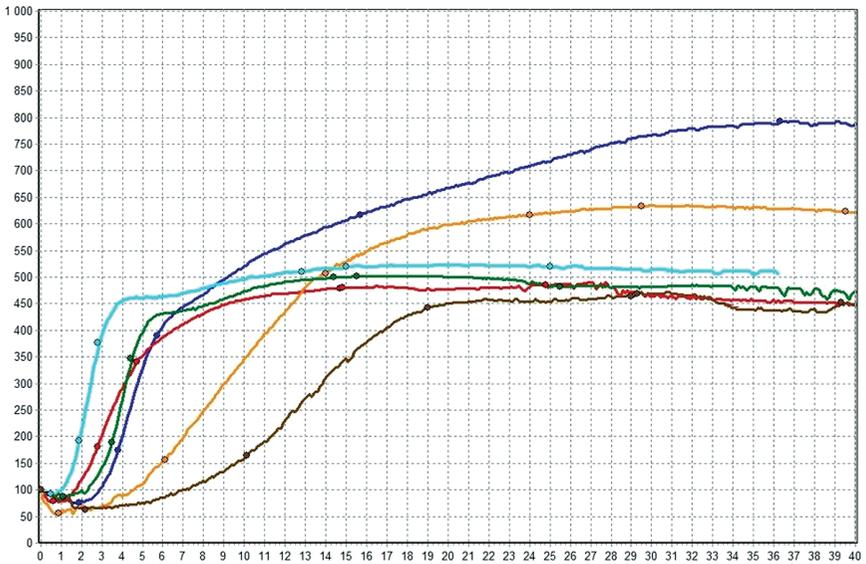
Зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ після операції та після епідурального блоку в 1-ї групи хворих на міому матки є недостовірними, тобто можна констатувати відсутність істотних змін на фоні спрямованості процесів у бік нормалізації. Це вказує на продовження порушень після операції в клітинній ланці гемостазу цієї групи хворих без динаміки до покращення. Щодо характеристики I та II ланок коагуляції, було зазначено статистично достовірне ($p < 0,001$) зменшення амплітудних та подовження часових показників НПТЕГ порівняно з показниками норми. Отримано такі дані: збільшення показника КТА на 32,12% до $20,11 \pm 2,92$; збільшення показника ІКД на 29,88% до $27,47 \pm 3,11$; збільшення ІПЗ на 38,2% до $19,97 \pm 1,02$, збільшення МА на 37,26% до $721,26 \pm 60,26$, скорочення ЧЗК(t_3) на 20,78% до $6,67 \pm 1,11$ хв. Наведені дані свідчать про гіперкоагуляцію та пригнічення антикоагулянтної системи, що після операції у хворих на міому матки продовжують домінувати в системі гемокоагуляції.

При порівнянні змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ у динаміці: після операції та після епідурального блоку 1-ї групи хворих на міому матки виявлені такі деталі. Показник КТА у хворих на міому матки після операції становив $20,11 \pm 2,92$, що нижче показника після епідурального блоку на 17,88% ($p < 0,05$). ІКД після операції на 15,11% порівняно після наступу епідурального блоку, ЧЗК був подовжений на 16,81%, ІПЗ скоротився на 3,24% з $20,64 \pm 1,19$ до $19,97 \pm 1,02$ ($p < 0,05$). Максимальна щільність згортка зменшилася на 3,93% ($p < 0,05$). Зміни в коагуляційній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ після операції та після епідурального блоку в 1-ї групи хворих на міому матки є достовірними, можна констатувати рух у бік нормокоагуляції. Це вказує на зменшення порушень після операції в

Таблиця 14. Динаміка стану системи гемостазу в 1-й групі хворих на міому матки після операції

Показник	Група контролю n = 30		Хворі 1 групи після епідурального блоку, n = 44		Хворі 1 групи після операції, n = 44	
	M	± m	M*	± m	M*	± m
A0, в.о.	222,25	15,33	308,12	12,88	306,72	12,76
T ₁ , хв	2,36	0,14	0,98	0,28	1,12	0,34
ІКК, в.о.	84,30	1,01	138,64	10,02	129,47	10,86
КТА, в.о.	15,22	0,32	24,49	3,27	20,11	2,92
T ₃ , хв	8,42	0,18	5,71	1,06	6,67	1,11
ІКД, в.о.	21,15	0,60	32,36*	2,91	27,47	3,11
ІПЗ, в.о.	14,45	0,42	20,64	1,19	19,97	1,02
МА, в.о.	525,45	30,50	750,84	57,31	721,26	60,26
ІРЛЗ, %	16,45	0,40	27,61	1,98	25,59	2,21

Примітка. * Розбіжності достовірні порівняно з групою контролю ($p < 0,001$).

**Рис. 97.** НПТЕГ хворих 1 групи в післяопераційному періоді

коагуляційній ланці системи гемостазу, помірну динаміку до покращення на фоні збереження істотних відхилень у бік гіперкоагуляції.

Оцінюючи фібринолітичну активність – ІРЛЗ у динаміці (після операції в 1-ї групи хворих на міому матки), робимо висновок щодо збереження активації порівняно з показником здорових добровольців та її активізації порівняно з величиною після епідурального блоку. Так, ІРЛЗ є збільшеним порівняно з нормою на 55,56%, зменшеним є індекс на 7,31% порівняно з після епідурального блоку ($25,59 \pm 2,21$ – після операції проти $27,61 \pm 1,98$ після епідурального блоку). Порівняння з нормою є достовірним ($p < 0,001$), але не з показником після епідурального блоку для хворих на міому матки 1-ї групи.

Отже, коагуляційна ланка системи гемокоагуляції у хворих на міому матки 1-ї групи після операції зберігала виражену активацію, що достовірно відрізняло її стан від показників норми ($p < 0,001$), але також засвідчується достовірна тенденція до нормалізації, порівнюючи з після епідурального блоку. Фібринолітична система достовірно активувалась після операції ($p < 0,001$) порівняно з нормою, але мала невелику позитивну динаміку порівняно з після епідурального блоку. Агрегація тромбоцитів теж достовірно посилювалась порівняно з нормою ($p < 0,001$) та не мала достовірних відмінностей порівняно з показниками після наступу епідурального блоку. Це свідчило про тяжкість процесів, що відбувались у системі гемостазу. Незважаючи на стан після оперативного втручання, зберігалось напруження в системі гемокоагуляції, посилення агрегації тромбоцитів та активація процесів фібринолізу. Виявлено достовірний ($p < 0,05$) позитивний ефект оперативного втручання в коагуляційній ланці системи гемостазу на фоні збереження патологічно високих НПТЕГ показників згортання, та фактичну відсутність достовірної позитивної динаміки в агрегації тромбоцитів та у фібринолітичній системі. Дисбаланс у системі гемостазу в бік прискорення утворення згортку, порушення мікроциркуляції та активації його розсмоктування, на нашу думку, може призводити до ускладнення перебігу захворювання в цілому та подальших розладів системи гемостазу.

Було проведено порівняння змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ у динаміці: після операції та до операції в 1-ї групи хворих на міому матки. Так, показник ІКК у хворих на міому матки після операції становив $129,47 \pm 10,86$, що дещо нижче показника цієї

самої групи до операції – на 13,52%. Початковий показник агрегатного стану крові А0 після операції знизився на 1,09% порівняно з доопераційним етапом. Час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ був подовжений порівняно з доопераційним етапом на 2,75%.

При порівнянні змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ у динаміці: після операції та до операції 1-ї групи хворих на міому матки – виявлено такі зміни. Показник КТА у хворих на міому матки після операції становив $20,11 \pm 2,92$, що дещо нижче показника цієї самої групи до операції – на 29,58% ($p < 0,05$). ІКД після операції знизився на 26,63% порівняно з до операції, ЧЗК був подовжений на 60,72%, ІПЗ скоротився на 6,06% з $21,26 \pm 1,25$ до $19,97 \pm 1,02$ ($p < 0,05$). Максимальна щільність згортка зменшилася на 4,7% ($p < 0,05$). Зміни в коагуляційній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ після операції та до операції 1 групи хворих на міому матки є достовірними, можна констатувати рух у бік нормокоагуляції. Це вказує на зменшення порушень після операції в коагуляційній ланці системи гемостазу цієї групи хворих, помірну динаміку до покращення на фоні збереження істотних відхилень у бік гіперкоагуляції.

Оцінюючи фібринолітичну активність – ІРЛЗ у динаміці: після операції в 1-ї групи хворих на міому матки – робимо висновок щодо збереження активації порівняно з показником у групі контролю та її тенденції до зменшення порівняно з величиною до операції. Так, ІРЛЗ є збільшеним порівняно з групою контролю на 55,56%, зменшеним є індекс на 4,65% порівняно з до операції ($25,59 \pm 2,21$ – після операції проти $26,84 \pm 2,14$ до операції). Порівняння з групою контролю є достовірним ($p < 0,001$), але не з показником до операції для хворих на міому матки 1-ї групи.

У першу добу лікування хворих на міому матки 1-ї групи посилювалася позитивна динаміка стану системи гемостазу за даними НПТЕГ. Згідно з цими даними, стан системи гемостазу у хворих на міому матки 1-ї групи на першу добу після оперативного лікування характеризувався помірними змінами гемокоагуляційного потенціалу в усіх його складових компонентах порівняно з показниками цієї самої групи після операції.

У первинній ланці гемостазу зберігалися порушення агрегації тромбоцитів у бік гіперагрегації. За даними НПТЕГ виявлено статистично достовірне відхилення від норми показників А0, $R(t_1)$ та

ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, показник ІКК у хворих на міому матки в першу добу після оперативного лікування становив $125,11 \pm 11,03$, що достовірно ($p < 0,001$) перевищувало показник у групі контролю на 48,41%. Початковий показник агрегатного стану крові А0 в першу добу становив $300,41 \pm 12,94$ в.о., що достовірно ($p < 0,001$) становило 35,16% підвищення порівняно з групою контролю. Час контактної фази коагуляції $R(t_1)$, знизився до $1,27 \pm 0,26$ хв, що є скороченням показника на 46,18% ($p < 0,001$). Усі зазначені достовірні зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу: збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу – вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих 1-ї групи на міому матки в першу добу після оперативного лікування порівняно з показниками в групі контролю.

Здійснено порівняння змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ у динаміці: в першу добу після оперативного лікування та одразу після операції 1-ї групи хворих на міому матки. Так, показник ІКК у хворих на міому матки на 1 добу після оперативного лікування становив $125,11 \pm 11,03$, що дещо нижче показника цієї самої групи одразу після операції на 3,36%. Початковий показник агрегатного стану

Таблиця 15. Динаміка стану системи гемостазу в 1-й групі хворих на міому матки на 1 добу після оперативного лікування

Показник	Група контролю, n = 30		Хворі 1-ї групи після епідурального блоку, n = 44		Хворі 1-ї групи після операції, n = 44		Хворі 1-ї групи, перша доба після операції, n = 44	
	М	± m	М*	± m	М*	± m	М*	± m
А0, в.о.	222,25	15,33	308,12	12,88	306,72	12,76	300,41	12,94
T ₁ , хв	2,36	0,14	0,98	0,28	1,12	0,34	1,27	0,26
ІКК, в.о.	84,30	1,01	138,64	10,02	129,47	10,86	125,11	11,03
КТА, в.о.	15,22	0,32	24,49	3,27	20,11	2,92	18,71	3,44
T ₃ , хв	8,42	0,18	5,71	1,06	6,67	1,11	7,54	1,04
ІКД, в.о.	21,15	0,60	32,36	2,91	27,47	3,11	24,82	3,21
ІПЗ, в.о.	14,45	0,42	20,64	1,19	19,97	1,02	17,89	1,12
МА, в.о.	525,45	30,50	750,84	57,31	721,26	60,26	679,54	62,37
ІРЛЗ, %	16,45	0,40	27,61	1,98	25,59	2,21	23,27	1,73

Примітка. * Розбіжності достовірні порівняно з групою контролю ($p < 0,001$).

крові А0 в першу добу знизився на 2,05% порівняно з показниками після операції. Час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ був подовжений порівняно з показниками після операції на 13,39%. Зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ – А0, $R(t_1)$ в першу добу після оперативного лікування після операції щодо 1-ї групи хворих на міому матки є недостовірними, але ІКК, що є показником, який урахує і амплітудну, і хронометричну складову, зменшився достовірно ($p < 0,05$) відносно величини після оперативного лікування. Можна констатувати позитивні зміни: зменшення інтенсивності агрегації тромбоцитів (у бік нормалізації) в першу добу після операції 1-ї групи хворих на міому матки на фоні істотних відмінностей ($p < 0,001$) показників агрегації тромбоцитів відносно норми.

Щодо характеристики I та II ланок коагуляції зазначено статистично достовірне ($p < 0,001$) зменшення амплітудних та подовження часових показників НПТЕГ порівняно з показниками в групі контролю. Отримано такі дані: збільшення показника КТА на 22,93% до $18,71 \pm 3,44$; збільшення показника ІКД на 17,35% до $24,82 \pm 3,21$; збільшення ІПЗ на 23,8% до $17,89 \pm 1,12$, збільшення МА на 29,32% до $679,54 \pm 62,37$, скорочення ЧЗК(t_3) на 10,45% до $7,54 \pm 1,04$ хв. Наведені дані свідчать про гіперкоагуляцію та пригнічення антикоагулянтної системи, що в першу добу після оперативного лікування хворих на міому матки продовжують домінувати в системі гемокоагуляції.

При порівнянні змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ у динаміці: у першу добу та одразу після операції 1-ї групи хворих на міому матки – виявлено такі аспекти. Показник КТА у хворих на міому матки в першу добу після лікування становив – $18,71 \pm 3,44$, що достовірно нижче показника цієї самої групи після операції на 6,96% ($p < 0,05$). ІКД в першу добу після оперативного лікування знизився на 9,64% порівняно з показниками після операції, ЧЗК був подовжений на 13,04%, ІПЗ скоротився на 10,41% з $19,97 \pm 1,02$ до $17,89 \pm 1,12$ ($p < 0,05$). Максимальна щільність згортка недостовірно зменшилася на 5,78%. Зміни в коагуляційній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ в першу добу після оперативного лікування та показниками після операції 1-ї групи хворих на міому матки є достовірними (крім МА), можна констатувати подальшу тенденцію до нормокоагуляції. Це вказує на зменшення порушень у першу добу після оперативного лікування в коагуляційній ланці системи гемостазу цієї групи хворих,

помірну динаміку до покращення на фоні збереження достовірних відхилень у бік гіперкоагуляції.

Оцінюючи фібринолітичну активність – ІРЛЗ у динаміці: у першу добу після оперативного лікування 1-ї групи хворих на міому матки, робимо висновок щодо збереження активації її порівняно з показником у групі контролю та її зменшенням порівняно з величиною після операції. Так, ІРЛЗ є підвищеним порівняно з показником у групі контролю на 41,45% та зменшеним на 9,06% порівняно з показниками після операції ($23,27 \pm 1,73$ – 1-ша доба проти $25,59 \pm 2,21$ після операції). Порівняння з групою контролю та з показником після операції є достовірним ($p < 0,001$, $p < 0,05$) для хворих на міому матки 1 групи.

При аналізі змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ у динаміці 1-ї групи хворих виявлено, що на відміну від динаміки показників після операції в першу добу після оперативного лікування у весь період – з доопераційного до першої доби після оперативного лікування – відбуваються більш значні та достовірні зміни в системі гемостазу, які не спростовують тенденції змін показників до операції до епідурального блоку, з епідурального блоку до показників після операції та з показниками після операції до 1-ї доби після оперативного лікування, а узагальнюють їх. Так, показник ІКК у хворих на міому матки в першу добу після оперативного лікування становив $125,11 \pm 11,03$, що достовірно нижче показника цієї самої групи в післяопераційному періоді – на 3,36%. Початковий показник агрегатного стану крові А0 в першу добу знизився на 2,05% порівняно з показниками після операції. Час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ був подовжений порівняно з показниками після операції на 13,39%. Зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ у бік нормалізації є достовірними ($p < 0,05$ для ІКК) відносно величини після операції. Показник КТА у хворих на міому матки в першу добу після оперативного лікування становив $18,71 \pm 3,44$, що достовірно нижче показника цієї самої групи після операції – на 6,96% ($p < 0,05$). ІКД в першу добу знизився на 9,64% порівняно з показниками після операції, ЧЗК був подовжений на 13,04%, ІПЗ скоротився на 10,41% з $19,97 \pm 1,02$ до $17,89 \pm 1,12$ ($p < 0,05$). Максимальна щільність згортка недостовірно зменшилася на 5,78%. Відмінності в коагуляційній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ між першою добою після оперативного лікування та показниками після операції 1-ї групи хворих

на міому матки є достовірними (крім МА). Це вказує на зменшення порушень у 1-шу добу після оперативного лікування в коагуляційній ланці системи гемостазу цієї групи хворих на фоні збереження достовірних відхилень у бік гіперкоагуляції. У першу добу після оперативного лікування порівняно з показниками до операції 1-ї групи хворих на міому матки зберігається активація фібринолітичної активності порівняно з показником у групі контролю ($p < 0,001$) та тенденція до її нормалізації порівняно з величиною до операції. Так, ІРЛЗ вище в першу добу після оперативного лікування, ніж до операції на 13,3% ($p < 0,05$).

Отже, коагуляційна ланка системи гемокоагуляції у хворих на міому матки 1-ї групи в першу добу після оперативного лікування зберігає виражену активацію, що достовірно відрізняє її стан від показників групи контролю ($p < 0,001$), але також ми бачимо достовірну тенденцію до нормалізації, порівнюючи з показниками після операції. Фібринолітична система достовірно активована в першу добу після оперативного лікування ($p < 0,001$) порівняно з групою контролю, але має достовірну позитивну динаміку порівняно з показниками після операції ($p < 0,05$). Агрегація тромбоцитів теж достовірно посилена порівняно з групою контролю ($p < 0,001$) і має достовірні ($p < 0,05$) відмінності порівняно з показниками після оперативного лікування. Це свідчить про тяжкість процесів, що відбувались у системі гемостазу. Використання подовженої епідуральної анестезії та оперативного лікування призводить до достовірного ($p < 0,05$) позитивного ефекту в коагуляційній ланці системи гемостазу на фоні збереження патологічно високих НПТЕГ показників згортання, достовірної позитивної динаміки у агрегації тромбоцитів та в фібринолітичній системі ($p < 0,05$).

Здійснено порівняння змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ у динаміці: в першу добу після оперативного лікування та показниками до операції 1-ї групи хворих на міому матки. Так, показник ІКК у хворих на міому матки в першу добу після оперативного лікування становив $125,11 \pm 11,03$, що дещо нижче показника цієї самої групи до операції – на 16,43%.

При порівнянні змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ у динаміці: у першу добу після оперативного лікування та до операції 1-ї групи хворих на міому матки – виявлено такі зміни.

Показник КТА у хворих на міому матки в першу добу після оперативного лікування становив $18,71 \pm 3,44$, що дещо нижче показника цієї самої групи до операції – на $34,48\%$ ($p < 0,05$). ІКД у першу добу знизився на $31,9\%$ порівняно до операції, ЧЗК був подовжений на $81,68\%$, ІПЗ скоротився на $15,85\%$ з $21,26 \pm 1,25$ до $17,89 \pm 1,12$ ($p < 0,05$). Максимальна щільність згортка зменшилася на $10,22\%$ ($p < 0,05$). Зміни в коагуляційній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ в першу добу після оперативного лікування та до операції 1-ї групи хворих на міому матки є достовірними, можна констатувати рух у бік нормокоагуляції. Це вказує на зменшення порушень до 1-ї доби після оперативного лікування в коагуляційній ланці системи гемостазу цієї групи хворих, помірну динаміку до покращення на фоні збереження істотних відхилень у бік гіперкоагуляції.

Оцінюючи фібринолітичну активність – ІРЛЗ у динаміці: у першу добу після оперативного лікування 1-ї групи хворих на міому матки, робимо висновок щодо збереження активації порівняно з показником здорових добровольців та її тенденції до нормалізації з величиною до операції. Так, ІРЛЗ є збільшеним порівняно з групою контролю на $41,45\%$, зменшеним є індекс на $13,3\%$ порівняно з до операції ($23,27 \pm 1,73$ – перша доба після оперативного лікування проти $26,84 \pm 2,14$ до операції).

Для оцінки впливу комплексної терапії на відновлення резервних можливостей системи гемостазу проведено дві проби з локальною гіпоксією верхньої кінцівки в першу добу після операції у 1-ї групі. Так визначили субкомпенсований тип (СТ) реакції у 25 хворих, що становило $56,82\%$ та декомпенсований тип (ДТ) реакції на пробу у 19 хворих ($43,18\%$).

На другу добу лікування хворих на міому матки 1-ї групи зареєстровано подальшу тенденцію до позитивної динаміки стану системи гемостазу за даними НПТЕГ. Стан системи гемостазу у хворих на міому матки 1-ї групи на другу добу після оперативного лікування характеризується помірними змінами гемокоагуляційного потенціалу в таких його складових, як агрегація тромбоцитів та фібринолітична система, порівняно з показниками норми. За даними НПТЕГ виявлено статистично достовірне відхилення від показників у групі контролю A_0 , $R(t_1)$ та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, показник ІКК у хворих на міому матки на другу

Таблиця 16. Показники НПТЕГ до та після проби з локальною гіпоксією верхньої кінцівки у 44 хворих 1-ї групи

Показник	До проби	Після проби	
	М±m*	субкомпенсований тип*	декомпенсований тип*
A0, в.о.	310,11±13,12	211,13±17,53	306,15±14,67
T ₁ , хв	1,09±0,30	3,12±0,18	1,03±0,44
ІКК, в.о.	149,72±9,86	79,33±1,07	139,29±19,15
КТА, в.о.	28,56±3,40	14,23±0,33	27,12±1,21
T ₃ , хв	4,15±1,01	8,62±0,21	3,18±1,51
ІКД, в.о.	36,45±3,26	20,23±0,50	33,46±1,65
ІПЗ, в.о.	36,45±3,26	13,64±0,43	34,38±2,45
МА, в.о.	756,91±56,49	492,24±30,64	757,87±58,47
ІРЛЗ, %	26,84±2,14	18,22±0,42	24,76±3,57

Примітка. Розбіжності достовірно порівняно з даними до проби, * – $p < 0,05$.

добу лікування становив $120,06 \pm 10,62$, що достовірно ($p < 0,001$) перевищує показник у групі контролю на 42,41%.

Час контактної фази коагуляції $R(t)$, знизився до $1,41 \pm 0,32$ хв, що є скороченням показника на 40,25% ($p < 0,001$) порівняно з показни-

Таблиця 17. Динаміка стану системи гемостазу в 1-й групі хворих на міому матки на другу добу після оперативного лікування

Показник	Група контролю n = 30		Хворі 1-ї групи до операції n = 44		Хворі на міому матки, 1-ша доба після опера- тивного втручання n = 44		Хворі 1-ї групи, 2-га доба після опера- тивного втручання n = 44	
	М	± m	М	± m	М	± m	М	± m
A0, в.о.	222,25	15,33	310,11	13,12	300,41	12,94	273,04	13,07
T ₁ , хв	2,36	0,14	1,09	0,30	1,27	0,26	1,41	0,32
ІКК, в.о.	84,30	1,01	149,72	9,86	125,11	11,03	120,06	10,62
КТА, в.о.	15,22	0,32	28,56	3,40	18,71	3,44	14,67	3,18
T ₃ , хв	8,42	0,18	4,15	1,01	7,54	1,04	8,88	1,09
ІКД, в.о.	21,15	0,60	36,45	3,26	24,82	3,21	21,79	2,98
ІПЗ, в.о.	14,45	0,42	21,26	1,25	17,89	1,12	15,02	1,09
МА, в.о.	525,45	30,50	756,91	56,49	679,84	62,37	601,29	64,47
ІРЛЗ, %	16,45	0,40	26,84	2,14	23,27	1,73	21,14	1,67

ком у групі контролю. Усі зазначені зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу: збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу – вказували на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих 1-ї групи на міому матки на другу добу порівняно з показниками у групі контролю та є достовірними.

Проведено визначення динаміки змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ: на другу та в першу добу після оперативного лікування 1-ї групи хворих на міому матки. Так, показник ІКК у хворих на міому матки на другу добу лікування становив $120,06 \pm 10,62$, що достовірно нижче показника цієї самої групи в першу добу – на $4,03\%$ ($p < 0,05$). Початковий показник агрегатного стану крові A_0 на другу добу недостовірно знизився на $9,11\%$ порівняно з першою добою після оперативного лікування. Час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ був дещо подовжений порівняно з першою добою на $11,02\%$. Зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ $R(t_1)$, A_0 на другу та в першу добу після оперативного лікування 1-ї групи хворих на міому матки не є достовірними, але ІКК, що є показником інтенсивності процесу, який узагальнює $R(t_1)$ та A_0 , зменшився достовірно ($p < 0,05$) відносно величини першої доби. Це вказує на динаміку в бік зменшення ступеню порушень у клітинній ланці гемостазу цієї групи хворих до другої доби після оперативного лікування без повернення до показників групи контролю.

На другу добу лікування не визначено статистично достовірних відмінностей між показниками НПТЕГ порівняно з показниками у групі контролю в коагуляційній ланці системи гемостазу (за винятком МА). Отримано такі дані: показник КТА на $3,61\%$ зменшився порівняно з групою контролю – $14,67 \pm 3,18$; показник ІКД на $3,15\%$ відрізняється від неї у бік збільшення – $21,79 \pm 2,98$; ІПЗ другої доби має перевагу над показником у групі контролю у $3,94\%$, що становить $15,02 \pm 1,09$, МА перебільшує показник у групі контролю на $14,43\%$ до $601,29 \pm 64,47$ ($p < 0,001$); ЧЗК (t_3) подовжений на $5,46\%$. Наведені дані свідчать про нормокоагуляцію та нормалізацію активності антикоагулянтної системи на другу добу лікування хворих на міому матки 1-ї групи.

При порівнянні змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ у динаміці: на другу та в першу добу після оперативного лікування 1-ї групи хворих на міому матки – виявлено такі аспекти. Показник КТА

у хворих на міому матки на другу добу лікування становив $14,67 \pm 3,18$, що достовірно ($p < 0,05$) нижче показника цієї самої групи в першу добу на $21,59\%$ ($p < 0,05$). ІКД на другу добу знизився на $12,20\%$ порівняно з першою добою лікування ($p < 0,05$), ЧЗК був подовжений на $17,77\%$ ($p < 0,05$), ІПЗ скоротився на $16,04\%$ з $17,89 \pm 1,12$ до $15,02 \pm 1,09$ ($p < 0,05$). Максимальна щільність згортка зменшилася на $11,51\%$ ($p < 0,05$). Зміни в коагуляційній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ на другу та в першу добу після оперативного лікування 1-ї групи хворих на міому матки є достовірними, можна констатувати значні зміни протягом періоду з першої доби по другу після оперативного лікування хворих на міому матки 1-ї групи, що зумовили достовірну нормалізацію показників у коагуляційній складовій системи гемостазу.

Оцінюючи фібринолітичну активність – ІРЛЗ у динаміці: на другу добу лікування 1-ї групи хворих на міому матки, робимо висновок щодо збереження пригнічення її порівняно з показником у групі контролю та її активізації порівняно з величиною 1-ї доби. Так, ІРЛЗ є підвищеним порівняно з групою контролю на $28,51\%$ ($p < 0,001$), зменшеним є індекс на $9,15\%$ порівняно з 1-ю добою після оперативного лікування ($21,14 \pm 1,67$ – друга доба проти $23,27 \pm 1,73$ в першу добу). Фібринолітична активність зберігає активацію порівняно з показником у групі контролю та має статистично недостовірну тенденцію до зменшення порівняно з першою добою після оперативного лікування.

Отже, стан коагуляційної ланки системи гемостазу у хворих на міому матки 1-ї групи на другу добу після оперативного лікування достовірно не відрізнявся від показників у групі контролю, можна зазначити достовірні зрушення до нормалізації, порівнюючи з 1-ю добою лікування, що продовжує загальну тенденцію для цієї групи хворих. Фібринолітична система достовірно активована на другу добу лікування ($p < 0,001$) порівняно з групою контролю, але має статистично недостовірну позитивну динаміку порівняно з 1-ю добою. Агрегація тромбоцитів достовірно посилена порівняно з групою контролю ($p < 0,001$) та показниками 1-ї доби після оперативного лікування ($p < 0,05$). При аналізі змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ у динаміці 1-ї групи хворих виявлено, що динаміка показників з першої по другу добу аналогічна динаміці за період з доопераційного періоду по другу добу після оперативного лікування: відбуваються значні та достовірні зміни в системі гемостазу. Так, по-

казник ІКК у хворих на міому матки на другу добу після оперативного лікування становив $120,06 \pm 10,62$, що достовірно нижче показника цієї самої групи в першу добу – на 4,03% ($p < 0,001$). Початковий показник агрегатного стану крові А0 на другу добу знизився на 11,95% порівняно з доопераційним періодом ($p < 0,001$). Час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ був статистично недостовірно подовжений порівняно з до операції на 29,35%. Зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ у бік нормалізації є достовірними ($p < 0,001$ за винятком $R(t_1)$) відносно величини до операції на фоні істотних відмінностей ($p < 0,001$) показників агрегації тромбоцитів відносно показників у групі контролю. Показник КТА у хворих на міому матки на другу добу після оперативного лікування становив $14,67 \pm 3,18$, що достовірно нижче показника цієї самої групи до операції – на 48,64% ($p < 0,001$). ІКД на другу добу знизився на 40,21% порівняно з до операції ($p < 0,001$), ЧЗК був подовжений на 113,97% ($p < 0,001$), ІПЗ скоротився на 29,35% з $21,26 \pm 1,25$ до $15,02 \pm 1,09$ ($p < 0,001$). Максимальна щільність згортка достовірно зменшилася на 20,55% ($p < 0,001$). Відмінності в коагуляційній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ між другою добою після оперативного лікування та до операції в 1-ї групи хворих на міому матки є достовірними. Це вказує на нормалізацію показників до другої доби після оперативного лікування в коагуляційній ланці системи гемостазу цієї групи хворих, позитивну динаміку, яка зумовила нормокоагуляцію. На другу добу після оперативного лікування порівняно з показниками до операції 1-ї групи хворих на міому матки зберігались активація фібринолітичної активності порівняно з показником у групі контролю ($p < 0,001$) та тенденція до її нормалізації порівняно з величиною до операції. Так, ІРЛЗ менше на другу добу після оперативного лікування, ніж до операції на 21,23% ($p < 0,001$).

Отже, фібринолітична система достовірно активована на другу добу лікування ($p < 0,001$) порівняно з групою контролю, але мала достовірну позитивну динаміку порівняно з показниками до операції ($p < 0,001$) (але не з 1-ю добою після оперативного лікування). Судинно-тромбоцитарна і фібринолітична системи не досягли за другу добу після оперативного лікування показників, як у групі контролю, але продемонстрували міцну тенденцію до зниження ступеню проявів їх порушень ($p < 0,001$).

Таблиця 18. Динаміка стану системи гемостазу в 1-й групі хворих на міому матки на 3-тю добу після оперативного лікування

Показ- ник	Група контролю, n = 30		Хворі 1-ї групи до операції, n = 44		Хворі 1-ї групи, 2-га доба після оперативного втру- чання, n = 44		Хворі 1-ї групи, 3-тя доба після оперативного втручання, n = 44	
	М	$\pm m$	М*	$\pm m$	М*	$\pm m$	М*	$\pm m$
A0, в.о.	222,25	15,33	310,11	13,12	273,04	13,07	255,13	12,82
T ₁ , хв	2,36	0,14	1,09	0,30	1,41	0,32	1,51	0,29
ІКК, в.о.	84,30	1,01	149,72	9,86	120,06	10,62	104,26	11,01
КТА, в.о.	15,22	0,32	28,56	3,40	14,67	3,18	12,44	2,91
T ₃ , хв	8,42	0,18	4,15	1,01	8,88	1,09	9,03	0,97
ІКД, в.о.	21,15	0,60	36,45	3,26	21,79	2,98	19,41	3,12
ІПЗ, в.о.	14,45	0,42	21,26	1,25	15,02	1,09	13,74	0,92
МА, в.о.	525,45	30,50	756,91	56,49	601,29	64,47	511,38	64,94
ІРЛЗ, %	16,45	0,40	26,84	2,14	21,14	1,67	20,91	1,35

Примітка. * Розбіжності достовірні порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

Згідно з цими даними стан системи гемостазу у хворих на міому матки 1-ї групи на 3-тю добу лікування характеризувався помірними змінами гемокоагуляційного потенціалу порівняно з показниками в групі контролю. У первинній ланці гемостазу зберігаються порушення агрегації тромбоцитів.

За даними НПТЕГ виявлено статистично достовірне відхилення від показників у групі контролю A0, R(t₁) та ІКК, які характеризують агрегаційну ланку гемостазу. Так, показник ІКК у хворих на міому матки на 3-тю добу після оперативного лікування становив $104,26 \pm 11,01$, що достовірно ($p < 0,05$) перевищує показник у групі контролю на 23,67%.

Початковий показник агрегатного стану крові A0 на 3-тю добу становив $255,13 \pm 12,82$ в.о., що достовірно ($p < 0,05$) склало 14,79% підвищення порівняно з показником у групі контролю. Час контактної фази коагуляції R(t₁), становив $1,51 \pm 0,29$ хв, що є скороченням показника на 36,01% ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. Усі зазначені зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу: збільшення амплітуди, інтенсивності агрегації та скорочення її часу – вказують на посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих 1-ї

групи на міому матки на 3-тю добу порівняно з показниками в групі контролю та є достовірними.

Здійснено визначення динаміки змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ: на 3-тю та на 20-гу добу після оперативного лікування 1-ї групи хворих на міому матки. Так, показник ІКК у хворих на міому матки на 3-тю добу після оперативного лікування становив $104,26 \pm 11,01$, що достовірно не відрізняється від показника цієї самої групи на 2-гу добу – нижче на 13,16%. Початковий показник агрегатного стану крові А0 на 3-тю добу достовірно не відрізняється від показника 2-ї доби лікування – знизився на 6,55%. Час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ достовірно не відрізняється від показника 2-ї доби лікування – подовжений порівняно з 2-ю добою на 7,09%. Зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ $R(t_1)$, А0 на 3 та на 2-гу добу лікування 1-ї групи хворих на міому матки достовірно не відрізняються від показників 2 доби лікування. Це вказує на відсутність динаміки в клітинній ланці гемостазу цієї групи хворих у період з 2-ї до 3-ї доби після оперативного лікування без досягнення величин показників групи контролю.

На 3-тю добу після оперативного лікування визначені статистично достовірні відмінності між показниками НПТЕГ порівняно з показниками в групі контролю в коагуляційній ланці системи гемостазу (за винятком МА). Отримано такі дані: показник КТА на 18,26% перевищив показник у групі контролю – $12,44 \pm 2,91$ ($p < 0,05$); показник ІКД зменшений на 8,22% порівняно з групою контролю – $19,41 \pm 3,12$; ІПЗ на 3-тю добу менше, ніж показник у групі контролю на 4,91%, що становить $13,74 \pm 0,92$ ($p < 0,05$); МА статистично не відрізняється від показника у групі контролю – менше на 2,67% ($511,38 \pm 64,94$); ЧЗК(t_3) подовжений на 7,24% до $9,03 \pm 0,97$ хв ($p < 0,05$). Наведені дані свідчать про розвиток нор-мокоагуляції на 3-тю добу лікування хворих на міому матки 1-ї групи.

При порівнянні змін у системі гемостазу між показниками НПТЕГ у динаміці: на 3-тю та на 2-гу добу після оперативного лікування 1-ї групи хворих на міому матки – виявлено такі аспекти. Показник КТА у хворих на міому матки на 3-тю добу лікування становив $12,44 \pm 2,91$, що достовірно ($p < 0,05$) нижче від показника цієї самої групи на 2-гу добу – на 15,20% ($p < 0,05$). ІКД на 3-тю добу знизився на 10,92% порівняно з 2-ю добою після оперативного лікування ($p < 0,05$), ЧЗК був подовжений на 1,68% ($p < 0,05$), ІПЗ скоротився на

8,52% (з $15,02 \pm 1,09$ до $13,74 \pm 0,92$) ($p < 0,05$). Максимальна щільність згортка зменшилася на 14,95%, але достовірно не відрізнялася від показника цієї самої групи на 2-гу добу. Можна констатувати зміни в коагулянтній ланці системи гемостазу протягом періоду з 2 до 3-ї доби після оперативного лікування хворих на міому матки 1-ї групи, що зумовили достовірний розвиток нормокоагуляції.

Фібринолітична активність – ІРЛЗ у динаміці: на 3-тю добу після оперативного лікування 1-ї групи хворих на міому матки, зберігалась активація її порівняно з показником у групі контролю, але мала місце тенденція до нормалізації порівняно з величиною 2-ї доби. Так, ІРЛЗ збільшений порівняно з групою контролю на 27,11% ($p < 0,05$), але зменшений на 1,08% порівняно з 2-ю добою ($20,91 \pm 1,35$ – 3-тя доба проти $21,14 \pm 1,67$ на 2-гу добу). Фібринолітична активність зберігала активацію порівняно з показником у групі контролю та статистично не відрізнялася від показника 2-ї доби.

Отже, стан коагуляційної ланки системи гемостазу у хворих на міому матки 1-ї групи на 3-тю добу після оперативного лікування достовірно майже не відрізнявся від показників у групі контролю, можна зазначити достовірні зміни в бік нормокоагуляції, порівнюючи з 2-ю добою лікування. Фібринолітична система достовірно активована на 3-тю добу лікування ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю, але статистично не відрізняється від показника 2-ї доби. Агрегація тромбоцитів достовірно посилена порівняно з групою контролю ($p < 0,05$), але не порівняно з показниками 2-ї доби.

Показник ІКК у хворих на міому матки на 3-тю добу після оперативного лікування достовірно нижче показника до операції на 30,36% ($p < 0,001$). Початковий показник агрегатного стану крові А0 на 3-тю добу знизився на 17,72% порівняно з показниками до операції ($p < 0,001$). Час контактної фази коагуляції $R(t_1)$ подовжився на 38,53% від показника до операції. Зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ у бік нормалізації є достовірними ($p < 0,001$ за винятком $R_{(1)}$), порівняно з величиною до операції. Показник КТА у хворих на міому матки на 3-тю добу лікування становив $12,44 \pm 2,91$, що достовірно нижче показника цієї самої групи до операції – на 56,44% ($p < 0,05$). ІКД на 3-тю добу знизився на 46,74% порівняно з показниками на доопераційному етапі ($p < 0,05$), ЧЗК був подовжений на 117,59% ($p < 0,05$), ІПЗ скоротився на 35,37% з $21,26 \pm 1,25$ до $13,74 \pm 0,92$ ($p < 0,05$). Макси-

мальна щільність згортка достовірно зменшилася на 32,43% ($p < 0,05$). Відмінності в коагуляційній ланці гемостазу за методикою НПТЕГ між 3-ю добою після оперативного лікування та до операції 1-ї групи хворих на міому матки є достовірними. Це вказує на зникнення порушень до 2-ї доби лікування в коагуляційній ланці системи гемостазу цієї групи хворих та позитивну динаміку, яка з 3-ї доби зумовила нормокоагуляцію. На 3-тю добу після оперативного лікування порівняно з показниками до операції лікування 1-ї групи хворих на міому матки зберігаються активація фібринолітичної активності порівняно з показником у групі контролю ($p < 0,05$) та тенденція до її нормалізації порівняно з величиною до операції. Так, ІРЛЗ вище до операції, ніж на 3-тю добу після оперативного лікування, на 28,35% ($p < 0,001$).

Коагуляційна ланка системи гемокоагуляції у хворих на міому матки 1-ї групи на 3-тю добу після оперативного лікування статистично не відрізнялася ($p > 0,05$) від показників у групі контролю, що є результатом розвитку тенденції до нормокоагуляції, яка розвивалась з 2-ї доби лікування після досягнення нормалізації показників системи гемостазу. Фібринолітична система достовірно активована на 3-тю добу лікування ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю, але мала достовірну позитивну динаміку порівняно з показниками до операції ($p < 0,001$).

Судинно-тромбоцитарна ланка досягла за три доби після оперативного лікування показників, як у групі контролю, та продемонструвала тенденцію до зниження ступеню проявів їх порушень ($p < 0,001$).

При вивченні стану системи гемостазу у хворих на міому матки до початку лікування встановлено певні відмінності порівняно з показниками групи контролю, а саме: гіперагрегація у вигляді зростання інтенсивності контактної фази коагуляції на 76% ($p < 0,05$), гіперкоагуляція у вигляді зростання інтенсивності коагуляційного драйву на 71% ($p < 0,05$) та активація фібринолізу, зростання інтенсивності ретракції та лізису згортку на 65% ($p < 0,05$).

Порушення в системі гемостазу у хворих на міому матки нерідко призводить до тромбогеморагічних ускладнень на периопераційному етапі лікування, тому визначення стану системи гемостазу у хворих на міому матки є актуальною проблемою й потребує ретельного вивчення, що обумовлює необхідність раціонального вибору анестезіологічного забезпечення, профілактики та інтенсивної терапії порушень системи гемостазу на периопераційному етапі лікування.

Висновок

Обраний нами формат роботи – практичний poradnik не передбачав будь-якого висновку з обговоренням основних положень, ключових положень. Однак аналіз багатьох матеріалів симпозіумів, конференцій, з'їздів, конгресів, а також безпосередня участь у багатьох питаннях тактики і стратегії проведення антиагрегантної/антикоагулянтної терапії, доз і дискретності призначення НОАК, НГ, НМГ, тромботичних і геморагічних ускладнень при різних захворюваннях і в періопераційному періоді диктує необхідність обговорити низку архіважливих, на нашу думку, питань, пов'язаних з проведенням протитромботичної терапії. При цьому ми вирішили, що дане обговорення повинно мати принциповий характер, підтверджений фактами, як-то кажуть, по «гамбурзькому рахунку».

З різних причин, а тим хто, читає цей посібник, зрозуміло, що, у першу чергу монетарних, клініцисти виявилися в павутині помилок, майстерно вибудованій фармацевтичними компаніями – виробниками НОАК і НМГ, їх дилерами-розповсюджувачами препаратів, і тісно афілійованими з ними «науковими консультантами-експертами», що поширюють помилкову тезу про те, які при застосуванні НОАК або НМГ немає необхідності контролювати антикоагулянтний ефект препарату, оцінюючи стан системи гемостазу. Однак, за необхідності, рекомендується виконання тесту оцінки анти-Ха активності.

Контроль анти-Ха-факторної активності

Оскільки більшість клінічних випробувань, які продемонстрували ефективність НМГ здійснювалися в дозах, встановлених з урахуванням маси тіла хворого і без будь-якого лабораторного контролю, цінність такого типу контролю для оцінки ефективності НМГ не встановлено. Однак лабораторний контроль шляхом визначення анти-Ха-факторної активності може бути корисний при

ризик кровотеч у деяких клінічних ситуаціях, часто пов'язаних з небезпекою передозування.

З метою виявлення можливої кумуляції після повторного введення рекомендується брати кров у хворого, по можливості, при максимальній активності препарату (відповідно до наявних даних), тобто приблизно через 4 год після третього введення, якщо препарат застосовується у формі однієї ін'єкції на добу.

Повторне визначення анти-Ха активності для вимірювання рівня гепарину в сироватці кожні 2 або 3 дні слід розглядати в кожному окремому випадку залежно від результатів попереднього аналізу за необхідності модифікації дозування НМГ.

Для кожного НМГ і для кожного терапевтичного режиму анти-Ха-факторна активність є різною.

Відповідно до призначень і згідно з наявними даними середня анти-Ха-факторна активність (І стандартне відхилення) засвідчується на четвертій годині після введення надропарину в дозі:

83 МО/кг у вигляді двох ін'єкцій на добу, склад $1,01 \pm 0,8$;

168 МО/кг у вигляді однієї ін'єкції на добу, склад $1,34 \pm 0,15$.

Визначення анти-Ха-факторної активності здійснювалося з використанням хроногенного (амідолітичного) методу. АЧТЧ не має клінічної значущості.

(Інструкція із застосування препарату)

Якщо до наведеного додати вартість набору реагентів для визначення анти-Ха-факторної активності з використанням хроногенного субстрату, а також калібрування плазми з відомими активностями НМГ (додаткова поставка), напевно, читачеві буде зрозуміло, чому оцінка анти-Ха-факторної активності на вершині дії НМГ практично не здійснюється.

Тому всі пацієнти, які отримують НОАК або НМГ, як з профілактичною, так і з лікувальною метою, приймаючи разом з антикоагулянтами і антиагрегантами інші препарати з різним ступенем впливу на судинно-тромбоцитарні, коагуляційні, фібринолітичні ланки системи гемостазу залишаються без динамічної оцінки функціонального стану системи РАСК.

Очевидно, що лєвова частка геморагічних ускладнєнь, що виникають при цьому так званих «рикошетних» тромбозів, ТЕО – викликані неправильно підібраними дозами препаратів і дискретністю їх призначення. Крім того, ми впевнені, що загальноприйнятий підхід в оцінці ефективності антикоагулянтної і антиагрегантної терапії в кінцевій точці (тромбоз, геморагічний синдром) без оцінки функціонального стану системи РАСК помилковий і небезпечний.

Тільки забезпечення динамічного контролю ГП цільної крові з оцінкою всіх етапів фібриногенезу – від ініціації до формування ПЗФ і його можливого лізису – може забезпечити адекватну й безпечну протитромботичну терапію, що охоплює антиагреганти, антикоагулянти і тромболітики.

Вибір препаратів і методів оцінки їх ефективності, підбір дози і дискретності призначення в кожному конкретному випадку визначається лікуючим лікарем.

На нашу думку, наявність єдиного алгоритму оцінки ГП обов'язково містить інформацію про функціональний стан всіх ланок системи гемостазу і етапів фібриногенезу – необхідний компонент висновку про функціональний стан системи РАСК у клініці ХХІ ст.

Література

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. No. 8. С. 37–39.

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, no. 1. С. 93–94.

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

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. No. 12. С. 45–48.

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. No. 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. No 1 (3). P. 5–14.

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

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

Сейдалин Н. К., Пушкарев С. В., Каиров Г. Т., Удут В. В. Особенности функционального взаимодействия свертывающей и суммарной литической актив-

ности крови у больных раком молочной железы в условиях неoadъювантной полихимиотерапии по схеме ЦАФ // Медико-фармацевтический журнал. 2006. No. 5. С. 81–84.

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. No. 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. No. 1. С. 96–102.

Тарабрин О. А., Туренко А. В., Тарасенко С. О., Щербаков С. С., Гавриченко Д. Г. Диагностика и комплексная коррекция состояния тромбоопасности больных раком эндометрия // Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоемболий / под ред. Г. Т. Каирова. Томс, 2011. С. 33–36.

Тарабрин О. А., Мазуренко А. И. Нарушения системы гемостаза у онкологических больных // Досягнення біології та медицини. 2012. № 1(19). С. 23–29.

Тарабрин О. А., Салех Е. Н. Состояние системы гемостаза у беременных с поздними гестозами // Украинский журнал экстремальной медицины имени Г.А. Можаява. 2012. Т. 13, № 4. С. 41–45.

Тарабрин О. А., Ткаченко А. И., Салех Е. Н., Кушир О. С., Заруцкий Я. Л., Тучков А. В. Диагностика и коррекция нарушений системы гемостаза при оперативных вмешательствах по поводу заболеваний желчных протоков // Клінічна хірургія. 2013. № 4. С. 13–16.

Тарабрин О. А., Голубенко М. Ю., Лёшенко И. А. Изменения в системе гемостаза при угрозе прерывания беременности и их коррекция // Львівський клінічний вісник. 2014. № 3 (7). С. 21–27.

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

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

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, no 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. No. 2. С. 61–67.

Удут В. В., Соловьев М. А., Тютрин И. И., Бородулина Е. В., Дыгай А. М. Технология персонафицированной противотромботической терапии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78, no. 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, no. 2. С. 162–165.

Tarabrin O. A., Simovskiykh A. V., Codrul E. O., Simovskiykh A. A., Kuzmenko V. I. Haemoviscoelastography as a preoperative measure of Clexane anticoagulation therapy // EJA. 2003. Vol. 20, Suppl. 30. P. 52. A-198

Tarabrin O. A. Low frequency hemoviscoelastography – new method diagnostics coagulation disorders after surgery // Intensive care medicine. 2006. Vol. 32, is. 1. P. 64.

Tarabrin O. A., Suslov V. V., Mazur V. N., Suhanov A. A. Preoperative monitoring of coagulation in patients after abdominal surgery for cancer // Intensive care medicine. 2007. Vol. 33, is. 10. P. 183.

Tyutrin I. I., Uдут V. V., Solov'ev M. A., Tarabrin O. O. New technology of oral anticoagulants pharmacodynamics(acting) assessment // Clinical Anesthesiology & Intensive Care. 2015. No 1(5). P. 44–51.

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

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

Uдут 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 pro- and anticoagulant systems: present and future // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015. Vol. 159, no. 2. P. 205–208.

Наукове видання

Тарабрін Олег Олександрович

Тютрін Іван Іларіонович

Удут Володимир Васильович

Тарабрін Павло Олегович

**Низькочастотна п'єзотромбоеластографія цільної крові
(алгоритми діагностики та корекції гемостазіологічних розладів)**

Практичний poradник

Директор видавництва Р.В. Кочубей

Головний редактор В.І. Кочубей

Макет та обкладинка В.Б. Гайдабрус

Підписано до друку 11.05.2018

Формат 60x84 ¹/₁₆. Папір офсетний

Друк цифровий. Ум. друк. арк. 11,6. Обл.-вид. арк. 11,2

Тираж 300 прим. Замовлення № Д18-12/05

Відділ реалізації:

Тел./факс: (0542) 65-75-85. Тел.: (067) 542-08-01

E-mail: info@book.sumy.ua

ПФ «Видавництво “Університетська книга”»

40000, м. Суми, Покровська площа, 6

E-mail: publish@book.sumy.ua

www.book.sumy.ua

newlearning.com.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи

до державного реєстру видавців, виготовлювачів

і розповсюджувачів видавничої продукції

ДК № 5966 від 24.01.2018

Віддруковано на обладнанні

ПФ «Видавництво “Університетська книга”»