

УДК 616-005.6-072 : 616.71-089.844-089.2

РОТАЦИОННАЯ ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИЯ (ROTEM)

Т.Н. Гриневич; А.В. Наумов, к.м.н.; С.В. Лелевич, к.м.н.

Курс клинической биохимии

Группа аналитической биохимии ЦНИЛ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В обзоре приводится информация о методе ротационной тромбоэластометрии (ROTEM), его роли в оценке системы гемостаза. Обсуждаются преимущества данного метода перед классическими методами и области применения в практической медицине.

Ключевые слова: гемостаз, тромбоэластометрия, коагуляция, фибринолиз.

In the review the information related the method of rotary thromboelastometry (ROTEM) and its role in the examination of hemostasis is summarized. Advantages of the method and its areas of application in clinical medicine are discussed.

Key words: hemostasis, thrombelastometry, coagulation, fibrinolysis.

В современной гемостазиологии существует достаточно большое количество функциональных, морфологических, иммунологических и генетических методик и их модификаций. Однако возникает вопрос о необходимом и достаточном наборе лабораторных тестов, позволяющих адекватно оценить состояние системы гемостаза с целью диагностики наиболее распространенных видов патологии, первичного обследования пациентов и формирования групп риска. Причем эти исследования должны быть надежными и одновременно доступными.

Определение показателей, характеризующих гемостаз, имеет большое значение в диагностике различных заболеваний: сердечно-сосудистых, акушерских, генетической патологии, системных заболеваний, патологий системы крови и др. Кроме этого, данным тестам отводится важное место в профилактике осложнений в процессе и после оперативных вмешательств, что обуславливает широкое применение данных исследований в практической медицине.

В современных условиях, назначая лабораторные исследования для оценки системы гемостаза, врач планирует решить следующие задачи:

- **Прогностическую** (оценка вероятности тромбоза или кровотечения)
- **Диагностическую** (выяснение причины развившегося тромбоза или начавшегося кровотечения)
- **Терапевтическую** (контроль антитромботической терапии)

Для решения этих задач в настоящее время чаще всего используют лабораторные тесты, которые традиционно объединены термином «коагулограмма». Основой коагулограммы являются клотинговые (от англ. *clot* – сгусток) исследования, принцип которых состоит в фиксировании времени образования сгустка после добавления к цитратной безтромбоцитарной плазме ионов кальция и активаторов коагуляции.

К наиболее распространенным клотинговым тестам относится **протромбиновое время (ПТВ)** со своими производными – **протромбиновым индексом (ПТИ)** и **международным нормализованным отношением (МНО)**, а также **активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)**. Принципиальным недостатком лабораторных исследований этой группы методов является тот факт, что они оценивают только начальный этап образования сгустка и останавливаются при появлении первых нитей фибрина, что соответствует наработке количества тромбина, составляющего менее 1% от его общего содержания. Кроме того, клотинговые тесты не дают информации о динамике образования и качестве фибринового сгустка, а также не оценивают функ-

циональную активность тромбоцитов и состояние фибринолитической системы. Существенными недостатками стандартных гемостазиологических методов также является высокая чувствительность к дефектам преаналитического этапа и условиям аналитического процесса, а также низкая стандартизация реагентов.

История метода тромбоэластографии

Тромбоэластография (ТЕГ) впервые была описана немецким профессором Хартнером в 1948 г. В клиническую практику метод был введен исследователем Кангом в США спустя 25 лет во время операции по трансплантации печени [8]. Ротационная тромбоэластография (ROTEG) является усовершенствованной и переработанной формой классической тромбоэластографии и была основана Калатизом и Фритцше в 1996 г. [2]. Ранее метод назывался ротационной тромбоэластографией (ROTEG), а в 2003 г. был переименован в ротационную тромбоэластометрию (ROTEM).

Данный метод основан на графической регистрации изменений вязкости и упруго-эластических свойств крови в процессе образования фибринового сгустка. Тромбоэластограмма, в отличие от классических клотинговых исследований, отображает кинетику всех стадий формирования тромба, а также фибринолиз [5].

В 1996 г. термин «тромбоэластография» был зарегистрирован в качестве торговой марки компанией **Haemoscope Corporation**, и с этого времени применяется для описания анализа, выполненного на приборах Haemoscope. Альтернативные приборы, производимые фирмой **Pentapharm GmbH**, называются тромбоэластометрами, а сам процесс измерения – **ротационная тромбоэластометрия**.

Параметры, определяемые в ходе тромбоэластографии (ТЕГ) и тромбоэластометрии (ROTEM)

В случае проведения классической тромбоэластографии (ТЕГ) результаты выражаются графически в виде кривой реакции (рис. 1), а также с использованием ряда числовых параметров формирования сгустка (табл. 1).



Рисунок 1 – Кривая реакции при выполнении тромбоэластографии ТЕГ

Таблица 1 – Параметры тромбоэластографии (ТЕГ)

R (reaction time)	Время с момента помещения образца в анализатор до момента образования первых нитей фибрина
K (clot formation time)	Время с момента начала образования сгустка до достижения фиксированного уровня прочности сгустка
α (speed of clot formation)	Угол, построенный по касательной к тромбоэластограмме из точки начала образования сгустка. Отображает скорость роста фибриновой сети и её структурообразование (увеличение прочности сгустка)
MA (maximum clot amplitude)	Максимальная амплитуда. Характеризует максимум динамических свойств соединения фибрина и тромбоцитов посредством GPIIb/IIIa и отображает максимальную прочность сгустка
LY30 (% clot lysis at 30 min)	Изменение площади под кривой тромбоэластограммы в течение следующих за достижением MA 30 мин по отношению к площади под кривой тромбоэластограммы без признаков лизиса

Различные фазы кривой реакции отображают разные физиологические процессы, отражающие взаимодействие тромбоцитов, коагуляционных агентов и ингибиторов, а также фибриногена и системы фибринолиза.

Как и в случае с классической тромбоэластографией, с помощью ROTEM можно получить кривую реакции, так называемую тромбоэластограмму (рис. 2) и различные числовые показатели, характеризующие различные этапы процесса формирования сгустка (табл. 2).

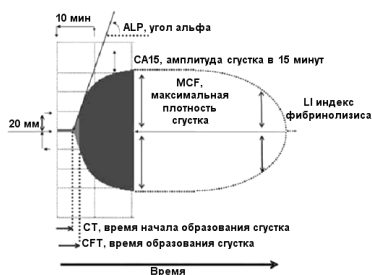


Рисунок 2 – Тромбоэластограмма при выполнении ROTEM

Таблица 2 – Основные параметры ротационной тромбоэластометрии ROTEM

CT (Coagulation Time)	Время начала образования сгустка
CFT (Clot Formation Time)	Время образования сгустка
ALP (Alpha-angle)	Угол α
MCF (Maximum Clot Firmness)	Максимальная плотность сгустка
(CA5, CA10...) (Amplitude Time)	Амплитуда в разное время
(LI30, LI45, LI60) (Lysis Time)	Индекс фибринолиза
ML (Maximal lysis)	Максимальный лизис

Кроме главных параметров, используемых при обычном применении ROTEM, также можно получить дополнительные параметры, которые чаще используются в научных исследованиях. Тем самым при проведении ротационной тромбоэластометрии существует возможность более детальной и качественной оценки процесса образования сгустка, чем в случае классической тромбоэластографии ТЕГ.

Ниже приводится краткая характеристика параметров ROTEM:

Время начала образования сгустка (CT) описывает время от начала анализа до распознаваемого начала формирования сгустка посредством добавления активатора (реагенты и кальций). Время начала образования сгустка является важным параметром активизации показателей свертывания, а также их баланса с соответствующими ингибиторами.

Время образования сгустка (CFT) отображает следующую фазу свертывания (кинетику образования стойкого сгустка из тромбоцитов и фибрина). Время образо-

вания сгустка зависит в основном от количества тромбоцитов и, особенно, от участия их в формировании сгустка. Кроме этого, на время образования сгустка влияет уровень фибриногена и склонность его к полимеризации.

Угол альфа (ALP) представляет собой касательную к кривой тромбообразования в точке, соответствующей двухмиллиметровой плотности сгустка. Эта величина характеризует кинетику образования сгустка и выражается в градусах.

Максимальная плотность сгустка (MCF) представляет собой максимальную величину амплитуды формирования сгустка, достигнутую к моменту, когда активируется процесс фибринолиза. Максимальная плотность сгустка является одним из наиболее важных параметров в тромбоэластометрии.

Амплитуда тромбоэластограммы в разное время (CA5, CA10...) представляет плотность сгустка в различное время исследования (5, 10... минут).

Индекс фибринолиза (LI30, LI45, LI60) характеризует степень лизиса сгустка в разное время исследования (30, 45, 60 минут).

Максимальный лизис (ML) представляет максимальный фибринолиз, обнаруженный в течение анализа и определяется как нахождение самой низкой амплитуды после достижения MCF.

Преимущества ROTEM-технологии

Классическая тромбоэластография с использованием образцов цельной крови является чувствительным, но трудоёмким способом исследования. Высокая восприимчивость метода к вибрациям и механическим ударам, сложность постановки, а также один (или два) канала измерения ограничивают применение данной методики на практике.

Использование метода ROTEM позволяет количественно и качественно определить специфические дефекты системы свертываемости крови, что, в свою очередь, может служить базовой информацией для планирования соответствующих терапевтических мероприятий [3]. Это осуществляется путем ускорения времени исследования при ротационной тромбоэластометрии благодаря использованию специальных модификаторов и активаторов.

ROTEM позволяет не только оценить состояние гемостаза пациента, но и определить патогенез нарушения свертываемости крови. При создании анализатора для проведения данного метода была использована новая ротационная технология: ROTEM использует инновационный, надежный и более устойчивый 4-канальный метод опто-механического обнаружения, в отличие от механического, используемого при классической тромбоэластографии. Устойчивость к внешнему воздействию данного метода была подтверждена рядом клинических испытаний [14].

По сравнению с традиционной тромбоэластографией, эксплуатация прибора ROTEM значительно упрощена и стандартизирована введением электронной пипетки, управляемой компьютером. Данное нововведение значительно уменьшило требования к квалификации пользователя. Анализатор производит автоматический расчет всех параметров результата по полученному графику, имеется возможность также вводить новые параметры и автоматически архивировать результаты и графики в памяти компьютера.

Области применения ROTEM

Ротационная тромбоэластометрия полезна в случаях, когда необходимо быстро получить полноценную информацию относительно функционального состояния

гемостаза пациента. Это особенно актуально в терапии, кардиологии, перед оперативными вмешательствами, для ведения больных во время операций и в постоперационный период. Быстрая оценка состояния гемостаза является важной при хирургических вмешательствах на сердце и крупных сосудах, при проведении трансплантаций и экстракорпорального очищения крови. Одним из первых клинических применений тромбозластографии был гемостатический мониторинг во время операции по трансплантации печени [8].

Многие оперативные вмешательства, особенно в «большой» хирургии, часто сопровождаются массивной кровопотерей [9]. Непосредственно потеря крови во время операции, а также заместительная терапия кристаллоидными и синтетическими коллоидными растворами приводит к прогрессирующему нарушению системы гемостаза. Экспресс-оценка состояния свертывающей системы крови, осуществляемая с помощью ROTEM, позволяет анестезиологу и трансфузиологу выбрать правильную тактику инфузионно-трансфузионной терапии и обосновать введение свежзамороженной плазмы, криопреципитата или тромбоцитного концентрата, или, наоборот, доказать необоснованность переливания того или иного компонента крови [1].

Прогноз вероятности послеоперационной кровопотери является весьма сложной задачей в современной медицине. Все известные на сегодняшний день методы имеют те или иные ограничения и недостатки. В ряде современных публикаций было продемонстрировано, что использование ROTEM в этом отношении имеет довольно надежные результаты прогнозирования [4].

ROTEM-технология успешно используется в настоящее время как метод фибринолитического мониторинга. Положительным качеством данной методики при этом является не только оценка самого процесса фибринолиза, но и исследование эффективности антифибринолитической терапии [7, 13]. С использованием ROTEM-технологии проводятся клинические испытания новых антифибринолитических препаратов [1].

Современные технологические достижения позволяют применять приборы ROTEM для анализа состояния системы гемостаза «у постели больного». В частности, проводить мониторинг антикоагулянтной терапии, осуществлять быструю оценку адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов и др. Тромбозластометрия успешно используется для мониторинга лечения нефракционированным гепарином и гепариноидами [10]. Имеются данные об использовании ROTEM-технологии в качестве гемостатического мониторинга при применении других противосвертывающих средств (типа гирудина) [12].

Терапевтические мероприятия у онкологических больных часто осложняются присоединением ДВС-синдрома вследствие цитолиза опухоли, а также нарушения функционального состояния печени. Генез геморрагического синдрома в такой ситуации требует проведения быстрой дифференциальной диагностики для определения основной причины кровотечения и начала патогенетически обоснованной терапии. Наиболее эффективным методом при этом выступает ROTEM-технология.

Кровотечение в родах, терапия которого невозможна без контроля свертываемости крови, является частой причиной смертности рожениц и серьезных осложнений родов во всем мире. Применение тромбозластометра позволяет предупредить и избежать возникновения столь грозного осложнения. Рост числа тяжелых гестозов, приводящих к нарушениям свертывающей системы крови, делает своевременное коагулологическое обследование беременной женщины обязательным [11].

В терапии больных с гемофилиями типа А и В также

необходим тщательный контроль гемостаза для определения тактики заместительной терапии VIII и IX факторами свертывания. ROTEM-технология с успехом используется для контроля применения комплексных концентратов протромбина и рекомбинантного активированного VII фактора в лечении пациентов с гемофилией типа А и других нарушений коагуляции [6, 15].

Заключение

Учитывая широкую распространенность нарушений системы гемостаза при заболеваниях различных органов и систем, полноценная и оперативная диагностика этих изменений имеет очень важное значение. В настоящее время наиболее адекватным методом оценки гемостаза являются ротационная тромбозластометрия, которая выступает альтернативой классической коагулограмме. Использование данного метода позволяет получать полноценную диагностическую информацию о свертывающей системе крови пациента в кратчайшие сроки и в достаточном полном объеме. Полученные при этом данные о времени образования сгустка, скорости его роста, величине, упругости и растворении в процессе фибринолиза оценивают все этапы гемостаза и создают условия к проведению своевременной патогенетически обоснованной терапии.

Литература

1. Screening for fibrinolysis inhibitory effect of synthetic thrombin inhibitors / E. Barabas [et al.] // *J. Blood Coagulation and Fibrinolysis*. – 1993. – Vol. 4. – P. 243–248.
2. Thrombelastographic coagulation monitoring during cardiovascular surgery with the ROTEG coagulation analyzer / A. Calatzis [et al.] // *J. Hanley & Belfus*. – 2000. – P. 215–226.
3. RoTEG Coagulation Analyzer – Ein neues System zur intraoperativen Bedside-Gerinnungsdiagnostik / A. Calatzis [et al.] // *Der Anaesthetist*. – 1995. – Vol. 44, N 2. – P. 491.
4. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery / U. Cammerer [et al.] // *J. Anesthesia and Analgesia*. – 2003. – Vol. 96, N 1. – P. 51–57.
5. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren / H. Hartert [et al.] // *J. Klin. Wochenschrift*. – 1948. – Vol. 26. – P. 577–583.
6. Unresponsiveness to factor VIII inhibitor bypassing agents during haemostatic treatment for life-threatening massive bleeding in a patient with haemophilia A and a high responding inhibitor / T. Hayashi [et al.] // *J. Haemophilia*. – 2004. – Vol. 10. – P. 397–400.
7. The use of high-dose aprotinin in liver transplantation: the influence on fibrinolysis and blood loss / H. Grosse [et al.] // *J. Thrombosis Research*. – 1991. – Vol. 63. – P. 287–297.
8. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation / Y. Kang [et al.] // *J. Anesthesia and Analgesia*. – 1985. – Vol. 64. – P. 888–896.
9. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery / K. Karkouti [et al.] // *J. Transfusion*. – 2004. – Vol. 44. – P. 1453–1462.
10. Thromboelastography as a perioperative measure of anticoagulation resulting from low molecular weight heparin: a comparison with anti-Xa concentrations / S. Klein [et al.] // *J. Anesthesia and Analgesia*. – 2000. – Vol. 91. – P. 1091–1095.
11. Thrombelastography changes in preeclampsia and eclampsia C. Orlikowski [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 1996. – Vol. 77. – P. 157–161.
12. Monitoring of hirudin therapy with the thrombelastograph E. Pivalizza [et al.] // *Journal of Clinical Anesthesia*. – 2002. – Vol. 14. – P. 456–458.
13. Intravascular thrombosis and thromboembolism during liver transplantation: antifibrinolytic therapy indicated? / M. Ramsay [et al.] // *J. Liver Transplantation*. – 2004. – Vol. 10. – P. 310–314.
14. Changes of biochemical markers and functional tests for clot formation during long-haul flights / W. Schobersberger [et al.] // *J. Thrombosis Research*. – 2002. – Vol. 108, N 1. – P. 19–24.
15. Thrombelastogram as a hemostatic monitor during recombinant factor VIIa treatment in hemophilia A patients with inhibitor to factor VIII / A. Yoshioka [et al.] // *J. Haemostasis*. – 1996. – Vol. 26. – P. 139–142.

Поступила 19.06.09