

І. В. Твердовський

## ОЦІНКА ВИХІДНОГО СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ОБЛІТЕРУЮЧИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ СУДИН НИЖНІХ КІНЦІВОК

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 616.13-004.6-002.18-06:616.151.5]-089-07-084

DOI 10.31379/2411.2616.11.1.10

И. В. Твердовский

## ОЦЕНКА ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Было изучено исходное состояние системы гемостаза у 90 больных, проходивших лечение по поводу облитерирующего атеросклероза нижних конечностей в Одесской областной клинической больнице.

Результаты исследований представляют группу больных облитерирующим атеросклерозом как модель, при которой наблюдаются выраженные расстройства агрегатного состояния крови, где гиперкоагуляция доминирует над антикоагулянтным потенциалом. Неадекватно усиленная активация одного или обеих звеньев свертывания крови, даже при нормальном функционировании противосвертывающей системы, способна привести к генерализованному тромбообразованию. Следовательно, необходимо учитывать доминирование процессов тромбообразования над процессами фибринолиза у данного контингента больных и расценивать активацию агрегации тромбоцитов как дополнительный фактор, который участвует в обеспечении механизмов гиперкоагуляции.

**Ключевые слова:** облитерирующий атеросклероз, тромбообразование, гемостаз.

UDC 616.13-004.6-002.18-06:616.151.5]-089-07-084

DOI 10.31379/2411.2616.11.1.10

I. V. Tverdovsky

## EVALUATION OF THE INITIAL STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF THE VESSELS OF THE LOWER EXTREMITIES

**Relevance.** The problem of treatment of obliterative atherosclerosis (OA) of the vessels of the lower extremities is currently very relevant. The reasons are, on the one hand, progressive type of disease, leading to severe ischemia and trophic changes in 5–15 years, and, on the other hand, ambiguous results of traditional methods of operative and conservative treatment.

**Objective of the study.** The purpose of this study is to evaluate the initial state of the hemostasis system in patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities, the study of the functional state of the vascular — platelet, coagulation and fibrinolysis of the hemostasis system and their disorders with low — frequency vibration piezoelectric thromboelastography.

**Materials and methods.** The initial state of the hemostasis system was studied in 90 patients undergoing treatment for obliterating atherosclerosis of the lower limbs in the Odessa Regional Clinical Hospital.

**Results.** The results of the studies represent a group of OA patients as a model in which are pronounced disorders of the aggregate state of the blood, where hypercoagulation dominates the anticoagulant potential. Inadequately enhanced activation of one or both coagulation units, even with the normal functioning of the anticoagulant system, can lead to generalized thrombus formation. Therefore, it is necessary to take into account the prevalence of thrombogenesis processes over fibrinolysis processes in this patient population and to consider the activation of platelet aggregation as an additional factor that participates in providing mechanisms for hypercoagulability.

**Key words:** obliterating atherosclerosis, thrombus formation, hemostasis.

Поряд із проблемою серцево-судинних захворювань останніми роками спостерігається підвищений інтерес до ангіології, зумовлений поширеністю серед населення захворювань з порушенням периферичного кровообігу [1]. Проблема лікування облітеруючого атеросклерозу (ОА) судин нижніх кінцівок сьогодні залишається досить актуальною. Причинами є, з одного боку, прогресуючий тип перебігу захворювання, що призводить до тяжкої ішемії та трофічних змін через 5–15 років, а з другого — неоднозначні результати традиційних методів оперативного і консервативного лікування [3].

Соціально-економічна значущість проблеми пояснюється великою поширеністю патології взагалі та високою інвалідацією осіб працездатного віку: щороку ця група захворювань призводить до ампутації кінцівок у 35 тис. пацієнтів [2]. З сучасних позицій, основними напрямками консервативної терапії хворих на ОА потрібно вважати:

- поліпшення мікроциркуляції;
- профілактику тромбоемболічних ускладнень;
- підвищення антиоксидантної активності крові;
- покращання реологічних якостей крові;
- нормалізацію ліпідного обміну [5].

Хірургічні втручання, що застосовуються за суворими показаннями, є елементами комплексної терапії, тому що без подальшого консервативного лікування вони дають лише тимчасовий ефект [4].

**Метою** даного дослідження є оцінка вихідного стану системи гемостазу у хворих на облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок, вивчення функціонального стану судинно-тромбоцитарної, коагуляційної ланок і фібринолізу системи гемостазу та їх розладів за допомогою низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ).

### Матеріали та методи дослідження

Було вивчено вихідний стан системи гемостазу у 90 хворих, які проходили лікування з приводу ОА нижніх кінцівок в Одеській обласній клінічній лікарні. Критеріями включення до дослідження були: наявність у пацієнта ОА Іа та ІІІ стадій, верифікованого за допомогою комп'ютерної ангіографії або доплерографії, стенозу стегового, підколінного або гомілкового сегмента, вік 18 років і більше, відсутність факторів, позначених у складі критеріїв виключення, інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження стали: відмова пацієнта від участі у дослідженні, відмова пацієнта від складових терапій: переливання компонентів крові (з релігійних причин), епідуральної анестезії та анальгезії (боязнь ускладнень пункції епідурального простору), відносні або

абсолютні протипоказання до катетеризації епідурального простору, алергічні реакції на лідокаїн або бупівакаїн, некомпенсовані хронічні захворювання або захворювання, які впливають на систему гемостазу.

Оцінку системи гемостазу проводили за допомогою НПТЕГ. Кров для дослідження брали в однакових умовах за стандартною методикою з кубітальної вени. Для вивчення системи гемостазу та реологічних властивостей крові використовували апаратно-програмний комплекс АРП-01М «Меднорд», призначений для безперервної реєстрації основних параметрів процесу утворення згустка крові та його лізису. Принцип дії приладу полягає в реєстрації в'язкісних характеристик крові або плазми в процесі її згортання шляхом вимірювання енергії згасання коливань механічного резонансного елемента (зонда), що знаходиться в досліджуваній пробі, вміщеній у термостатичну кювету.

Збуджувальний п'єзоелектричний перетворювач приводить до плоских звукових коливань зонда із заданою амплітудою. Механічна енергія згасання коливань зонда, яка залежить від зміни характеристик досліджуваного середовища, перетворюється прийомним п'єзоелектричним перетворювачем в електричний потенціал і реєструється потенціометром. При цьому вимірювання досліджуваних характеристик проби відбувається безперервно.

Прилад забезпечує виведення на ПК графіка зміни опору досліджуваного середовища коливанням зонда, закріпленого на віброелектричному датчику, а програмне забезпечення (ІКС ГЕМО-3) гарантує розрахунок відповідних амплітудних і хронометричних параметрів: А0 — початковий показник агрегатного стану крові; R(t1) — час контактної фази коагуляції; ІКК — інтенсивність контактної фази коагуляції; КТА — константа тромбінової активності; ЧЗК — час згортання крові; ІКД — інтенсивність коагуляційного драйву; ІПЗ — інтенсивність полімеризації згустка; МА — максимальна щільність згустка (фібрин-тромбоцитарної структури крові); Т — час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустка (час тотального згортання крові), хв; ІРЛЗ — інтенсивність ретракції та лізису згустка.

У табл. 1 наведено усереднені показники функціонального стану гемостазу, отримані у здорових добровольців (n=30), а графічне відображення НПТЕГ показано на рис. 1.

На інтегральній тромбоеластограмі відображені основні ланки системи гемостазу: судинно-тромбоцитарна, коагуляційна та процес ретракції та лізису згустка. Графічне відображення результату оцінки стану системи гемостазу дозволяє візуально оцінити динаміку тромбоутворення у пробі крові — від початкової в'язкості до ретракції та лізису згустка.

Математичну обробку результатів дослідження здійснювали після створення бази даних в системі Microsoft за допомогою пакета програм, інтегрованих в систему Microsoft Office з використанням t-критерію Стьюдента.

Таблиця 1

**Показники функціонального стану гемостазу, отримані у здорових добровольців, АРП-01М «Меднорд»**

Показник	M±σ
A0	222,25±15,33
T1	2,36±0,14
ІКК	84,30±1,01
КТА	15,22±0,32
ЧЗК (t3)	8,42±0,18
ІКД	21,15±0,60
ІПЗ	14,45±0,42
МА	525,45±30,50
ІРЛЗ	16,45±1,40

Амплітуда, відн. од.

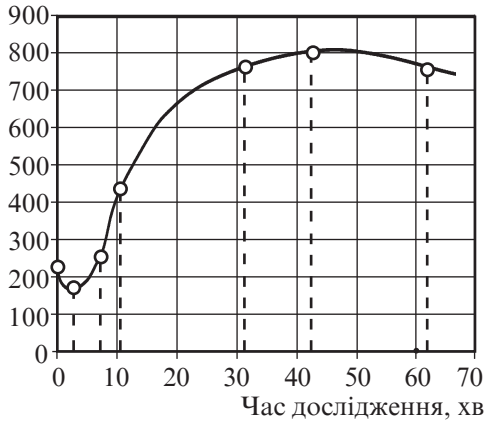


Рис. 1. Інтегральна тромбелоастограма за результатами досліджень системи гемостазу в групі здорових добровольців

регації. Так, показник інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) у хворих на ОА до початку лікування становив  $141,21 \pm 3,28$  при нормі  $84,30 \pm 1,01$ , що свідчить про його підвищення на 67,5 % порівняно з показником здорової людини. Початковий показник агрегатного стану крові (А0) при нормі ( $222,25 \pm 15,33$ ) відн. од. збільшився до ( $444,16 \pm 24,48$ ) відн. од., що на 99,84 % більше норми. Час контактної фази коагуляції (R(t1)) визначений на рівні ( $1,58 \pm 0,31$ ) с при нормі ( $2,36 \pm 0,14$ ) с, що є зменшенням показника на 33,05 %. Усі перелічені відмінності у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу від норми: зростання амплітуди й інтенсивності

## Результати дослідження та їх обговорення

Після визначення нормальних показників тромбелоастограми здорових добровольців, був зроблений висновок про об'єктивність, інформативність і достовірність показників НПТЕГ, можливості використання методу для інтегральної оцінки стану системи гемокоагуляції від початкової в'язкості до лізису згустка. Показники НПТЕГ, що характеризують стан системи гемостазу у хворих на ОА до початку лікування, мали значні відхилення від нормальних значень тромбелоастограми.

За даними НПТЕГ виявлено статистично достовірні відмінності від норми показників А0, R(t1) та ІКК, які характеризують здатність тромбоцитів до агрегації та скорочення часу — вказують на достовірне збільшення агрегації тромбоцитів у хворих на ОА до початку лікування.

Що стосується характеристики першої та другої ланок коагуляції, було відзначено підвищення амплітудних і зменшення хронометричних показників НПТЕГ. При порівнянні показників із групою здорових добровольців отримані такі дані: підвищення показника константи тромбінової активності (КТА) на 124,17 % — до  $34,12 \pm 0,48$  при нормі  $15,22 \pm 0,32$ ; індексу коагуляційного драйву (ІКД) на 92,15 % — до  $40,64 \pm 1,21$  при нормі  $21,15 \pm 0,60$ ; індексу полімеризації згустка (ІПЗ) на 91,62 %, збільшення максимальної щільності згустка (МА) на 57,8 %, зменшення часу згортання крові (ЧЗК(t3)) на 48,45 % (табл. 2).

Таблиця 2

Стан системи гемостазу у хворих на облітеруючий атеросклероз до початку лікування,  $M \pm \sigma$

Показник	Норма	До початку лікування
А0	$222,25 \pm 15,33$	$444,16 \pm 24,48$
R(t1)	$2,36 \pm 0,14$	$1,58 \pm 0,31$
ІКК	$84,30 \pm 1,01$	$141,21 \pm 3,28$
КТА	$15,22 \pm 0,32$	$34,12 \pm 0,48$
ЧЗК(t3)	$8,42 \pm 0,18$	$4,34 \pm 0,41$
ІКД	$21,15 \pm 0,60$	$40,64 \pm 1,21$
ІПЗ	$14,45 \pm 0,42$	$27,69 \pm 0,71$
МА	$525,45 \pm 30,50$	$829,17 \pm 61,15$
ІРЛЗ	$16,45 \pm 0,40$	$7,67 \pm 0,59$

Примітка. Розбіжності достовірні порівняно з групою здорових добровольців ( $p < 0,001$ ).

Фібринолітична активність, що характеризується у тромбоеластограмі показником ІРЛЗ, тобто індексом ретракції та лізису згустка, у хворих на ОА є суттєво зменшеною порівняно з показником норми — від  $16,45 \pm 0,40$  до  $7,67 \pm 0,59$ , що менше на 53,37 %.

Характер НПТЕГ відображає наявність гіперкоагуляції, про що свідчить підвищення активності судинно-тромбоцитарної, прокоагулянтної ланок гемостазу та пригнічення фібринолітичної активності. Із наявних даних зрозуміло, що у хворих на ОА на фоні активації судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу реєструються значна структурна (збільшення амплітуди показника МА НПТЕГ) і хронометрична (скорочення ІКК, ІКД, КТА та ЧЗК НПТЕГ) гіперкоагуляція з підвищеним синтезом тромбіну (збільшення показника тромбінової активності  $A_0$ ,  $R(t_1)$ , ІКК НПТЕГ) та зменшення фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ). На рис. 2 показано інтегральний графік НПТЕГ у хворих на ОА на початку лікування та тромбоеластограма здорової людини.

### Висновки

1. Результати досліджень представляють групу хворих на облітеруючий атеросклероз як модель, при якій спостерігаються виражені розлади агрегатного стану крові, де гіперкоагуляція домінує над антикоагулянтним потенціалом.

Амплітуда, відн. од.

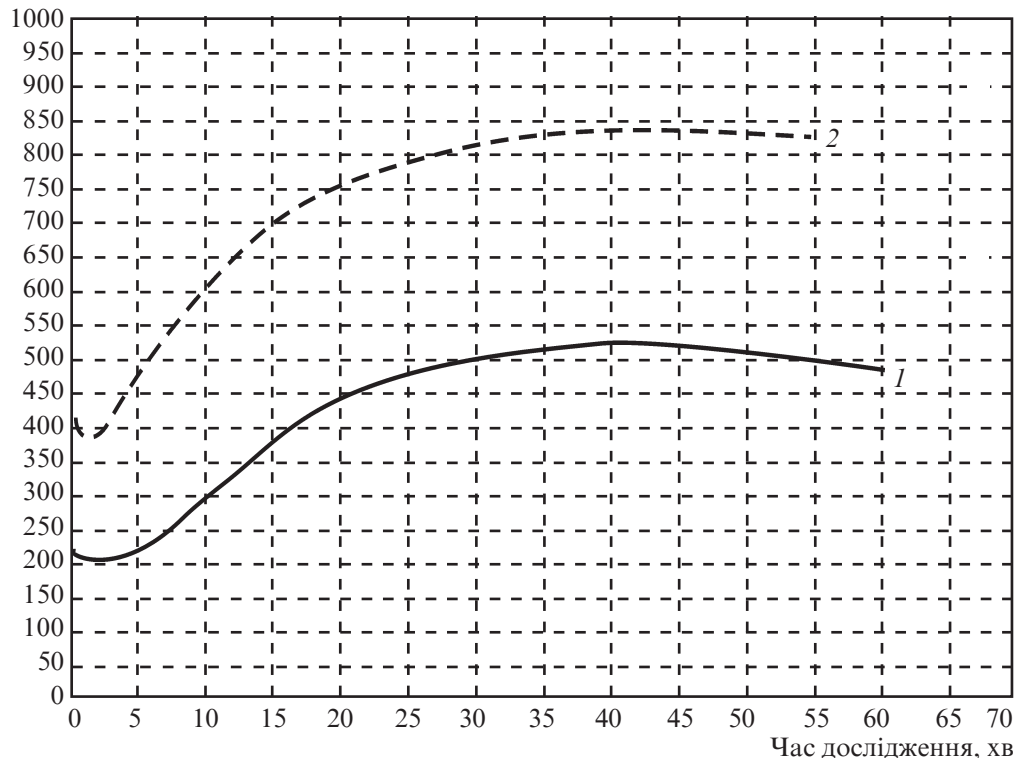


Рис. 2. Інтегральний графік НПТЕГ у хворих на облітеруючий атеросклероз на початку лікування та тромбоеластограма здорової людини: за віссю абсцис — час дослідження, хв; за віссю ординат — щільність згустка, відн. од.; 1 — усереднена тромбоеластограма здорового добровольця; 2 — усереднена тромбоеластограма хворого на ОА

2. Неадекватно посилена активація однієї або обох ланок згортання крові, навіть при нормальному функціонуванні протизгортальної системи, здатна привести до генералізованого тромбоемболізму.

3. Отже, необхідно враховувати перевагу процесів тромбоемболізму над процесами фібринолізу у даного контингенту хворих і розцінювати активацію агрегації тромбоцитів як додатковий фактор, який бере участь у забезпеченні механізмів гіперкоагуляції.

4. Враховуючи зміни в усіх ланках системи гемостазу, які нам демонструють показники НПТЕГ, можемо рекомендувати використання антикоагулянтної терапії у даній категорії хворих як один із компонентів передопераційної підготовки.

**Ключові слова:** облітеруючий атеросклероз, тромбоемболізм, гемостаз.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Amy-Elizabeth Harwood. A Systematic Review of the Uptake and Adherence Rates to Supervised Exercise Programs in Patients with Intermittent Claudication. *Annals of Vascular Surgery*. July 2016. Vol. 34. P. 280–289.

2. Creager M. A., Libby P. Peripheral arterial disease. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015. P. 58.

3. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline): A report of the American College of Cardiology Foundation / T. W. Rooke et al. *American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Circulation*. 2011. Vol. 124. P. 2020–2045.

4. Can we use the low-frequency piezoelectric tromboelastography for diagnosis coagulation disorders? / O. Tarabrin et al. *European Journal of Anaesthesiology*. 2013. Vol. 30, Suppl. 51. P. 92.

5. Tyler R. Surgical Intervention for Peripheral Artery Disease Does Not Improve Patient Compliance with Recommended Medical Therapy. *Annals of Vascular Surgery*. January, 2018. Vol. 46. P. 104–111.

#### REFERENCES

1. Amy-Elizabeth Harwood. A Systematic Review of the Uptake and Adherence Rates to Supervised Exercise Programs in Patients with Intermittent Claudication. *Annals of Vascular Surgery* 2016; 34: 280-289.

2. Creager M.A., Libby P. Peripheral arterial disease. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015: chap 58.

3. Rooke T.W., Hirsch A.T., Misra S., Sidawy A.N., Beckman J.A., Findeiss L.K. et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline): A report of the American College of Cardiology Foundation. *American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Circulation* 2011; 124: 2020-2045.

4. Tarabrin O., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Saleh O., Lyoshenko I., Kushnir O. Can we use the low-frequency piezoelectric tromboelastography for diagnosis coagulation disorders? *European Journal of Anaesthesiology* 2013; 30: 92.

5. Tyler R. Surgical Intervention for Peripheral Artery Disease Does Not Improve Patient Compliance with Recommended Medical Therapy. *Annals of Vascular Surgery* 2018; 46: 104-111.

Надійшла до редакції 10.02.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Тарабрін, дата рецензії 12.02.2018