

**ТЕХНОЛОГИЯ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ
ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА**

В.В. УДУТ^{*,***}, И.И. ТЮТРИН^{**}, Л.Ю. КОТЛОВСКАЯ^{*}, М.А. СОЛОВЬЕВ^{*}, Е.Л. ЖУКОВ^{**},
А.Г. ЛАСТОВЕЦКИЙ^{****}, Е.В. БОРОДУЛИНА^{*}, М.Ю. КОТЛОВСКИЙ^{****}

**Томский национальный исследовательский медицинский центр российской академии наук,
пер. Кооперативный 5, Томск, 634009, Россия*

***ООО «Меднорд-техника», ул. Белинского, д.38 г. Томск, 634029, Россия*

****Национальный исследовательский Томский политехнический университет, пр-т Ленина, 30,
Томск, 634050, Россия*

*****Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого, ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Россия*
******ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации
здравоохранения», ул. Добролюбова, 11, Москва, 127254, Россия*

Аннотация. В статье представлена информация о новой глобальной технологии оценки гемостатического потенциала цельной крови в процессе коагуляции – низкочастотной пьезотромбоэластографии – позволяющей проводить интегративную оценку состояния гемостатического потенциала. На примере оценки эффектов антиагрегантов (ингибитора ЦОГ-1 – кардиомагнила, блокатора АДФ рецепторов тромбоцитов - клопидогрела) и антикоагулянтов (нефракционированного гепарина – гепарината натрия, низкомолекулярного гепарина – эноксапарина) демонстрируются возможности оперативной и персонализированной 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, выявленные после приема антиагрегантных препаратов, проявляются тенденцией к изменению гемостатического потенциала в сторону структурной и хронометрической гипокоагуляции. По результатам оценки фармакодинамики антикоагулянтов было выявлено время их максимального воздействия 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, персонализация.

**TECHNOLOGY LOW-FREQUENCY PIEZOELECTRIC THROMBOELASTOGRAPHY
IN EVALUATION OF HAEMOSTATIC POTENTIAL**

V.V. UDUT^{*,***}, I.I. TYUTRIN^{**}, L.Y. KOTLOVSKAYA^{*}, M.A. SOLOVEV^{*}, E.L. ZHUKOV^{**},
A.G. LASTOVETSKIY^{****}, E.V. BORODULINA^{*}, M.Y. KOTLOVSKY^{****}

**Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, per. Cooperative 5,
Tomsk, 634009, Russia*

*** Company «Mednord appliances», ul. Belinsky, 38, Tomsk, 634029, Russia*

**** National Research Tomsk Polytechnic University, Lenin Ave, 30, Tomsk, 634050, Russia*

*****Krasnoyarsk State Medical University Professor VF Voyno Yasenetsky-Str. Partizan Zheleznyaka 1,
Krasnoyarsk, 660022, Russia*

****** FGBI «Central Research Institute of organization and informatization Health», ul. Dobrolyubov, 11,
Moscow, 127254, Russia*

Abstract. This article provides information about the new global technology assessment of whole blood hemostatic potential in the process of coagulation - low-frequency thromboelastography - allows integrative assessment of the hemostatic potential. For example, evaluate the effects of antiplatelet drugs (COG-1 inhibitor - cardiomagnil, blocker ADF receptor of platelet - clopidogrel) and anticoagulation (unfractionated heparin - sodium heparin, low molecular weight heparin - enoxaparin) demonstrates the possibility of prompt and personalized evaluation of their pharmacodynamics. The new data on specific and pleiotropic effects of antithrombotic

drugs. Specific hemostatic response capacity in response to antiplatelet therapy is to reduce the aggregation activity of blood cells, exhibit enhanced suspension stability and decrease blood coagulation contact intensity. Pleiotropic effects identified after taking antiplatelet drugs, tends to change the hemostatic potential in the direction of structural and chronometric anticoagulation. By the time it was revealed the results of their evaluation of the pharmacodynamics of anticoagulants maximum impact on the hemostatic potential and also the duration of anticoagulant effect. Specific response hemostatic potential after administration of anticoagulants is the development of structural and chronometric anticoagulation, which is realized by reducing the proteolytic activity of phase fibrinogenesis and lateral fibrin assembly processes.

Key words: low-frequency thromboelastography, hemostatic potential, antithrombotic therapy, personification.

Общепринятые методы исследования гемостаза, на основании которых назначается и корректируется противотромбическая 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) [4]. В рамках относительно нового тренда *«Point of care test»*, все больше внимания уделяется «глобальным» тестам оперативной/интегративной оценки плазменного и клеточного компонентов цельной крови, участвующих в реализации фибринолиза (от инициации/амплификации до формирования поперечно-сшитого фибрина и его возможного лизиса) [2, 9, 11].

Попытка оценить *гемостатический потенциал* (ГП) – интегративную составляющую процесса гемокоагуляции, обеспечивающую необходимую текучесть крови и останавливающей ее экстравазацию при нарушении проницаемости и повреждении сосудистой стенки, была проведена в 80-х годах с использованием «глобального» теста *тромбоэластографии* (ТЭГ). Однако информативность ТЭГ оказалась высока лишь в отношении заключительных этапов фибринолиза – латеральной сборки фибрина, образования *поперечно-сшитого фибрина* (ПСФ), стабилизации сгустка и его лизиса [1, 9].

Новая технология – *низкочастотная пьезотромбоэластография* (НПТЭГ) – может позиционироваться как метод выбора при оценке всех этапов фибринолиза [3, 4, 6, 10, 11]. НПТЭГ – стандартизированный тест с единой чувствительностью шкалы всех приборов, валидированной фирмой-изготовителем по вязкости H_2O (*const*) и глицерину 95% (*const*) при температуре 37°C.

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).

Изменения сопротивления исследуемого образца регистрируются иглой-резонатором, закрепленной на *пьезоэлектрическом датчике* (ПЭД) – главном измерительном элементе комплекса. ПЭД выполняет две 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 ПК, где автоматически обрабатывается с использованием информационно-компьютерной системы «ИКС ГЕМО-3» (рис. 1).

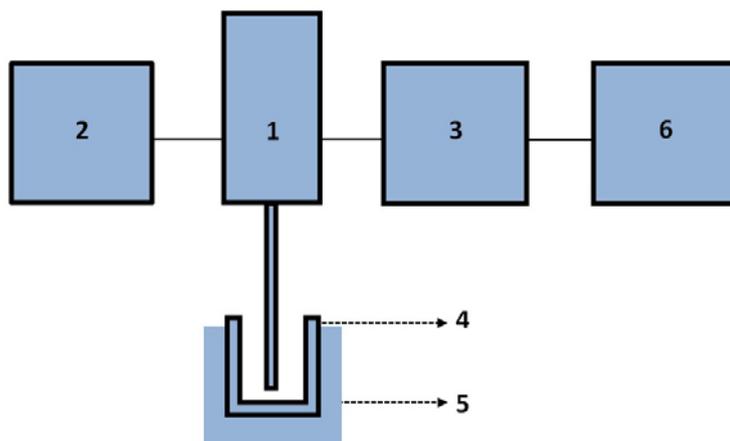


Рис. 1. Структурно-измерительная схема низкочастотного пьезотромбоэластографа АРП-01М «Меднорд». 1 – Пьезоэлектрический датчик; 2 – Генератор импульсов; 3 – Выходной операционный усилитель; 4 – Измерительная кювета; 5 – Термостат; 6 – Информационно-компьютерная система «ИКС ГЕМО-3»

Определение параметров 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. 2, табл. 1, 2).

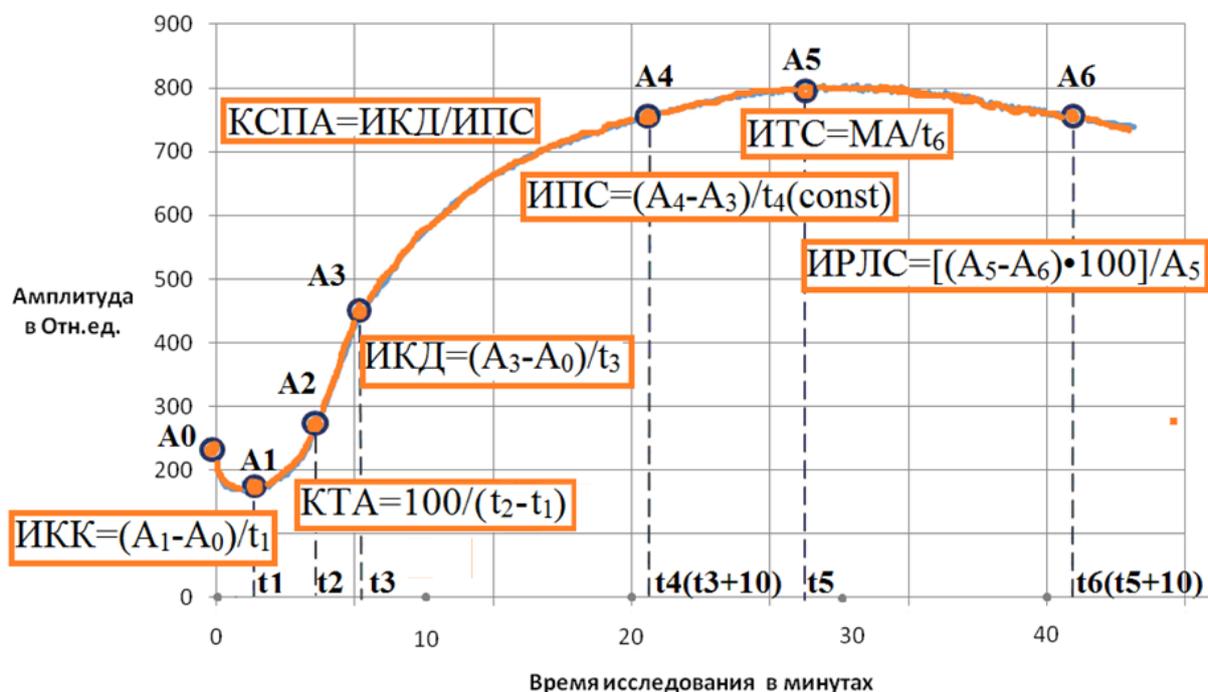


Рис. 2. Регистрируемые и расчетные параметры НПТЭГ

Таблица 1

Регистрируемые показатели НПТЭГ

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	тах снижение амплитуды за время – « t_1 » (период реакции).
t_2	время достижения амплитуды A_2 НПТЭГ в мин.
A_2	увеличение амплитуды НПТЭГ на 100 о.е.
t_3	время свёртывания крови (ВСК) – точка желирования (ТЖ) в мин, определяется автоматически при изменении tg (тангенса) угла наклона кривой на 60%.
A_3	величина амплитуды НПТЭГ в точке желирования в относительных единицах.
A_4	значение амплитуды НПТЭГ через 10 минут после достижения точки желирования в относительных единицах.
A_5	максимальная амплитуда НПТЭГ, регистрируемая в течение 10 минут.
t_5	время достижения максимальной амплитуды НПТЭГ (A_5) (время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка).
A_6	значение амплитуды НПТЭГ через 10 минут после достижения максимальной амплитуды (о. е.).

Рассчитываемые показатели НПТЭГ

ИКК	Интенсивность контактной коагуляции. Определяется как частное от деления разницы амплитуд (A_1-A_0) на период реакции « t_1 ». Данный показатель отражает преимущественно агрегационную активность форменных элементов крови, I и II фазы коагуляции, или её <i>суспензионную стабильность</i> (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-ей фазы гемокоагуляции. А часть кривой НПТЭГ вблизи точки желирования (изменении tg угла кривой на $\sim 60\%$) отражает начало процесса полимеризации, который в точке желирования приводит к образованию фибринового геля – основного структурного каркаса гемостатического сгустка.
КТА	Константа тромбиновой активности. Определяется как частное от деления амплитуды НПТЭГ $A_2=(100\ const)$ на время (t_2-t_1). Использование при анализе НПТЭГ данного показателя обусловлено необходимостью 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 = 10 мин. Данный показатель в основном характеризует полимеризационный этап III-ей 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 минутам от момента регистрации точки желирования. Это позволяет оценивать и сравнивать начальный этап полимеризации сгустка – формирование вязкоупругого геля (пост-геля).
МА	Максимальная амплитуда сгустка. Определяется как разница величин (A_5-A_1) в о.е., показатель, характеризующий максимальную плотность сгустка, обусловленную активностью тромбоцитов и количественную/качественную характеристику ПСФ. Показатель характеризует окончание процесса образования поперечно-сшитого фибринового сгустка, подвергнувшегося ретракции.
ИТС	Интенсивность тотального свертывания. Определяется как частное от деления <i>максимальной амплитуды</i> (МА) на время ее достижения (t_5). Показатель позволяет оценивать интенсивность фибриногенеза на этапе формирования ПСФ.
ИРЛС	Интенсивность ретракции и лизиса сгустка. Определяется в процентах, на которые уменьшается величина амплитуды сгустка в течение 10 минут после достижения МА: $(A_5-A_6)/A_5 \times 100\%$ Оценка данного показателя диктует необходимость учитывать тот факт, что анализируемая литическая активность в исследуемой пробе крови представляет собой интегративную составляющую: плазмينا, лейкоцитарных протеаз (гранулоцитарной эластазы, катепсина G, моноцитарного катепсина Д, комплемента), эритроцитарных киназ, находящуюся именно в данном объеме крови (0,5 мл). Поэтому время анализа для повышения точности исследования можнократно увеличивать до 20, 30 минут, что предусмотрено программой «ИКС ГЕМО-3».
КСПА	Коэффициент суммарной противосвертывающей активности. 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 (NO_2 ; PGI_2 ; ц-АМФ/цГМФ), специфических (серины) и неспецифических ингибиторов сериновых протеаз (α_2 - макроглобулин), ингибиторов активных комплексов (<i>ингибитор пути тканевого фактора – TFPI</i>), ингибиторов коферментов (протеины С и S, тромбомодулин) и продуктов деградации фибрина. Данный показатель предложен в связи с тем, что пиковые значения функционирования системы проявляются преимущественно в I и II фазах свертывания, а также на этапе протеолиза III фазы до начала процесса активной полимеризации сгустка (ТЖ).

Для стандартизации преаналитического этапа исследований забор венозной крови проводится трехкомпонентным силиконизированным шприцем с резиновой манжетой одного объема – 1.0 мл, без наложения жгута. Интервал между забором крови и помещением ее в разовую кювету не должен превышать

20 секунд. Пластиковая кювета, находящаяся в термостате прибора заполняется до измерительной риски (~0,45 мл.) и начинается исследование.

Ниже (рис. 3), представлен график изменений агрегатного состояния крови в процессе её свертывания (здоровый доброволец). Амплитуда исследуемого процесса оценивается по оси ординат – (A_i), в относительных единицах. По оси абсцисс – время исследования (T_i), в минутах.

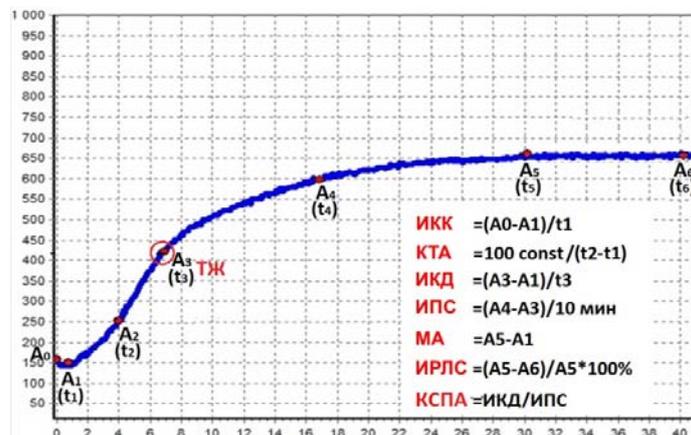


Рис.3. НПТЭГ цельной крови здорового добровольца. (A_0-A_6) – амплитуда НПТЭГ в о.е. на этапах формирования ПСФ, ретракции и лизиса; t_1-t_5 – временные интервалы этапов фибриногенеза в минутах; ТЖ (t_3) – точка желирования (ВСК) в минутах; МА – максимальная плотность сгустка в о.е.

Анализ НПТЭГ при гипо- и гиперкоагуляционном сдвиге состояния системы РАСК основан на сопоставлении регистрируемой НПТЭГ с референтными показателями нормокоагуляционного состояния (рис. 4).

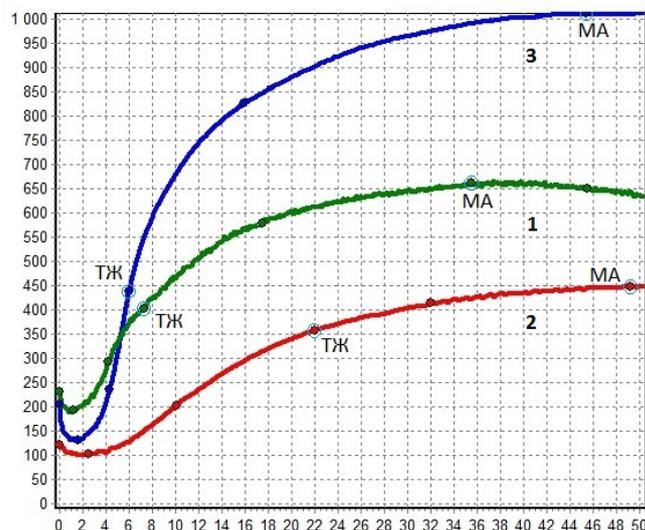


Рис.4. НПТЭГ при нормо- (1), гипо- (2) и гиперкоагуляционном (3) состоянии

Таким образом, применение данной технологии создает реальные предпосылки не только для оценки временного среза ГП, но и для мониторинга эффективности противотромботической терапии [6]. Для демонстрации этого было проведено исследование с использованием антиагрегантов (ингибитор ЦОГ-1 тромбоцитов – кардиомагнил и блокатор АДФ-рецепторов – клопидогрел) и антикоагулянтов (представители семейства гепаринов – гепаринат натрия – нефракционированный гепарин и эноксапарин - низкомолекулярный гепарин). Исследование проведено с участием здоровых добровольцев в соответствии с требованиями Хельсинской декларации.

На рис. 5 представлены: исходная НПТЭГ и НПТЭГ, зарегистрированная через 12 часов после приема 150 мг кардиомагнила. Однократный прием антиагреганта вызывает выраженные изменения в

параметрах начального этапа кривой НПТЭГ, характеризующиеся повышением ССК (для наглядности см. масштабированную в программе «ИКС ГЕМО-3» начальную часть НПТЭГ): увеличение t_1 с 0,85 до 1,9 мин. и снижение ИКК с 29 до 13 о.е.), что доказывает специфический эффект используемого лекарственного средства. При этом регистрируется тренд ГП к структурной и хронометрической гипокоагуляции (прирост ВСК с 7,5 мин. до 8,4 мин.; снижение A_3 , A_4 и МА с 476 о.е. до 445, с 640 о.е. до 602 о.е. и с 640 о.е. до 576 о.е. соответственно).

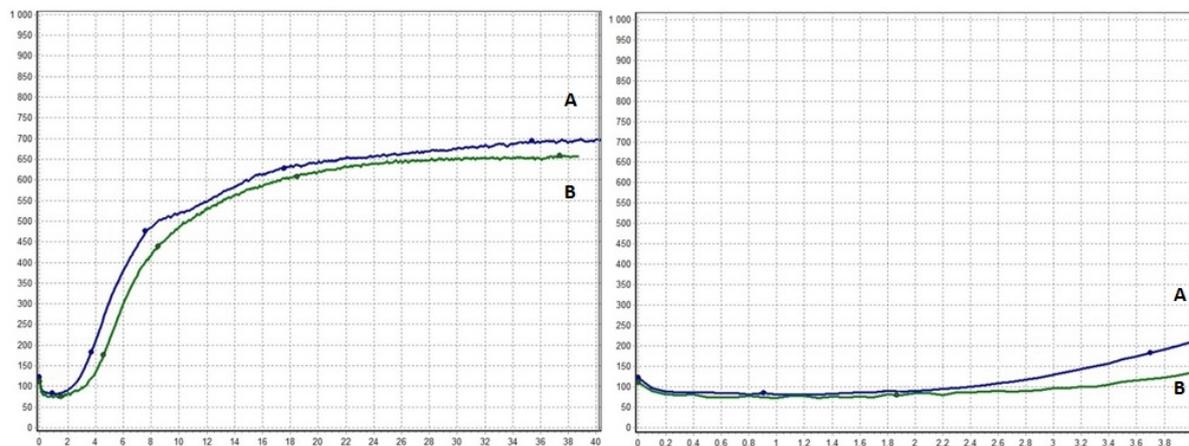


Рис.5. Слева: НПТЭГ здорового добровольца до (А) и через 12 часов (В) после приема 150 мг кардиомагнила; Справа: масштабированные НПТЭГ здорового добровольца до (А) и через 12 (В) часов после приема 150 мг кардиомагнила

Для подтверждения возможности технологии в оценке антиагрегантного эффекта ингибитора ЦОГ-1 в меньшей дозе (75 мг кардиомагнила) на рис. 6 приведены данные, полученные у 10 здоровых добровольцев, где наглядно продемонстрирован тренд значимого прироста t_1 при приеме этого лекарственного средства.

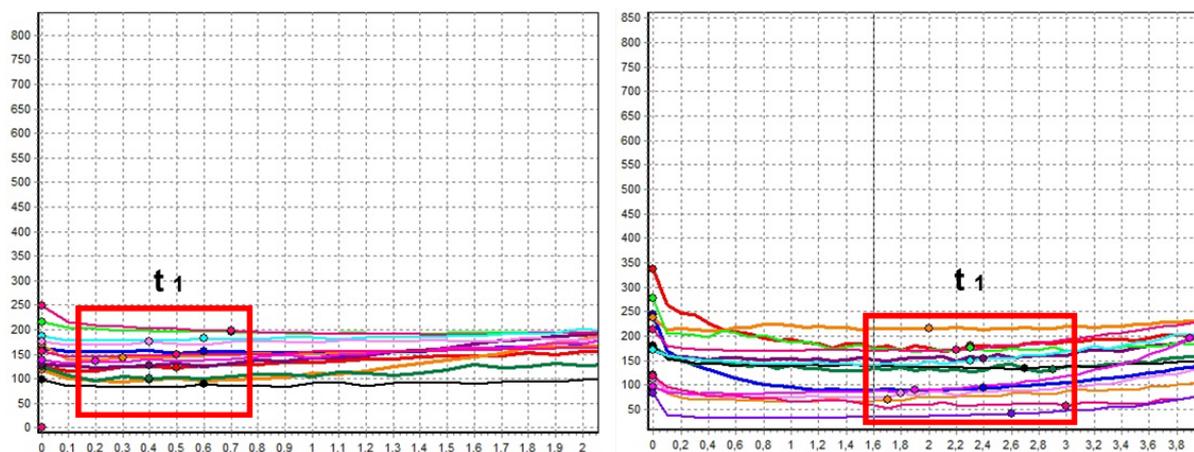


Рис.6. Масштабированные в программе «ИКС ГЕМО-3» начальные участки НПТЭГ 10 здоровых добровольцев до- (слева) и через 12 часов (справа) после приема 75 мг кардиомагнила

На рис. 7 представлены исходная НПТЭГ и НПТЭГ, полученная через 2,5 часа после приема 150 мг клопидогрела. Ответом на разовый прием антиагреганта, как и при использовании кардиомагнила в двух дозах, также явились выраженные изменения в характеристиках начального этапа НПТЭГ. Однако, как видно на представленных графиках, прием клопидогрела сопровождается изменениями ГП на всех этапах фибринолиза. В отношении регистрации специфического эффекта лекарственного средства 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.

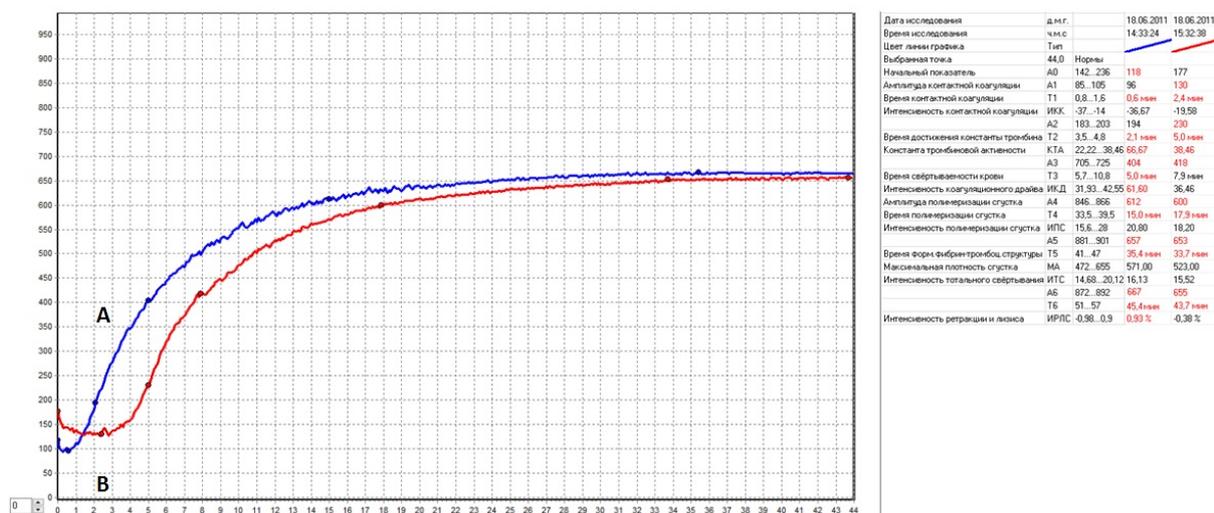


Рис. 7. НПТЭГ условно-здорового добровольца до (А) и через 2 часа после (В) приема 150 мг клопидогрела

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.) приводящей к сдвигу ТЖ «вправо» (увеличение t_3 с 5 до 8 минут). Снижается активность процесса латеральной сборки фибрина (снижение ИПС с 21 до 18 о.е.), замедляя стабилизацию ПСФ.

В подтверждение возможности метода для оценки антиагрегантного эффекта блокатора АДФ-рецепторов на рис. 8 приведены результаты обследования 10 здоровых добровольцев (исходно и через 2 часа после приема 150 мг клопидогрела), где, в ответ на терапию, продемонстрирован тренд значимого прироста t_1 .

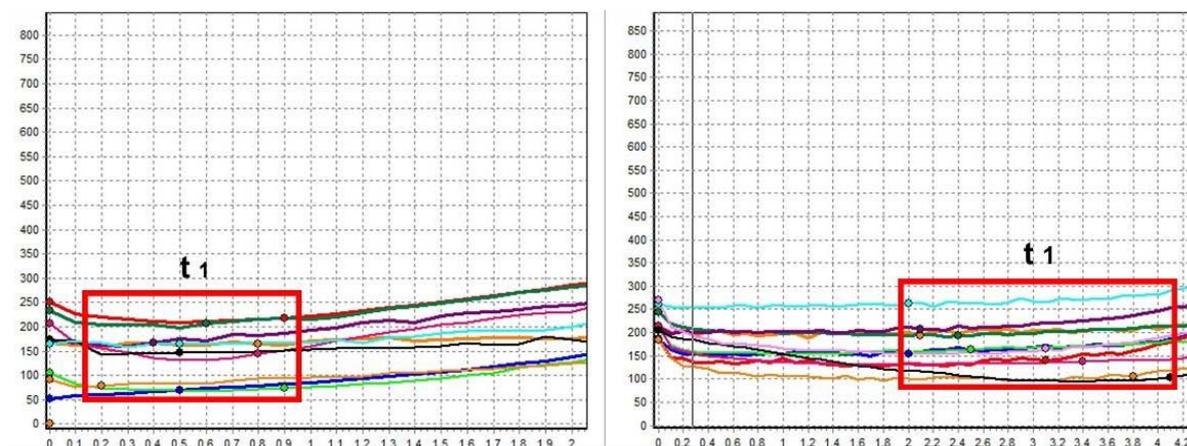


Рис. 8. Масштабированные программой «ИКС ГЕМО-3» участки НПТЭГ, записанные у 10 здоровых добровольцев до (слева) и через 2 часа (справа) после приема 150 мг клопидогрела

Представленные результаты демонстрируют возможность использования изменения характеристик начального этапа НПТЭГ (t_1 и ИКК) в оперативной оценке фармакодинамики таких антиагрегантов, как кардиомагнил и клопидогрел.

Выявленная и оцениваемая методом НПТЭГ структурная и хронометрическая гипокоагуляция в ответ на прием антиагрегантов вполне ожидаема и может быть отнесена в ранг плейотропных эффектов препаратов данной группы, поскольку их специфическое действие несомненно сказывается на интенсивности наработки должного пула тромбина – ключевого энзима процесса свертывания.

Следующий раздел посвящен демонстрации возможности НПТЭГ в мониторинге фармакодинамики антикоагулянтов. На рис. 9 приведен пример изменения характеристик ГП здорового добровольца после внутривенного введения гепарината натрия в дозировке 5000 ED. Максимальный антикоагулянтный эффект препарата регистрируется на 10-й минуте (снижение КТА с 54,9 о.е. до 10,3 о.е.). При этом

имеет место повышение ССК (прирост t_1 с 1,25 мин до 1,8 мин). ТЖ не регистрируется в течение всего периода исследования (18 мин.). Антикоагулянтный эффект, несколько снижаясь, сохраняется до 180 минуты. На 240 минуте уже регистрируется хронометрическая 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 в 21,2 о.е.). На этом фоне имеет место компенсаторное усиление противосвертывающей активности крови (КСПА 3,7 о.е., при исходной – 3,0 о.е.).

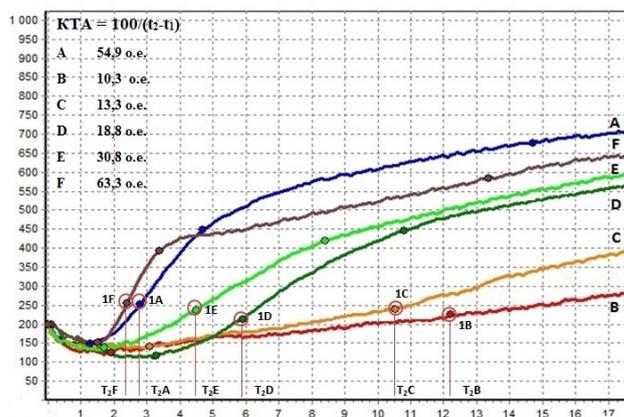


Рис. 9. НПТЭГ, полученные у здорового добровольца: А – исходная, В – через 10 мин, С – через 30 мин, D – через 120 мин, E – через 180 мин и F – через 240 мин после введения 5000 ED гепарината натрия. $T_2(A-F)$ – время достижения амплитуды НПТЭГ в 100 о.е.

Идентичное исследование, выполненное с участием 10 условно здоровых добровольцев (рис. 10) демонстрирует сравнимую реакцию ГП на максимуме действия лекарственного средства. При этом оценка интенсивности протеолитического этапа фибриногенеза проводится путем сравнения t_1 , t_2 и КТА – универсального критерия данного этапа гемокоагуляции.

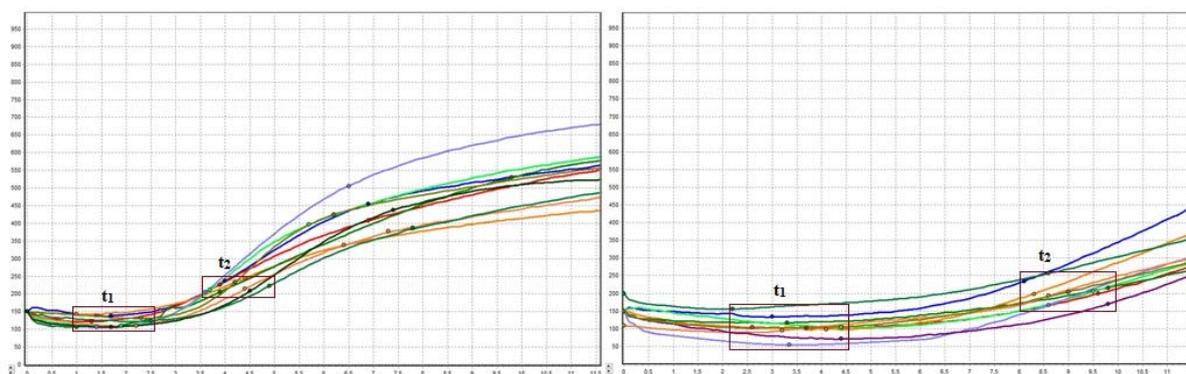


Рис.10. Масштабированные программой «ИКС ГЕМО-3» участки НПТЭГ (0-11,5 мин), записанные у 10 здоровых добровольцев до (слева) и через 10 минут (справа) после введения 5000 ED гепарината натрия

В ответ на введение 0,4 мл (40 мг) клексана (рис.11), изменение ГП характеризуется развитием структурной (снижение МА) и хронометрической (увеличение t_3) гипокоагуляции. Максимальный антикоагулянтный эффект наблюдается в промежутке между 3-м и 6-м часами после введения препарата (снижение КТА с 66,6 о.е. 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 о.е. до 16,14 о.е. на 3-м часу и 17,41 на 6-м часу соответственно), следствием которого является увеличение ВСК (увеличение ТЖ с 6 мин до 17 мин на 6-м часу исследования). Антикоагулянтное действие препарата прогрессивно снижается и к 24 часу наблюдения ГП практически не отличается от исходного. Необходимо отметить, что выраженные проявления гипокоагуляционного действия клексана в диапазоне 3-6 часов присутствуют в 100% случаев, а вот с 6 до 24 часов этот эффект препарата регистрируется не всегда. Крайне важным является оценка ГП на протеолитическом этапе фибриноге-

неза (инициация, амплификация/пропагация), т.к. в подавляющем большинстве наблюдений ТЖ, регистрируемая с 12 часа 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.

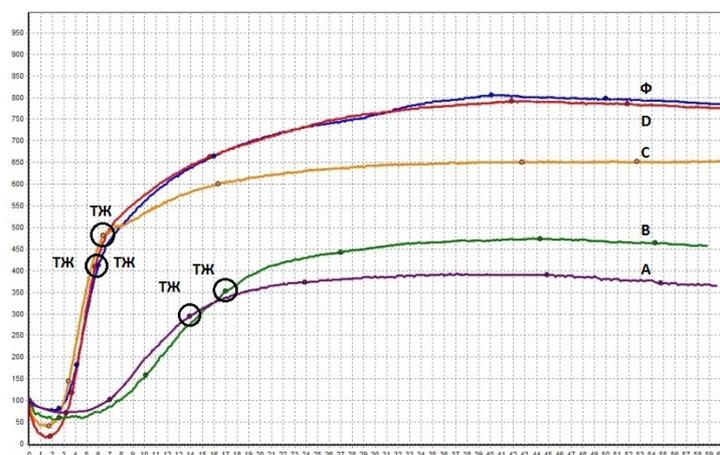


Рис.11. Динамика ГП условно-здорового добровольца после п/к введения 0,4 мл клексана (эноксапарин).
Ф – фондовая НПТЭГ до введения препарата; А – НПТЭГ через 3 часа; В – через 6 часов;
С – через 12 часов; D – через 24 часа после введения препарата.

Заключение. Актуальность поиска единого алгоритма оценки и мониторинга системы регуляции агрегатного состояния крови продиктована высокой распространенностью патологических состояний, чреватых развитием тромбо-геморрагических осложнений, профилактика и лечение которых предполагает назначение лекарственных средств. В этом аспекте не менее значима проблема мониторинга эффективности противотромботической терапии, подбора доз и дискретности назначения.

Приведенные примеры практического использования стандартизированной, валидированной технологии мониторинга ГП с возможностью оценки изменений/нарушений всех этапов фибриногенеза (инициации/амплификации, пропагации, латеральной сборки и т.д.) позволяют отнести НПТЭГ к методу выбора определения функциональной состоятельности системы РАСК и контроля эффективности противотромботической терапии.

Литература

1. Тютрин И.И., Удут В.В., Шписман М.Н. А. с. 1110444 СССР, МКИЗ А61 В10/00; G01 N 33/48. Способ оценки тромбоопасности (СССР). № 3554054/28–13; заявл. 23.12.82; опубл. 30.08.84, Бюл. № 32. С. 248–249.
2. Дементьева И. И., Морозов Ю. А., Чарная М. А., Гончарова А. В. Технологии point of care в клинике неотложных состояний // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. №7. С. 5–10.
3. Ластовецкий А.Г., Леонов Н.В. Математическое моделирование при разработке стратегий профилактики болезней системы // Российская академия медицинских наук Бюллетень Национального Научно-исследовательского института общественного здоровья. Научно-практический журнал. 2006. В. 4. С. 115–118.
4. Низкочастотная пьезотробоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств: Методическое руководство. Томск, 2013.
5. Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови / Под ред. О.К. Гаврилова. М.: Медицина, 1981. 288 с.;
6. 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. №04. С. 55–60.
7. Тютрин И. И., Клименкова В. Ф., Удут В. В. Новая технология оценки фармакодинамики антиагрегантов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77, № 2. С. 21–25;
8. Rheometry and associated techniques for blood coagulation studies / Evans P.A. [et al.]/ Medical Engineering and Physics. 2008. V. 30, № 6. P. 671–679.
9. Price C.P. Point of care testing // BMJ. 2001. № 322. P. 1285.
10. Solovyev M.A., Tutrin I.I., Udut V.V., Borodulina E.V., Turenko A.V. Global Tests Evaluating the Functional Condition of Hemostasis // Clin Exp Pharmacol. 2015. №5. P. 178. Doi:10.4172/2161-1459.1000178.

11. Global Tests in Evaluation of the Function of Pro and Anticoagulant Systems: Present and Future / Udut V.V. [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015. №159. P. 205–208.

References

1. Tyutrin II, Udut VV, Shpisman MN. A. s. 1110444 SSSR, MKIZ A61 B10/00; G01 N 33/48. Sposob otsenki tromboopasnosti [Method traumatic assessment] (SSSR). № 3554054/28–13; zayavl. 23.12.82; opubl. 30.08.84, Byul. № 32. S. 248–249. Russian.
2. Dement'eva II, Morozov YA, Charnaya MA, Goncharova AV. Tekhnologii point of care v klinike neotlozhnykh sostoyaniy [point of care technologies at the clinic emergency conditions]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2013;7:5-10. Russian.
3. Lastovetskiy AG, Leonov NV. Matematicheskoe modelirovanie pri razrabotke strategiy profilaktiki bolezney sistemy [Mathematical modeling in the development of the system of prevention of disease strategies]. Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk Byulleten' Natsional'nogo Nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya. Nauchno-prakticheskiy zhurnal. 2006;4:115-8. Russian.
4. Nizkochastotnaya p'ezotroboelastografiya v diagnostike gemostaziologicheskikh rasstroystv: Metodicheskoe rukovodstvo [Low-frequency pezoelastography in the diagnosis of hemostatic disorders]. Tomsk; 2013. Russian.
5. Problemy i gipotezy v uchenii o svertyvanii krovi [Problems and hypotheses in the study of blood coagulation]. Pod red. Gavrilova OK. Moscow: Meditsina; 1981. Russian.
6. Solov'ev MA, Tyutrin II, Udut VV, Klimenkova VF. Opyt diagnostiki i monitoringa kriticheskikh narusheniy gemostaza [Experience in the diagnosis and monitoring of critical disorders of hemostasis]. Medikobiologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh. 2013;4:55-60. Russian.
7. Tyutrin II, Klimenkova VF, Udut VV. Novaya tekhnologiya otsenki farmakodinamiki antiagregantov [New technology assessment pharmacodynamics of antiplatelet agents]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2014;77(2):21-5; Russian.
8. Evans PA, et al. Rheometry and associated techniques for blood coagulation studies. Medical Engineering and Physics. 2008;30(6):671-9.
9. Price CP. Point of care testing. BMJ. 2001;322:1285.
10. Solovyev MA, Tyutrin II, Udut VV, Borodulina EV, Turenko AV. Global Tests Evaluating the Functional Condition of Hemostasis. Clin Exp Pharmacol. 2015;5:178. DOI:10.4172/2161-1459.1000178.
11. Udut VV, et al. Global Tests in Evaluation of the Function of Pro and Anticoagulant Systems: Present and Future. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015;159:205-8.

Библиографическая ссылка:

Удут В.В., Тютрин И.И., Котловская Л.Ю., Соловьев М.А., Жуков Е.Л., Ластовецкий А.Г., Бородулина Е.В., Котловский М.Ю. Технология низкочастотной пьезотромбоэластографии в оценке гемостатического потенциала // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-6.pdf> (дата обращения: 21.10.2016). DOI: 10.12737/22220.