

## Реалии и перспективы инструментальной диагностики функционального состояния системы гемостаза в медицине критических состояний

Шписман М.Н.<sup>1</sup>, Тютрин И.И.<sup>1</sup>, Удут В.В.<sup>2</sup>, Рипп Е.Г.<sup>1</sup>, Сорокожердиев В.О.<sup>1</sup>

## Reality and perspective of instrumental diagnostics hemostasis system functional state in critical medicine

Shpisman M.N., Tyutrin I.I., Udut V.V., Ripp Ye.G., Sorokozherdiyev V.O.

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> НИИ фармакологии СО РАМН, г. Томск

© Шписман М.Н., Тютрин И.И., Удут В.В. и др.

Обсуждается значение системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) и сложность диагностики ее нарушений, особенно при критических состояниях организма. Проанализированы преимущества и недостатки инструментальных методов диагностики: тромбоэластографии и низкочастотной пьезоэлектрической гемокоагулографии цельной крови. Предлагается новый перспективный инструментальный метод исследования — низкочастотная контактная кондуктометрия, позволяющая оценивать роль не только плазменных и клеточных звеньев гемостаза, но и сосудистой стенки в нарушениях функционального состояния системы РАСК при критических состояниях.

**Ключевые слова:** система регуляции агрегатного состояния крови, критические состояния, инструментальная диагностика.

In article to discuss diagnostic value of blood aggregate regulation system (BARS) and complexity of diagnostics, particularly, in critical state. Advantages and disadvantages of instrumental diagnostics technique were analyzed: thromboelastographia and low-frequency piezoelectric hemocoagulographia of whole blood. Estimates new next-generation instrumental method of research - low-frequency contact conductometry. This method permits to evaluate role blood plasma, cells hemostasis factors and wall of vessels in critical state BARS dysfunction.

**Key words:** blood aggregate regulation system, critical state, instrumental method research.

УДК 616-005.1-08-039.74-072

Система гемостаза и фибринолиза, свертывающая и противосвертывающая системы, система регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) — все суть названия одной из филогенетически ранних систем обеспечения гомеостаза. По мнению авторов, для обозначения этой чрезвычайно сложной и нужной системы наиболее приемлемо последнее определение, где словосочетание «агрегатное состояние» уходит корнями к латинскому *aggregatus* — присоединенный и обозначает соединение ряда разнородных либо однородных частей.

По П.К. Анохину, в большей степени постулирующему системную детерминанту лишь преходящих потребностей организма, система РАСК — это как раз апофеоз структурно-функциональной организации ряда органов либо их элементов для выполнения клю-

чевой задачи — обеспечения кровотока на всех уровнях сосудистого русла без угрожающих геморрагий.

Действительно, в приближенном варианте эта гомеостатическая функция реализуется путем взаимодействия трех составляющих: сосудистой стенки, клеток крови и плазменной ферментной системы. Конечно же, нельзя не упомянуть и то, что в этом процессе принимает активное участие вся совокупность нейро-эндокринно-иммунных влияний.

Именно эта сложность прямых и обратных взаимосвязей системы РАСК, представляющей собой буфер гемостаза и кровоточивости, предопределяет значительный и нехарактерный для организменных буферов диапазон физиологических девиаций лабораторно оцениваемых ее характеристик (напри-

мер, суточные колебания фибринолитической активности в ряде случаев достигают 500%) [8].

Столь пространное введение является попыткой подготовить читателя к обозначению собственной концепции в решении проблемы адекватного анализа системы РАСК вообще и тем более при критических состояниях.

Тяжелые расстройства функционального состояния системы РАСК при критических состояниях обусловлены многими факторами, среди которых ведущую роль играют травматические повреждения и деструктивные процессы в органах и тканях, массивные кровотечения и массивные гемотранфузии, эндотоксемия, гипоксические состояния и т.д. [5, 17, 19, 27, 28].

Среди указанных гемостатических расстройств синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) самый частый и возникает у подавляющего большинства больных в критических состояниях, являясь в них неотъемлемым компонентом патогенеза, причиной и нередко следствием формирования полиорганной недостаточности [4, 9, 16, 25]. Течение ДВС-синдрома может быть острым, затяжным, рецидивирующим, хроническим и латентным. При всех этих вариантах возможны повторные переходы от тромботических осложнений к геморрагическим, причем нередко формы, принимаемые за острые, оказываются лишь финальным этапом латентно протекающего затяжного гемокоагуляционного процесса [3, 4].

Эффективное лечение критических состояний невозможно без диагностики и коррекции существенных патологических сдвигов во всех компонентах системы РАСК [4, 6]. Лечение же такого высокодинамичного в своем развитии синдрома, как синдром ДВС, осложняющего практически все критические состояния и являющегося одним из важнейших патогенетических звеньев последних, без оперативного контроля за функциональным состоянием гемостаза считается вообще невозможным или вполне эмпирическим [6]. Оперативная диагностика нарушений в системе РАСК и контроль за гемостатической, антитромботической и фибринолитической терапией должны быть максимально доступными и надежными. Выбираемые методы должны давать информацию как о свертываемости цельной крови, так и активности наиболее важных ее составляющих в палитре факторов сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звеньев гемостаза и фибринолиза.

Не секрет, что авторы статьи, работающие в этом направлении более 25 лет, являются адептами инструментальной регистрации процесса свертывания цельной крови [1, 10, 12—15, 18, 20, 21]. Возникают вопросы: почему инструментальные методы и почему цельная кровь?

Инструментальные методы исследования системы РАСК привлекают особое внимание клиницистов в связи с исключительными возможностями оперативной оценки функционального состояния и характера взаимодействия составляющих ее звеньев, простотой выполнения и экономичностью [2, 9, 10, 11, 16, 21—24, 26].

Практическая реализация этих методов нарушает лишь одну, конечно, значимую составляющую сущности процесса обеспечения РАСК *in vivo*: исследование выполняется *in vitro*, т.е. ткань изучается вне влияния организма, но с имеющимся внутренним резервом про- и антикоагулянтных субстратов. И, что очень важно, в этих методах исключается так называемая пробоподготовка (разделение компонентов крови, ее стабилизация и так далее, в том числе кратно увеличивающие время нахождения крови вне организма). Несомненно, что функциональное состояние системы РАСК зависит не только от плазменных и сосудистых факторов свертывания и фибринолиза, но и от количественного состава и качественного состояния всех клеток крови, других ферментных систем, бактериальных токсинов и лекарственных средств. В этой связи лишь анализ цельной крови способен дать объективные данные о системе РАСК.

Несмотря на очевидные достоинства и более чем 50-летнее применение инструментальных методов исследования системы РАСК, последние не получили широкого распространения в клинической практике. Дело в том, что эти методы не лишены недостатков, и это в первую очередь низкая чувствительность вообще, а специфичность лишь в отношении ограниченного числа лабораторно оцениваемых параметров системы РАСК. Например, технология существующих электрокоагулографических методов построена на регистрации ретрактильных свойств образующегося сгустка, лишь в приближенном варианте отражающих выраженность суммарной литической либо фибринолитической активности. Что же касается тромбоэластографии (ТЭГ), то она достаточно широко применяется в клинической практике и на протяжении многих

лет является методом выбора для клиницистов в оценке и коррекции расстройств системы РАСК при различных критических состояниях [2, 5, 7, 9, 11].

Решая насущные задачи повышения информативности этих инструментальных методов и для получения дополнительных данных о функциональных резервах системы РАСК, авторами разработана проба с дозированной локальной гипоксией верхней конечности [1]. Проба, *in vivo* моделируя триаду Вирхова, определенным образом обеспечивает поступление в анализируемую ткань (т.е. кровь) продуктов стимуляции и сосудистой стенки и гормонально-вегетативной регуляции сосудистого русла.

Для наглядности на рис. 1 приведены данные тромбозластограмм здорового добровольца 23 лет и больного в состоянии тяжелого ожогового шока, записанные в условиях функциональной пробы с локальной гипоксией [20].

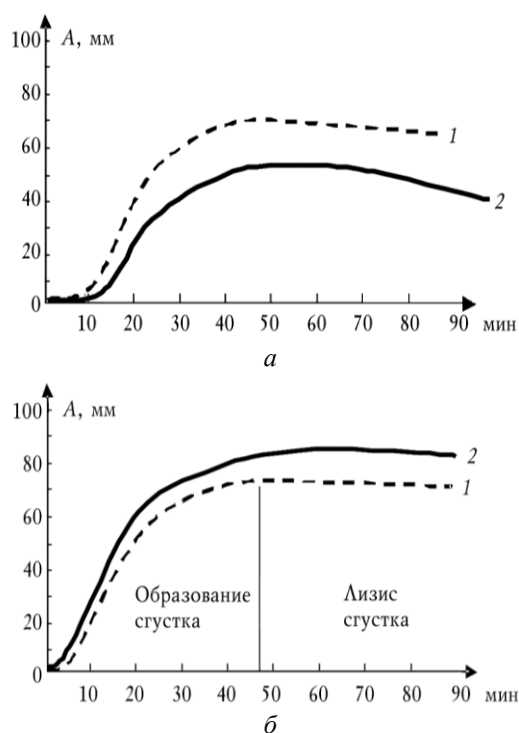


Рис. 1. Тромбозластограммы здорового добровольца (а) и больного с тяжелым ожоговым шоком (б) до (1) и после функциональной пробы (2)

Следует отметить, что показатели наиболее широко используемых в клинической практике тестов — активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ) —

у этих обследуемых практически не реагировали на функциональную пробу (таблица).

Следовательно, сравнение данных инструментальной регистрации процесса свертывания крови до и после пробы позволяет оценить резервы системы РАСК вплоть до вклада ее сосудистой составляющей.

**Показатели тестов коагулограммы здорового добровольца и больного с тяжелым ожоговым шоком до и после функциональной пробы (Шписман М.Н., 1988)**

Обследуемый	АЧТВ, с		ПВ, с	
	Фон	Проба	Фон	Проба
Здоровый человек	37	38	16	17
Больной с тяжелым ожоговым шоком	34	33	15	14

Однако общее число исследований с использованием ТЭГ в целом не превышает 10% от общего числа работ по оценке системы РАСК общепринятыми биохимическими методиками. Вероятно, этому способствует ряд причин:

- отсутствие отечественных приборов, удовлетворяющих исследователей в полной мере;
- высокая стоимость зарубежных приборов (например, тромбозластограф «ТЭГ-5000» фирмы Наем. Corp. (США) стоит в базовой комплектации 27 тыс. долларов США);
- недостаточная стандартизация исследований;
- широкий спектр показателей ТЭГ, используемых различными исследователями при оценке гемокоагуляционного процесса (от 4 до 20 показателей);
- недостаточная чувствительность метода при оценке основных звеньев системы РАСК (сосудистой стенки, плазменного и клеточного), особенно при исследованиях в режиме функциональной гипоксической пробы [10].

Все вышесказанное заставило обратиться к разработке и внедрению в клиническую практику нового прибора и способа оценки различных компонентов системы РАСК, позволяющих с более высокой точностью и воспроизводимостью оценивать глубину расстройств системы во взаимодействии ее сосудистого, плазменного и клеточного компонентов. В новом приборе не применяется ротационная вискозиметрия, положенная в основу метода ТЭГ и существенно ограничивающая, по мнению авторов, чувствительность метода, она заменена низкочастотной пьезоэлектроникой (НПЭ) (прибор АРП-01) [18]. Это привело к значительному увеличению чувствительности прибора, стандартизации процесса исследования и появле-

нию возможности приблизительной оценки агрегационной активности тромбоцитов (рис. 2).

Несмотря на широкое внедрение вышеуказанной технологии и ее более чем 10-летнее использование в клинической практике при различных патологиях, высокую чувствительность, стандартизацию и воспроизводимость метода, тесную корреляцию с общепринятыми биохимическими тестами (к.к.  $\geq 0,6$ ), для достижения ранее поставленной цели — оценки процесса во взаимодействии сосудистого, плазменного и клеточного компонентов — в ряде случаев требовалось дополнительное включение оценки агрегационной функции тромбоцитов.

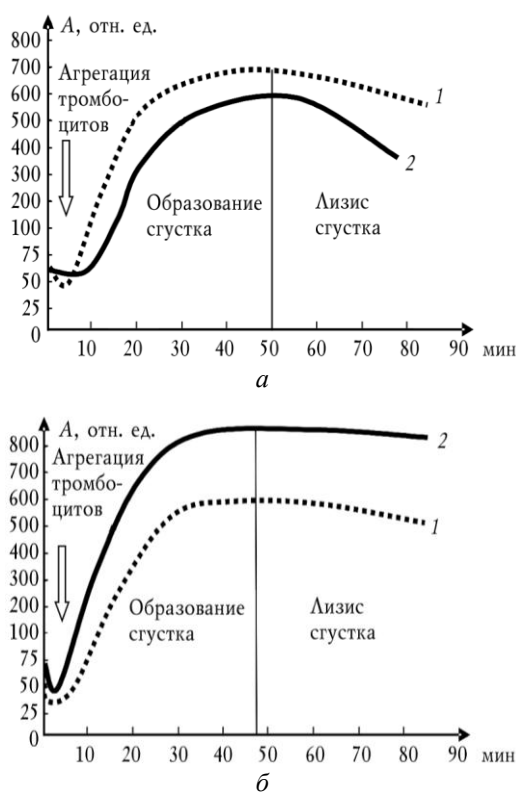


Рис. 2. Низкочастотные пьезоэлектрические гемокоагулограммы здорового добровольца (а) и больного с тяжелым ожоговым шоком (б) до (1) и после (2) функциональной гипоксической пробы (Шписман М.Н., 2007)

В конечном итоге цель была достигнута разработкой нового метода исследования — низкочастотной контактной кондуктометрии (НКК) [12, 13].

Новый метод наряду с оценкой начального этапа инициации гемостаза позволяет с высокой точностью и чувствительностью оценить роль и место сосудистой стенки во взаимосвязи с плазменным и клеточным ком-

понентами процессов коагуляции, ретракции и фибринолиза (рис. 3), а в совокупности с определением электролитного, белкового и клеточного состава крови в другом диапазоне работы прибора делает указанную технологию методом выбора при диагностике и коррекции расстройств РАСК организма в XXI в.

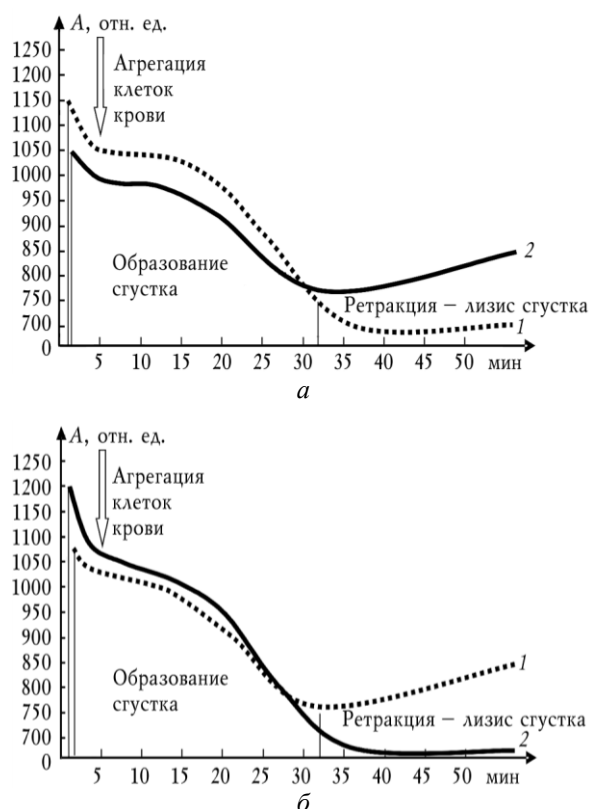


Рис. 3. Показатели НКК здорового добровольца (а) и больного с тяжелым ожоговым шоком (б) до (1) и после (2) функциональной гипоксической пробы

Особое место должен занять модифицированный микрометод контактной кондуктометрии для экспресс-оценки состояния системы РАСК и контроля за антикоагулянтной и антиагрегантной терапией при использовании капиллярной крови. В настоящее время заканчивается разработка нового микропроцессорного прибора, который позволит каждому пациенту самостоятельно оценивать степень и глубину расстройств собственной системы РАСК, получать информацию о способах их коррекции, осуществлять выбор необходимых лекарственных препаратов и контролировать эффективность их применения.

#### Литература

1. А. с. 1110444 СССР, МКИ А 61 В 10/00, G 01 N 33/48.

- Способ оценки тромбоопасности / И.И. Тютрин, В.В. Удут, М.Н. Шписман. № 3554054/28-13; заявл. 23.12.1982.; опубл. 30.08.1984, Бюл. № 32. С. 13.
2. *Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др.* Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980. 310 с.
  3. *Баркаган З.С.* Геморрагические заболевания и синдромы. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1988. 525 с.
  4. *Баркаган З.С., Момот А.П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 296 с.
  5. *Гаврилов О.К.* Теория системной регуляции агрегатного состояния крови // Тер. арх. 1982. № 8. С. 133—136.
  6. *Грицан А.И., Колесниченко А.П., Грицан Г.В.* Острый ДВС-синдром при критических состояниях в акушерско-гинекологической клинике. СПб.: СпецЛит, 2008. 110 с.
  7. *Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошиников С.А.* Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза (практическое руководство). М.: Практ. медицина, 2007. 193 с.
  8. *Заславская Р.М., Перепёлкин Е.Г., Сазонова Н.М.* Суточный ритм колебаний показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови у здоровых лиц // Физиол. журн. СССР. 1973. Т. 59, № 1. С. 95—97.
  9. *Золотокрылина Е.С., Морозов Н.В.* Значение нарушений перфузии тканей и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в патогенезе посттравматической болезни у больных с массивной кровопотерей и тяжелой сочетанной травмой // Анестезиология и реаниматология. 1995. № 4. С. 24—29.
  10. *Зырянов Б.Н., Тютрин И.И.* Тромбоопасность в клинической онкологии. Диагностика и коррекция. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1987. 220 с.
  11. *Папа М.Л., Капассо Ф., Пудоре Л. и др.* Тромбоэластография как метод оценки риска тромбоза при опухолях пищеварительного тракта // Эксперим. онкология. 2007. № 2. С. 46—52.
  12. *Пат.* 40110 РФ, МПК G 01 33/48. Устройство для исследования крови / И.И. Тютрин, В.О. Сорокожердиев, Ю.А. Овсянников, А.И. Стеценко. № 2004111118; заявл. 12.04.04.; опубл. 27.08.04, Бюл. № 24. С. 108.
  13. *Пат.* 2282855 РФ, МПК G 01 33/49. Способ оценки функционального состояния системы гемостаза / И.И. Тютрин, Ю.А. Овсянников, В.О. Сорокожердиев, М.Н. Шписман, В.Е. Шипаков, М.Б. Цыренжапов. № 2004111224/15; заявл. 12.04.04.; опубл. 27.08.04, Бюл. № 24. С. 234.
  14. *Пат.* RU 2 263 914 С1 РФ, МПК G 01 N 33/49. Способ дифференциальной диагностики повреждений системы гемостаза у больных с острой кровопотерей / Е.Г. Рипп, В.Е. Шипаков, В.А. Авхименко, М.Б. Цыренжапов. № 2263914; заявка: 2004111216/15, 12.04.2004.; опубл. 10.11.2005, Бюл. № 31.
  15. *Пат.* RU 2 273 852 С2 РФ, МПК G 01N 33/48(2006.01). Способ прогнозирования степени вероятности развития синдрома острого повреждения легких у больных с острой кровопотерей / Е.Г. Рипп, В.Е. Шипаков, В.А. Авхименко, С.М. Дадэко. № 2273852; заявка: 2004118345/15, 16.04.2004.; опубл. 10.04.2006, Бюл. № 10.
  16. *Раби К.* Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция. М.: Медицина, 1974. 216 с.
  17. *Рябов Г.А.* Этапы развития проблемы современной интенсивной терапии критических состояний // Вестн. РАМН. 1999. № 10. С. 9—12.
  18. *Тютрин И.И., Пчелинцев О.Ю., Шписман М.Н. и др.* Новый способ интегративной оценки функционального состояния системы гемостаза // Клинич. лаб. диагностика. 1994. № 6. С. 26—27.
  19. *Шанин В.Ю.* Патифизиология критических состояний. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. 435 с.
  20. *Шписман М.Н.* Прогностическая роль диагностики и коррекции состояния тромбоопасности у обожженных: дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1988. 151 с.
  21. *Шписман М.Н.* Роль и место инструментального мониторинга функционального состояния системы гемостаза при критических состояниях: дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2007. 422 с.
  22. *Щербакова О.В., Буланов А.Ю., Шулуток Е.М. и др.* Метод дифференциальной экспресс-диагностики перитравматических кровотечений // Вестн. РУДН, сер. «Медицина». 2005. № 3. С. 31—36.
  23. *Cheek T.G., Samuels P.* Pregnancy-Induced Hypertension / Anesthetic and Obstetric Management of High-Risk Pregnancy. 2<sup>nd</sup> Edition. S. Datta. Mosby. 1996.
  24. *Dunning J.* Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery / M. Versteegh, A. Fabbri, A. Pavie et al. // EACTS Audit and Guidelines Committee // Eur. J. Cardiothorac Surg. 2008. № 34. P. 73—92.
  25. *Levi M., ten Gate H.* Disseminated intravascular coagulation // N. Engl. J. Med. 1999. V. 341. P. 586—592.
  26. *Ronald A., Dunning J.* Can the use of thromboelastography predict and decrease bleeding and blood and blood product requirements in adult patients undergoing cardiac surgery? // Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2005. № 4. P. 456—463.
  27. *Saffle J.R., Sullivan J.J., Tuohig G.M.* Multiple organ failure in patients with thermal injury // Crit. Care Med. 1993. V. 21. P. 73—83.
  28. *Steiberg W., Tenner S.* Acute pancreatitis // N. Engl. J. Med. 1994. V. 330. P. 1198—1210.

Поступила в редакцию 24.06.2009 г.

Утверждена к печати 28.10.2009 г.

#### Сведения об авторах

**М.Н. Шписман** — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

**И.И. Тютрин** — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

**В.В. Удут** — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной и лечебной работе НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск).

**Е.Г. Рипп** — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

*Шписман М.Н., Тютрин И.И., Удут В.В. и др. Реалии и перспективы инструментальной диагностики функционального...*

*В.О. Сорокожердиев* — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

*Шписман Михаил Натанович*, тел. 8 (382-2) 64-61-57, 8-906-948-1500, e-mail: shpisman@mail.ru