

# ФАРМАКОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

## ТЕХНОЛОГИЯ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ В МОНИТОРИНГЕ ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В. В. Удут<sup>1, 3</sup>, И. И. Тютрин<sup>2</sup>, М. А. Соловьев<sup>1</sup>, Л. Ю. Котловская<sup>1</sup>,  
Е. В. Бородулина<sup>1</sup>, М. Ю. Котловский<sup>1</sup>, Н. И. Гуляев<sup>4</sup>

Представлена информация о новой технологии оценки гемостатического потенциала цельной крови в процессе коагуляции — низкочастотной пьезотромбо-эластографии, позволяющей проводить интегративную оценку его характеристик. На примере оценки эффектов антиагрегантов (ингибитора ЦОГ-1 — ацетилсалициловой кислоты, блокатора АДФ-рецепторов тромбоцитов — клопидогрела) и антикоагулянтов (нефракционированного гепарина — гепарината натрия, низкомолекулярного гепарина — эноксапарина) продемонстрированы возможности оперативной и персонифицированной оценки их фармакодинамики. Получены новые данные о специфических и плеiotропных эффектах противотромботических лекарственных средств. Специфическим ответом гемостатического потенциала в ответ на прием антиагрегантов является снижение агрегационной активности форменных элементов крови, проявляющееся повышением суспензионной стабильности крови и снижением интенсивности контактной коагуляции. Плеiotропные эффекты антиагрегантных препаратов проявляются тенденцией к изменению гемостатического потенциала в сторону структурной и хронометрической гипокоагуляции. По результатам оценки фармакодинамики антикоагулянтов выявлено время их максимального действия на гемостатический потенциал, а также длительность антикоагулянтного эффекта. Специфическим ответом гемостатического потенциала после введения антикоагулянтов является развитие структурной и хронометрической гипокоагуляции, реализующейся за счет снижения протеолитического этапа фибриногенеза и активности процессов латеральной сборки фибрина.

**Ключевые слова:** низкочастотная пьезотромбоэластография; гемостатический потенциал; противотромботическая терапия; персонификация.

### ВВЕДЕНИЕ

Общепринятые методы исследования гемостаза, на основании которых назначается и корректируется противотромботическая терапия, по-прежнему выполняют свою функцию, однако их результат, специфичный в отношении отдельных звеньев гемостаза, не дает целостной характеристики системы регуляции агрегатного состояния цельной крови (РАСК) [1]. В рамках относительно нового тренда “Pointofcaretest” все больше внимания уделяется “глобальным” тестам оперативной/интегративной оценки плазменного и клеточного компонентов цельной крови, участвующих в реализации фибриногенеза (от инициации/амплификации

до формирования поперечно-сшитого фибрина и его возможного лизиса) [3, 9, 10, 11].

Попытка оценить гемостатический потенциал (ГП) — интегративную составляющую процесса гемокоагуляции, обеспечивающую необходимую текучесть крови и останавливающую ее экстравазацию при нарушении проницаемости и повреждении сосудистой стенки, была проведена в 80-х гг. с использованием “глобального” теста тромбоэластографии (ТЭГ) [1]. Однако информативность ТЭГ оказалась высока лишь в отношении заключительных этапов фибриногенеза — латеральной сборки фибрина, образования поперечно-сшитого фибрина (ПСФ), стабилизации сгустка и его лизиса [7, 11].

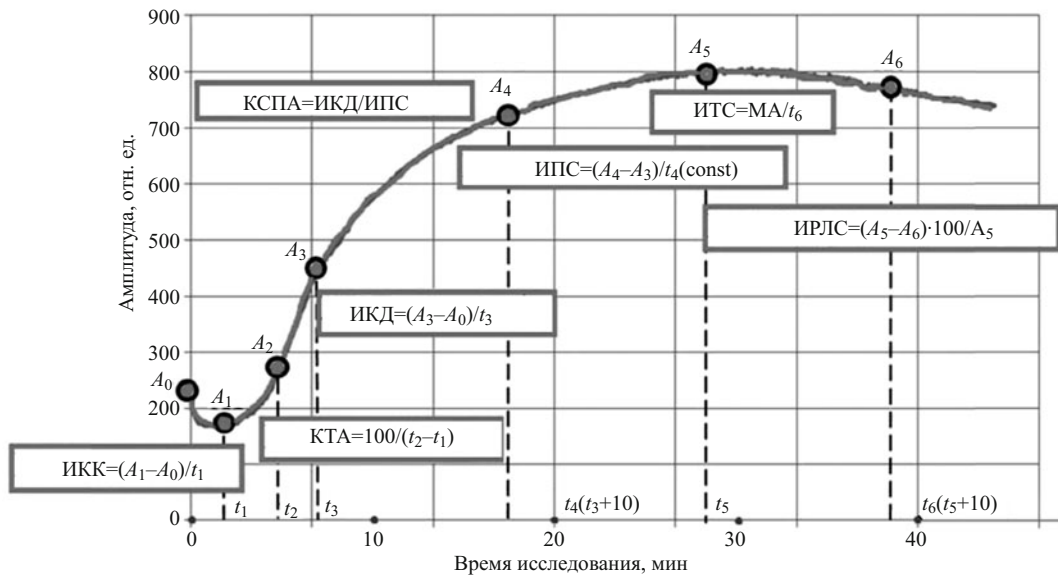
Новая технология — низкочастотная пьезотромбо-эластография (НПТЭГ) может позиционироваться как метод выбора при оценке всех этапов фибриногенеза [6, 9, 13, 14]. НПТЭГ — стандартизированный тест с единой чувствительностью шкалы всех приборов, оцененной фирмой-изготовителем по вязкости H<sub>2</sub>O (const) и глицерину 95 % (const) при температуре 37 °С. Технология позволяет графически отображать изменение во времени вязкостных характеристик пробы цельной крови, определяющихся интенсивностью наработки

<sup>1</sup> Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Россия, 634050, Томск, пер. Кооперативный 5.

<sup>2</sup> ООО “Меднорд-техника”, Россия, 634029, Томск, ул. Белинского, 38.

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 30.

<sup>4</sup> Военно-медицинская академии им. С. М. Кирова МО РФ, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.



**Рис. 1.** Регистрируемые и расчетные параметры, используемые в НПТЭГ: ИКК — интенсивность контактной коагуляции; КТА — константа тромбиновой активности; ИКД — интенсивность коагуляционного драйва; ИПС — интенсивность полимеризации сгустка; ИТС — интенсивность тотального свертывания; ИРЛС — интенсивность ретракции и лизиса сгустка; КСПА — коэффициент суммарной противосвертывающей активности.

фибрина и процессом его полимеризации — биохимическими превращениями фибриногена — финального продукта процесса свертывания.

Основа метода НПТЭГ — анализ изменений вязкоупругих свойств исследуемого образца крови, происходящих в процессе гемокоагуляции — переход крови от жидкого состояния в твердо-эластичное. Динамика исследуемого процесса определяется изменениями агрегатного состояния исследуемого образца и регистрируется в виде интегрированной кривой, каждая точка которой ( $A_i$ ) определяется состоянием системы в определенный момент ( $T_i$ ) [9, 12].

Изменения сопротивления исследуемого образца регистрируются иголь-резонатором, закрепленной на пьезоэлектрическом датчике (ПЭД) — главном измерительном элементе комплекса. ПЭД выполняет 2 функции: преобразование входного напряжения низкочастотного гармонического сигнала в механические колебания, которые передаются на иглу-резонатор, и преобразование механических колебаний в напряжение выходного сигнала, который, проходя через операционный усилитель, передается на персональный компьютер (ПК), где автоматически обрабатывается с использованием информационно-компьютерной системы «ИКС ГЕМО-3» [9].

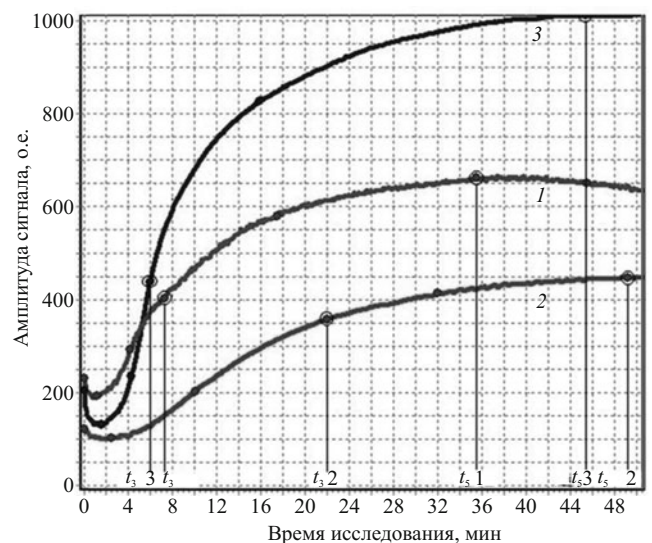
Целью работы явилась демонстрация возможности мониторинга ГП цельной крови для персонализированной оценки эффективности средств противотромботической терапии.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

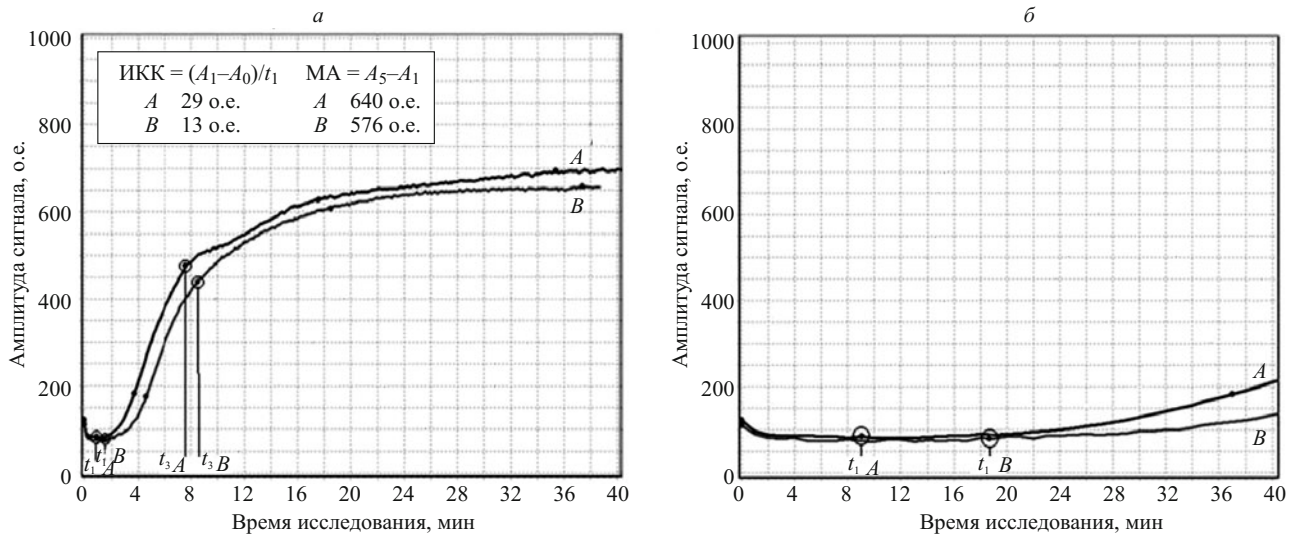
Определение параметров кинетики генерации фибрина и вывод их на дисплей ПК проводятся в режиме

реального времени. Изменения агрегатного состояния крови, возникающие в результате трансформации вязко-упругой жидкости (пре-геля) в вязко-упругое тело (пост-гель), регистрируются в виде интегрированной кривой, выводимой на дисплей ПК (рис. 1).

К регистрируемым показателям НПТЭГ относятся:  $A_0$  — начальное значение амплитуды в момент времени  $t_0$ ;  $t_1$  — период реакции (время в мин от начала исследования до достижения минимальной амплитуды НПТЭГ —  $A_1$ );  $A_1$  — максимальное снижение амплитуды за время  $t_1$  (период реакции);  $t_2$  — время достижения амплитуды  $A_2$  НПТЭГ в мин;  $A_2$  — увеличение



**Рис. 2.** Пьезотромбоэластограмма при нормо- (1), гипо- (2) и гиперкоагуляционном (3) состоянии. Ось абсцисс — время исследования, мин; ось ординат — амплитуда сигнала, о.е.

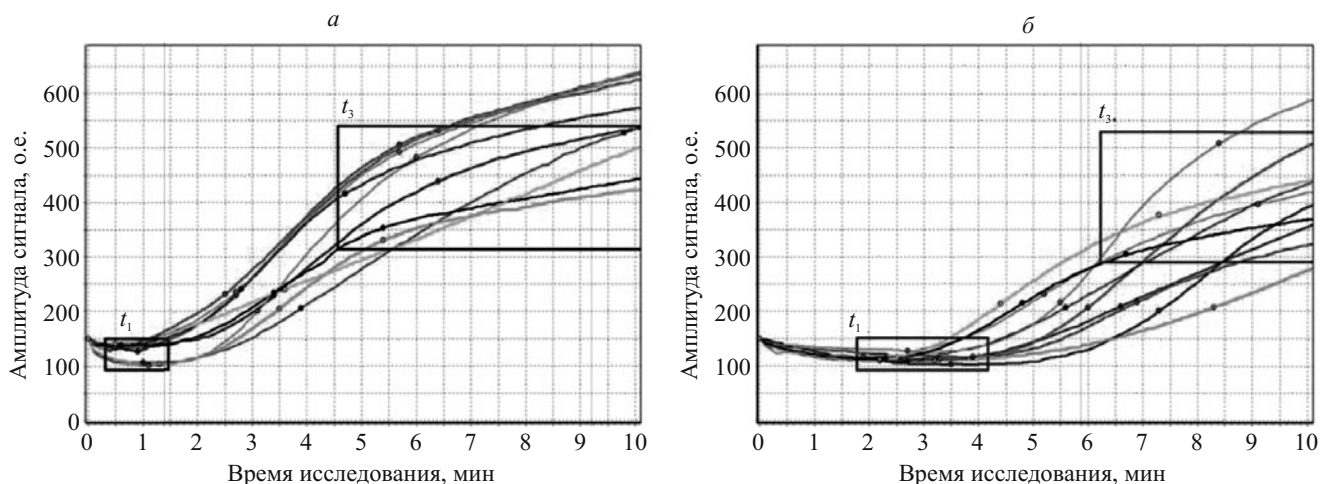


**Рис. 3.** а: НПТЭГ цельной крови здорового добровольца до (А) и через 2 ч (В) после однократного приема 150 мг кардиомагнила (АСК + гидроксид магния) перорально; б: масштабированные НПТЭГ крови здорового добровольца до (А) и через 2 ч (В) после приема 150 мг кардиомагнила. Ось абсцисс — время исследования, мин; ось ординат — амплитуда сигнала, о.е.

амплитуды НПТЭГ на 100 о.е.;  $t_3$  — время свёртывания крови (ВСК) — **точка желирования** (ТЖ) в мин, определяется автоматически при изменении тангенса угла наклона кривой на 60 % относительно оси абсцисс;  $A_3$  — величина амплитуды НПТЭГ в ТЖ в относительных единицах;  $A_4$  — значение амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения ТЖ в относительных единицах;  $A_5$  — максимальная амплитуда НПТЭГ, время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка;  $t_5$  — время достижения максимальной амплитуды НПТЭГ ( $A_5$ );  $A_6$  — значение амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения максимальной амплитуды (о.е.).

Расчетные показатели НПТЭГ: ИКК — **интенсивность контактной коагуляции**. Определяется как частное от деления разницы амплитуд ( $A_1 - A_0$ ) на пери-

од реакции  $t_1$ . Данный показатель отражает преимущественно агрегационную активность форменных элементов крови, I и II фазы коагуляции или её суспензионную стабильность (ССК); ИКД — **интенсивность коагуляционного драйва** — определяется как частное от деления разницы амплитуд ( $A_3 - A_1$ ) на время свертывания крови  $t_3$ . Данный показатель характеризует преимущественно протеолитический этап III фазы гемокоагуляции. А часть кривой НПТЭГ вблизи ТЖ (изменении tg угла кривой на  $\sim 60\%$ ) отражает начало процесса полимеризации, который в ТЖ (ВСК) приводит к образованию фибринового геля — основного структурного каркаса гемостатического сгустка; КТА — **константа тромбиновой активности** — определяется как частное от деления амплитуды НПТЭГ:  $A_2 = (100 \text{ const})$  на время ( $t_2 - t_1$ ). Использование при анализе НПТЭГ данного показателя обусловлено не-



**Рис. 4.** Масштабированные в программе “ИКС ГЕМО-3” начальные участки НПТЭГ (0–10 мин) 10 здоровых добровольцев до (а) и через 2 ч (б) после перорального приема 75 мг кардиомагнила (АСК + гидроксид магния). Ось абсцисс — время исследования, мин; ось ординат — амплитуда сигнала, о.е.

обходимостью определения универсального критерия оценки интенсивности протеолитического этапа фибринообразования; ИПС — **интенсивность полимеризации сгустка** — определяется как частное от деления разницы амплитуд НПТЭГ ( $A_4 - A_3$ ) на постоянную временную, равную 10 мин. Данный показатель в основном характеризует полимеризационный этап III фазы гемокоагуляции. В связи с тем, что процесс изменения вязкоупругих свойств сгустка при полимеризации фибрина и образовании поперечных межмолекулярных (ковалентных) связей достаточно длителен, а момент перехода в стабилизационный этап весьма условен, для унификации анализа НПТЭГ применим постоянный временной интервал, равный 10 мин, от момента регистрации ТЖ (ВСК). Это позволяет оценивать и сравнивать начальный этап полимеризации сгустка — формирование вязкоупругого геля (пост-геля); **максимальная амплитуда (МА)** кривой характеризует максимальную плотность сгустка и определяется как разница величин ( $A_5 - A_1$ ) в о.е. — показатель, отражающий активность тромбоцитов и количественную/качественную характеристику ПСФ; **интенсивность тотального свертывания (ИТС)** определяется как частное от деления МА на момент времени  $t_5$  — показатель, позволяющий оценить интенсивность всех этапов фибриногенеза от инициации до формирования ПСФ; **интенсивность ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС)** определяется в процентах, на которые уменьшается амплитуда регистрируемой кривой в течение 10 мин после достижения МА:  $(A_5 - A_6)/A_5 \cdot 100\%$ . Этот показатель в интегративе характеризует совокупность действия плазмينا, лейкоцитарных протеаз (гранулоцитарной эластазы, катепсина G, моноцитарного катепсина D, комплемента), эритроцитарных киназ, находящихся в данном объеме крови (0,5 мл); **коэффициент суммарной противосвертывающей активности (КСПА)** определяется в о.е. как частное от деления ИКД на ИПС. Эта активность крови является ключевым звеном регуляции процесса свертывания и обусловлена функционированием нескольких групп ингибиторов: дезагрегантов ( $\text{NO}_2$ ;  $\text{PGI}_2$ ; ц-АМФ/цГМФ), специфических (серпины) и неспецифических ингибиторов сериновых протеаз ( $\alpha 2$ -макроглобулин), ингибиторов активных комплексов факторов свертывания (TFPI), ингибиторов коферментов (протеины C и S, тромбомодулин) и продуктов деградации фибрина. Данный показатель предложен в связи с тем, что пиковые значения функционирования противосвертывающей системы проявляются преимущественно в I и II фазах свертывания, а также на этапе протеолиза III фазы до начала процесса активной полимеризации сгустка (ТЖ).

Анализ НПТЭГ при гипо- и гиперкоагуляционном сдвиге состояния системы РАСК основан на сопоставлении регистрируемой НПТЭГ с референтными показателями нормокоагуляционного состояния (рис. 2). В оценке эффектов лекарственных средств (ЛС) проти-

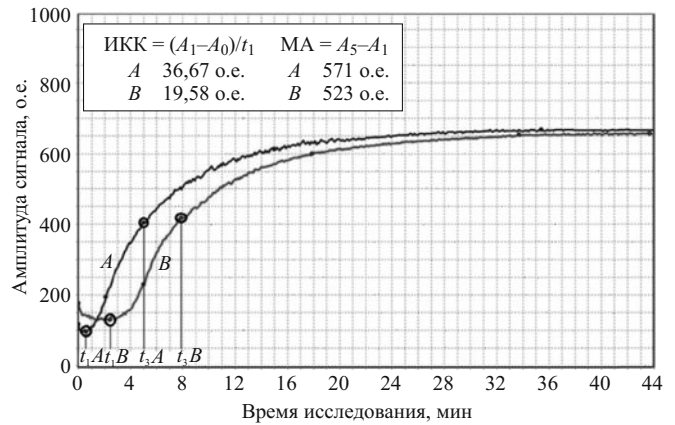


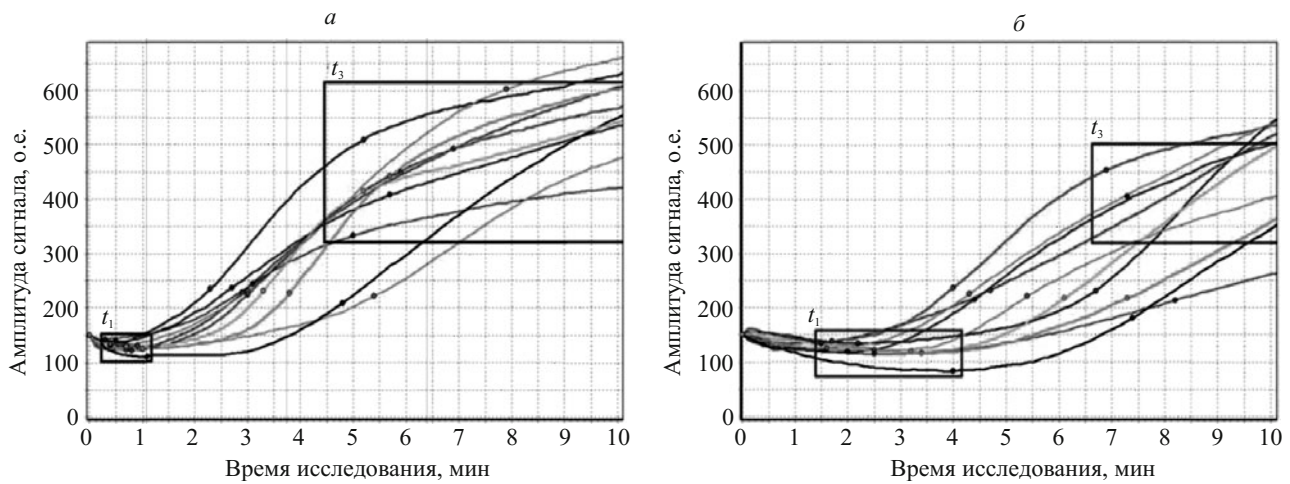
Рис. 5. НПТЭГ крови условно-здорового добровольца до (A) и через 12 ч после (B) однократного приема 150 мг клопидогрела перорально. Ось абсцисс — время исследования, мин, ось ординат — амплитуда сигнала, о.е.

вотромботической направленности сопоставляются результаты исходных графиков НПТЭГ и графиков НПТЭГ после приема изучаемого ЛС [8].

Исследование проведено с участием здоровых добровольцев в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. В исследовании приняли участие 44 здоровых добровольца (20 женщин, 24 мужчины в возрасте от 20 до 35 лет). После подписания информированного согласия в целях стандартизации преаналитического этапа производили забор венозной крови трехкомпонентным силиконизированным шприцем в объеме 1 мл без наложения жгута. Интервал между забором крови и помещением ее в разовую кювету не превышал 20 с. Пластиковая кювета, находящаяся в термостате АРП-01М (Меднорд, Россия), заполнялась до измерительной риски (~ 0,45 мл), после чего начиналось исследование.

Для демонстрации возможности мониторинга эффективности противотромботической терапии методом НПТЭГ было проведено исследование с использованием антиагрегантов (ингибитор ЦОГ-1 тромбоцитов — АСК + гидроксид магния и блокатор АДФ-рецепторов — клопидогрел) и антикоагулянтов (представители семейства гепаринов — гепаринат натрия — нефракционированный гепарин и эноксапарин — низкомолекулярный гепарин). Для ингибирования ЦОГ-1 тромбоцитов применяли кардиомагнил перорально в дозе 75 мг по АСК (10 добровольцев) и в дозировке 150 мг по АСК (1 добровольец). Для ингибирования АДФ-рецепторов тромбоцитов применяли клопидогрел перорально в дозировке 150 мг — 11 добровольцев. В группу с применением гепарината натрия в дозировке 5000 ЕД подкожно вошли 11 добровольцев. В группу с применением эноксапарина в дозировке 40 мг подкожно вошли 11 добровольцев.

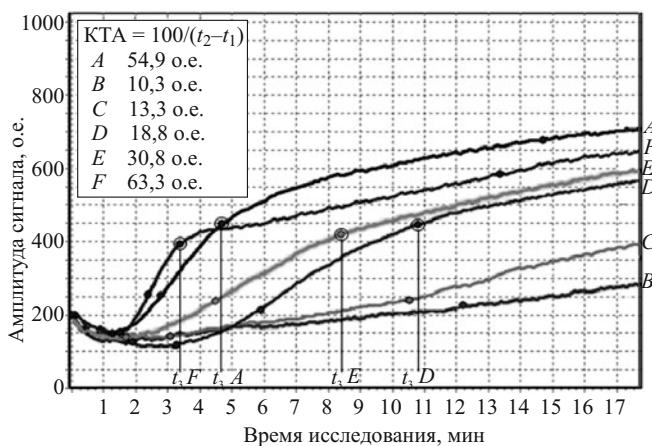
С учетом того, что исследование носит демонстрационный характер, статистическую обработку представленной информации не проводили.



**Рис. 6.** Масштабированные в программе “ИКС ГЕМО-3” начальные участки НПТЭГ (0 – 10 мин) 10 здоровых добровольцев до (а) и через 12 ч (б) после перорального приема 150 мг клопидогрела. Ось абсцисс — время исследования, мин; ось ординат — отображение амплитуды сигнала, о.е.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для демонстрации эффекта антиагреганта на рис. 3 представлены исходная НПТЭГ и НПТЭГ, зарегистрированная через 2 ч после приема 150 мг аскорбиновой кислоты (АСК). Однократный прием АСК вызывает выраженные изменения в параметрах начального этапа кривой НПТЭГ, характеризующиеся повышением ССК (для наглядности см. масштабированную в программе “ИКС ГЕМО-3” начальную часть НПТЭГ, рис. 3, б: увеличение  $t_1$  с 0,85 до 1,9 мин и снижение ИКК с 29 до 13 о.е.), что демонстрирует специфический эффект используемого ЛС. При этом регистрируется тренд ГП к структурной и хронометрической гипокоагуляции (прирост ВСК с 7,5 до 8,4 мин; снижение  $A_3$ ,  $A_4$  и МА с 476 до 445, с 640 до 602 о.е. и с 640 до 576 о.е., соответственно).

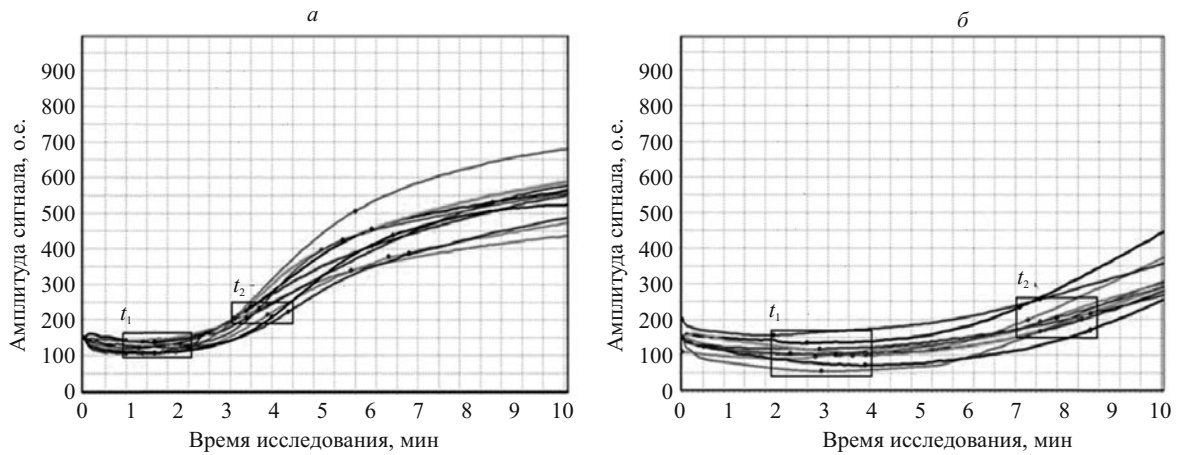


**Рис. 7.** Масштабированные в программе “ИКС ГЕМО-3” начальные участки НПТЭГ крови здорового добровольца: А – исходная, В – через 10 мин, С – через 30 мин, D – через 120 мин, E – через 180 мин и F – через 240 мин после введения 5000 ED гепарина натрия подкожно. Ось абсцисс – время исследования, мин, ось ординат – амплитуда сигнала, о.е.

На рис. 4 приведены данные, полученные у 10 здоровых добровольцев, через 2 ч от момента приема 75 мг кардиомагнла (АСК + гидроксид магния) перорально. Представленные графики НПТЭГ наглядно демонстрируют прирост значений  $t_1$  от диапазона 0,40 – 1,25 мин (рис. 4, а) до диапазона 1,75 – 3,80 мин (рис. 4, б), что характеризует увеличение суспензионной стабильности цельной крови в ответ на прием ЛС. Подтверждением влияния АСК на коагуляционную активность являются зарегистрированные изменения ВСК ( $t_3$ ), диапазон определения которого исходно у 8 волонтеров представлен 4,79 – 6,5 мин (рис. 4, а). Однократный прием АСК приводит к увеличению  $t_3$  до диапазона от 6,7 мин, и до 10 мин этот показатель определяется в анализируемой пробе лишь у 4 волонтеров. При этом прослеживается прямая зависимость выраженности прироста  $t_3$  от увеличения  $t_1$  в ответ на прием антиагреганта. Исходно эта зависимость для данной выборки не выявлена.

На рис. 5 представлены графики НПТЭГ исходно и через 12 ч после приема здоровым добровольцем внутрь 150 мг клопидогрела. Ответом на разовый прием антиагреганта, как и при использовании кардиомагнла в 2 дозах, явились выраженные изменения в характеристиках начального этапа НПТЭГ. Однако, как видно из представленных графиков, прием клопидогрела сопровождается изменениями ГП на всех этапах фибриногенеза. В отношении регистрации специфического эффекта ЛС имеет место повышение ССК (прирост  $t_1$  с 0,6 до 2,4 мин) и снижение ИКК с 36 до 19 о.е., демонстрирующие уменьшение агрегационной активности форменных элементов крови (ФЭК) и тромбоцитов в частности.

Также формируется выраженная структурная и хронометрическая гипокоагуляция, характеризующаяся ослаблением интенсивности протеолитического этапа фибриногенеза (снижение КТА с 67 до 38 о.е. и ИКД с 62 до 36 о.е.) обуславливающей сдвиг ТЖ “вправо”



**Рис. 8.** Масштабированные программой “ИКС ГЕМО-3” участки НПТЭГ (0 – 11,5 мин), записанные у 10 здоровых добровольцев до (а) и через 10 мин (б) после подкожного введения 5000 ЕД гепарината натрия. Ось абсцисс — время исследования, мин; ось ординат — амплитуда сигнала, о.е.

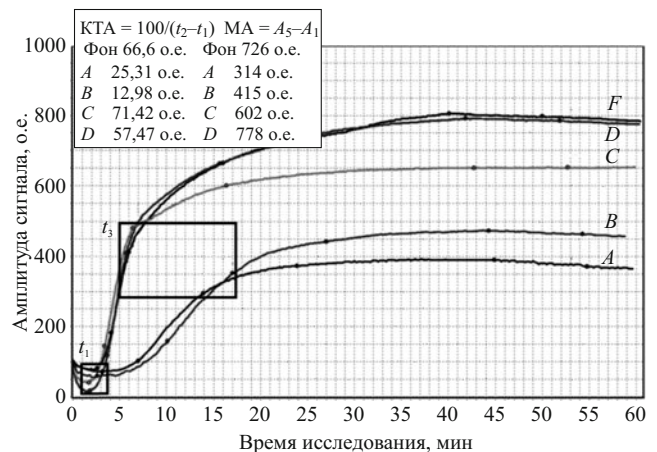
(увеличение  $t_3$  с 5 до 8 мин). Также имеет место снижение активности процесса латеральной сборки фибрина (снижение ИПС с 21 до 18 о.е.), замедляющей стабилизацию ПСФ.

На рис. 6 представлены изменения, происходящие на начальных этапах гемокоагуляции у 10 здоровых добровольцев (а — исходные данные, б — через 12 ч после перорального приема 150 мг клопидогрела — нагрузочная доза). Как и в ответ на прием АСК, прием клопидогрела вызывает прирост  $t_1$  с диапазона 0,25 – 1,20 мин исходно (левая часть рис. 6) до диапазона 1,5 – 4,0 мин (правая часть рис. 6). В ответ на нагрузочную дозу клопидогрела наблюдаются более значимые изменения времени свертывания крови ( $t_3$ ). Так, если исходные значения  $t_3$  определяются в диапазоне от 5,0 до 8,0 мин у 8 добровольцев (левая часть рис. 6), то, после приема лекарственного средства  $t_3$  начинает определяться лишь с 6,75 мин и, по достижению 10,0 мин (искусственное ограничение демонстрационного графика), регистрируется лишь у 2 волонтеров (правая часть рис. 6).

Учитывая, что прямое действие АСК и клопидогрела препятствует агрегации тромбоцитов, а также, как следствие этого, ингибированию высвобождения веществ, стимулирующих процесс гемокоагуляции и наработки тромбина [2, 4, 5], то наиболее выраженный эффект их действия ожидается на начальных этапах свертывания крови. Методом НПТЭГ было выявлено, что наиболее информативными показателями оценки их действия являются такие характеристики как суспензионная стабильность цельной крови ( $t_1$ ) и интенсивность контактной коагуляции ФЭК (ИКК). Блокируя агрегационную активность тромбоцитов, данные препараты оказывают влияние и на этап пропации фибриногена, в основном за счет отсутствия поверхности, необходимой для полноценного взаимодействия активированных факторов свертывания между собой. Таким образом, за счет воздействия на тромбоцитарное звено гемостаза происходит снижение интен-

сивности наработки тромбина — основного энзима гемокоагуляции, что отображается на кривой НПТЭГ структурной и хронометрической гипокоагуляцией, наблюдаемой после однократного приема антиагрегантов.

Второй этап исследования включал демонстрацию мониторинга действия антикоагулянтных препаратов. На рис. 7 приведены графики НПТЭГ как пример изменения характеристик гемостатического потенциала здорового добровольца после подкожного введения гепарината натрия в дозе 5000 ЕД. Максимальный антикоагулянтный эффект препарата регистрируется на 10 мин (снижение КТА с 54,9 до 10,3 о.е.). При этом имеет место повышение ССК (прирост  $t_1$  с 1,25 до 1,8 мин).  $t_3$  не регистрируется в течение периода исследования, представленного на графике (18 мин). Антикоагулянтный эффект, несколько снижаясь, сохраняется до 180 мин. На 240 мин уже регистрируется хро-



**Рис. 9.** Динамика ГП крови условно-здорового добровольца после однократного подкожного введения 0,4 мл клексана (эноксапарин). F — фоновая НПТЭГ до введения препарата; A — НПТЭГ через 3 ч; B — через 6 ч; C — через 12 ч; D — через 24 ч после введения препарата. Ось абсцисс — время исследования, мин, ось ординат — амплитуда сигнала, о.е.

нометрическая гиперкоагуляция (снижение  $t_2$  до 2,4 мин от исходной 2,8 мин, снижение  $t_3$  до 3,2 мин от исходной 4,6 мин), структурно достигая исходного уровня (ИКД 70 о.е. при исходном значении в 63,8 о.е.). Активность процесса латеральной сборки фибрина остается несколько сниженной (ИПС 18,8 о.е., при исходном значении 21,2 о.е.). На этом фоне имеет место компенсаторное усиление противосвертывающей активности крови (КСПА 3,7 о.е. при исходном значении 3,0 о.е.).

Исследование, выполненное с участием 10 здоровых добровольцев (рис. 8), демонстрирует сравнимую реакцию ГП на максимуме действия ЛС. При этом оценка интенсивности протеолитического этапа фибриногенеза проводится сравнением  $t_1$ ,  $t_2$  и КТА — универсального критерия данного этапа гемокоагуляции. При этом, как видно из сравнения исходных данных (рис. 8, а) с результатами, полученными при введении гепарината натрия (рис. 8, б), при минимальных девиациях  $t_1$ , наиболее выраженные изменения претерпевает  $t_2$ . Имеет место прирост последнего от диапазона в 3,8 – 4,9 мин до диапазона 8,0 – 10,0 мин, что характеризует кратное снижение тромбиновой активности и, следовательно, — протеолитического этапа фибриногенеза.

В ответ на введение 0,4 мл (40 мг) клексана (эноксапарин) (рис. 9) подкожно изменение ГП характеризуется развитием структурной (снижение МА) и хронометрической (увеличение  $t_3$ ) гипокоагуляции. Максимальный антикоагулянтный эффект наблюдается в промежутке между 3 и 6 ч после введения препарата (снижение КТА с 66,6 до 25,31 о.е. и до 12,98, соответственно). Также за этот период регистрируется максимальное снижение активности протеолитического этапа фибриногенеза (снижение исходного уровня ИКД от 55,17 до 16,14 о.е. на 3 ч и 17,41 на 6 ч, соответственно), следствием которого является увеличение ВСК (увеличение  $t_3$  с 6 до 17 мин на 6 ч исследования). Антикоагулянтное действие препарата прогрессивно снижается и к 24 ч наблюдения ГП практически не отличается от исходного. Необходимо отметить, что выраженные проявления гипокоагуляционного действия клексана в диапазоне 3 – 6 ч присутствуют в 100 % случаев, а вот с 6 до 24 ч этот эффект препарата регистрируется не всегда. Крайне важным является оценка ГП на протеолитическом этапе фибриногенеза (инициация, амплификация/пропагация), т.к. в подавляющем большинстве наблюдений  $t_3$ , регистрируемая с 12 ч после введения препарата практически возвращается к исходному уровню, при сохранении общего гипокоагуляционного тренда ГП (“сдвиг вправо и вниз”). Подобные изменения регистрируют и для таких показателей, как КТА и ИКД.

Выраженные вариации индивидуальной чувствительности после однократного подкожного введения

40 мг эноксапарина в “однородной” группе из 10 волонтеров исключили возможность представления объединенных графиков мониторинга ГП. Тем не менее оцененные гипокоагуляционные эффекты этого ЛС в 100 % случаев имеют место на 3 и 6 ч исследования, что подтверждается снижением КТА на 3 ч в диапазоне 35 – 60 %, на 6 ч в диапазоне 20 – 60 %, на 12 ч в диапазоне 10 – 15 %.

## ВЫВОДЫ

1. Приведены данные о глобальной технологии — НПТЭГ, позволяющей проводить интегративную оценку состояния ГП цельной крови пациента.

2. На примере демонстрации эффектов антиагрегантов (ингибитора ЦОГ-1 — АСК + гидроксида магния, блокатора АДФ рецепторов тромбоцитов — клопидогрела) и антикоагулянтов (нефракционированный гепарин — гепаринат натрия, низкомолекулярный гепарин — эноксапарин) продемонстрированы возможности оперативной и персонифицированной оценки влияния лекарственных препаратов на ГП при использовании технологии НПТЭГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. О. К. Гаврилов, *Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови*, Медицина (1981).
2. А. В. Говорин, А. П. Филёв, *Рац. фармакотер. в кардиолог.*, № 2, 237 – 241 (2012).
3. И. И. Деметьева, Ю. А. Морозов, М. А. Чарная, А. В. Гончаров, *Клин. лаб. диагностика*, № 7, 5 – 10 (2013).
4. Е. И. Емелина, *Атмосфера. Новости кардиол.*, № 1, 14 – 18 (2011).
5. Л. В. Попова, И. Н. Бокарев, *Практ. мед.*, 6(82), 22 – 28 (2014).
6. М. А. Соловьев, И. И. Тютрин, В. В. Удут, В. Ф. Клименкова, *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях*, № 4, 55 – 60 (2013).
7. И. И. Тютрин, В. В. Удут, М. Н. Шписман, А. с. СССР 1110444, *Бюл. изобрет.*, № 32, 34 – 38 (1984).
8. И. И. Тютрин, В. Ф. Клименкова, В. В. Удут, *Эксперим. и клин. фармакол.*, 77(2), 21 – 25 (2014).
9. И. И. Тютрин, В. В. Удут, *Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств*, Издательский дом Томского государственного университета, Томск (2016).
10. P. A. Evans, K. Hawkins, M. Lawrence, et al., *Med. Eng. Phys.*, 30(6), 671 – 679 (2008).
11. C. P. Price, *BMJ*, 322(797), 1285 – 1288 (2001).
12. M. A. Solovyev, V. V. Uдут, I. I. Tutrin, *Clin. Exp. Cardiol.*, 5(3), 14 – 16 (2015).
13. M. A. Solovyev, I. I. Tutrin, V. V. Uдут, et al., *Clin. Exp. Pharmacol.*, № 5, 178 (2015).
14. V. V. Uдут, M. A. Solovyev, O. S. Karchagina, et al., *Bul. Exp. Biol. Med.*, 159(2), 205 – 208 (2015).

## LOW-FREQUENCY PIEZOELECTRIC THROMBOELASTOGRAPHY TECHNOLOGY FOR ANTITHROMBOTIC THERAPY MONITORING

V. V. Udut<sup>1,2\*</sup>, I. I. Tyutrin<sup>3</sup>, M. A. Solov'ev<sup>1</sup>, L. Yu. Kotlovskaya<sup>1</sup>, E. V. Borodulina<sup>1</sup>, M. U. Kotlovskii<sup>1</sup>, and N. I. Gulyaev<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ul. Per. Kooperativnyi 5, Tomsk, 634050 Russia

<sup>2</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, prosp. Lenina 30, Tomsk, 634050 Russia

<sup>3</sup> Mednord-Tekhnika Company, ul. Belinskogo Street 38, Tomsk, 634029 Russia;

<sup>4</sup> S. M. Kirov Military Medical Academy, ul. Akademika Lebedeva 6, St Petersburg, 194044 Russia

\* e-mail: [udutv@mail.ru](mailto:udutv@mail.ru)

The article provides information about the new technology of assessment of the whole blood hemostatic potential in the process of coagulation – low-frequency thromboelastography (LFTE) – which allows integral assessment of the hemostatic potential. The LFTE possibilities are illustrated by evaluation of the effects of antiplatelet drugs (COX-1 inhibitor – acetylsalicylic acid, platelet ADF receptor blocker – lopidogrel) and anticoagulants (unfractionated heparin – sodium heparinate, low-molecular-weight heparin – enoxaparin) and the prompt and personalized evaluation of drug pharmacodynamics. New data about specific and pleiotropic effects of antithrombotic drugs were gained. A specific response of the hemostatic potential to antiplatelet therapy is reduction of the aggregation activity of blood cells, which is manifested by enhanced suspension blood stability and decreased contact-coagulation intensity. The pleiotropic effects of antiplatelet drugs are manifested by the tendency of hemostatic potential to change toward structural and chronometric anticoagulation. Results of evaluation of the pharmacodynamics of anticoagulants allowed determining the time of their maximum impact on the hemostatic potential and the duration of anticoagulant effect. A specific response of the hemostatic potential to the infusion of anticoagulants is the development of structural and chronometric hypercoagulation that is realized by reducing the proteolytic phase of fibrinogenesis and activity of lateral fibrin assembly processes.

**Keywords:** low-frequency thromboelastography; hemostatic potential; antithrombotic therapy; personification.