

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

На правах рукописи



Слизевич Дмитрий Сергеевич

**Аппаратно-программный комплекс для прикроватной оценки
функционального состояния системы гемостаза**

Специальность: 2.2.12 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Научный руководитель:
доктор технических наук
Губарев Федор Александрович

Томск – 2023

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Система гемостаза.....	10
1.1 Теории свертывания крови	12
1.1.1 Классическая модель гемостаза.....	13
1.1.2 Каскадная теория гемостаза	13
1.1.3 Клеточная теория гемостаза.....	14
1.2 Инструментальные методы изучения системы гемостаза	16
1.3 Глобальные тесты.....	20
1.3.1 TEG5000, Rotem Delta.....	21
1.3.2 TEG 6s.....	23
1.3.3 Sonoclot	24
1.3.4 Тест генерации тромбина	25
1.3.5 Тромбодинамика	27
1.3.6 АРП-01М «Меднорд»	28
1.4 Вискозиметрия.....	30
1.5 Выводы по главе 1	31
Глава 2. Материалы и методы.....	34
2.1 Метод низкочастотной пьезотромбоэластографии	34
2.2 Верификация результатов	35
2.3 Статистические методы.....	36
2.4 Методы разработки программного обеспечения.....	36
2.5 Выводы по главе 2	37
Глава 3. Аппаратно-программный комплекс для прикроватной оценки функционального состояния системы гемостаза	39
3.1 Разработка структуры аппаратно-программного комплекса	39
3.2 Разработка пьезоэлектрического датчика	41
3.3 Аппаратная часть	46
3.3.1 Разработка схемотехники аппарата.....	47
3.3.2 Разработка конструкции корпуса (внешний дизайн).....	50
3.3.3 Разработка измерительной кюветы.....	52
3.3.4 Выбор периферийных устройств.....	52

3.4 Отладка аппарата	53
3.5 Программная часть	55
3.5.1 Разработка ПО микроконтроллера	55
3.5.2 Разработка пользовательского ПО	60
3.5.3 Система поддержки принятия решений	65
Выводы по главе 3	68
Глава 4. Клинические испытания	70
4.1 Сравнение с референтным устройством	70
4.1.1 Условно здоровые добровольцы	71
4.1.2 Пациенты с посттромбофлебитическим синдромом (ПТФС)	74
4.1.3 Сравнение до и через 2 часа медикаментозной гипокоагуляции, вызванной введением гепарината натрия	76
4.1.4 Сравнение до и через 4 часа медикаментозной гипокоагуляции, вызванной введением клексана	78
4.1.5 Сравнение до и через 4 часа медикаментозной гипокоагуляции, вызванной введением дабигатрана	80
4.2 Закономерности состояний гемостаза для системы поддержки принятия решений	82
4.3 Сравнение разрабатываемого комплекса с другими «глобальными» приборами исследования системы гемостаза	88
Выводы по главе 4	95
Выводы	97
Заключение	98
Перечень условных обозначений	100
Список литературы	101
Приложение 1. Сборочные чертежи	115
Приложение 2. Внедрение	118
Приложение 3. Клинические примеры	121
Приложение 4. Сравнительный анализ различных методов исследования	129

Введение

Расстройства гемостаза являются одним из самых частых патологических состояний, встречающихся в практической медицине, и характеризуются чрезвычайно высокой потенциальной опасностью. Нарушения гемостаза различаются значительным разнообразием. Они могут проявляться как самостоятельные синдромы, имеющие в ряде случаев наследственный характер, так и вторичные тромбогеморрагические осложнения чрезвычайно большого числа других заболеваний.

В патогенезе практически любого заболевания системы гемостаза принадлежит ключевая роль, что делает персонифицированную оценку функционального состояния сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев актуальной проблемой.

В ГОСТ Р 56377-2015 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбозов и тромбоэмболий» диагностике функционального состояния системы гемостаза отводится одна из ключевых ролей.

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология"» каждое ОАР должно быть оборудовано тромбоэластографом.

Оценку функционального состояния системы гемостаза производят с применением цитратной крови, тем самым усложняя преаналитический этап и делая невозможным экспресс-оценку у «постели больного» [1–3].

Альтернативой классическим клоттинговым иммуноферментным, амидолитическим тестам исследования системы гемостаза являются «глобальные» тесты исследования – тромбоэластография, тест генерации тромбина, тромбодинамика [4–6].

Глобальные тесты исследования гемостаза обладают неоспоримыми преимуществами по сравнению с классическими при сложных сочетанных патологиях [7, 8].

В России на сегодняшний день отсутствует тромбозластограф, способный составить конкуренцию оборудованию иностранного производства. Методы исследования, предложенные в зарубежном оборудовании, между тем не лишены недостатков и до сих пор вызывают дискуссии в научных кругах – в частности, невозможно произвести оценку всех звеньев системы гемостаза с помощью одного теста.

Тромбозластографы, работающие на принципе ротационной вискозиметрии, требуют сложного преаналитического этапа в связи с использованием цитратной крови, как следствие появляется большое количество ошибок.

Существующая методика низкочастотной пьезотромбозластографии и приборы, основанные на ней, имеют ряд критических недостатков – отсутствие автоматизации процессов калибровки, расчёта параметров, постановки диагнозов, низкая специфичность, недолговечность пьезокерамики, низкая повторяемость результатов, малый диапазон настройки датчика [9].

Модернизация метода НПТЭГ и разработка на его основе аппаратно-программного комплекса представляют значительный интерес, поскольку открывают новые возможности в оценке системы гемостаза: оценка всех звеньев системы гемостаза, экспрессность, отсутствие преаналитики, автоматизация рутинных процессов. В связи с этим разработка нового прибора и методики исследования для прикроватной оценки функционального состояния всех звеньев системы гемостаза, основанных на методе низкочастотной пьезотромбозластографии, приобретает крайне актуальное значение.

Тема диссертационной работы соответствует приоритетному направлению развития науки, технологий и техники в Российской Федерации – науки о жизни, и критическим технологиям развития в РФ – технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний, что свидетельствует об актуальности темы [10].

Перечисленные аспекты определяют актуальность и важность поставленных и решаемых в работе задач.

Цель работы: создание нестационарного аппаратно-программного комплекса для экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза с использованием нативной крови.

Для достижения поставленной цели в рамках диссертационной работы необходимо решить следующие **задачи**:

1. Провести анализ существующих методов исследования системы гемостаза, позволяющий сформулировать требования к аппаратно-программному комплексу для прикроватной оценки функционального состояния системы гемостаза с использованием нативной крови.

2. Разработать прецизионный низкочастотный пьезоэлектрический датчик, позволяющий оценивать все этапы фибринообразования, что установлено на основании анализа.

3. Разработать аппаратную часть аппаратно-программного комплекса для оценки текущего состояния системы гемостаза, регистрации и обработки сигналов с датчика, с учетом требований к медицинским приборам и эргономики.

4. Разработать программную часть аппаратно-программного комплекса для обработки, передачи, приема и анализа биомедицинских сигналов и данных.

5. Провести сравнительный анализ функциональных возможностей разработанного аппаратно-программного комплекса с возможностями существующих приборов оценки свертываемости крови.

6. На основании системного анализа полученных результатов — функционального состояния системы гемостаза, разработать систему поддержки принятия решений. Оценить эффективность разработанной системы.

Научная новизна работы заключается в следующем:

1. Установлено, что изменение частоты колебаний иглы-волновода пьезоэлектрического датчика в процессе исследования методом низкочастотной пьезотромбоэластографии обусловлено изменением вязкоэластичных свойств крови, что позволяет зафиксировать время агрегации тромбоцитов, точку желирования и спонтанный лизис сгустка.

2. На основе математической модели датчика разработана оптимальная конструкция иглы-волновода для исследования вязкоэластичных свойств крови в режиме реального времени.

3. Разработан алгоритмы обработки сигналов пьезоэлектрического датчика, их представление в числовом и графическом виде, определения точек с заданными параметрами.

4. Определен набор параметров пьезотромбоэластограммы, позволяющий характеризовать состояние системы гемостаза и выявлять нормальные состояния и их отклонения, что позволило разработать систему поддержки принятия решений, обеспечивающую повышение качества медицинского обслуживания.

5. Установлены зависимости параметров пьезотромбоэластограммы от состояния системы гемостаза пациентов с различными патологиями, в том числе на фоне приема препаратов, что позволило отслеживать эффективность проводимой терапии в динамике.

Практическая значимость работы:

1. Разработано новое медицинское изделие – низкочастотный пьезоэлектрический тромбоэластограф «Меднорд», зарегистрированное в Росздравнадзоре.

2. Получены три патента на изобретение и два свидетельства о регистрации программы для ЭВМ.

3. НПТЭГ «Меднорд» внедрен в медицинскую практику в отделениях реанимации и интенсивной терапии (подтверждается актами о внедрении и совместными публикациями).

4. Автоматизированная электронная схема управления пьезоэлектрическим датчиком позволила уменьшить требования к квалификации персонала, работающего на тромбоэластографе, и исключить «человеческий» фактор – ошибки при настройке прибора.

5. Предложенная система поддержки принятия решений на основе нейросетевых технологий позволяет пользователю, не имеющему профильного

образования, получить информацию о функциональном состоянии системы гемостаза.

6. Разработанное программное обеспечение позволяет автоматически рассчитывать параметры свертываемости нативной крови и вести базу данных пациентов, что дает возможность исследовать динамику заболеваний системы гемостаза и противотромботической терапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Аппаратно-программный комплекс (медицинское изделие) на основе метода низкочастотной пьезотромбоэластографии, позволяет производить нестационарную экспресс-оценку всех этапов фибринообразования в образце нативной крови в режиме реального времени.

2. Пьезоэлектрический датчик на основе иглы-резонатора изогнутой формы, помещаемый в кювету с нативной венозной кровью, позволяет регистрировать изменение вязкостных свойств крови на всех этапах фибринообразования.

3. Установленные характеристические параметры пьезотромбоэластограммы (временные, амплитудные и интегративные) позволяют проводить экспресс-оценку состояния системы гемостаза, давать рекомендации относительно отклонения от нормы и контролировать эффективность проводимой терапии.

Личный вклад диссертанта. Автор лично участвовал в разработке аппаратной части НПТЭГ «Меднорд» и программного обеспечения. Автор участвовал в экспериментах по исследованию свертываемости крови, проводимых на базе ООО «Меднорд-Т», НИИ ФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко», осуществлял обработку экспериментальных данных, проводил анализ пьезотромбоэластограмм. Также автор разрабатывал документы для регистрации медицинского изделия в Росздравнадзоре (технические условия, файл менеджмента риска, протоколы испытаний, фотоальбом), осуществлял подготовку к печати тезисов, статей и патентов. Постановка задач исследований осуществлялась совместно с научным руководителем диссертации и научным руководителем ООО «Меднорд-Техника» И.И. Тютриным.

Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждаются высокой повторяемостью результатов, высокой степенью корреляции с результатами, полученными с применением стандартных методов исследования, обоснованностью наблюдаемых зависимостей с точки зрения теории гемостаза, а также применением современных средств измерения, разработки и отладки.

Апробация работы. Результаты работы представлены на следующих конференциях, симпозиумах и выставках: Научная сессии ТУСУР, г. Томск, 2020 г.; International Siberian Conference on Control and Communications (SIBCON), г. Томск, 2022 г.; Выставка научных достижений молодых ученых «РОСТ.ур – 2021», г. Томск, 2021 г.; Балтийские встречи, г. Калининград, 2022 г.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, списка литературы из 132 наименований, 4 приложений; изложена на 134 страницах, содержит 34 рисунка и 11 таблиц.

Публикации

Основное содержание диссертации изложено в 15 публикациях: 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и SCOPUS и входящих в перечень ВАК, 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК, 1 статья в прочих рецензируемых научных изданиях, 3 публикации в материалах докладов международных и всероссийских конференций, 2 патента РФ, 1 евразийский патент, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ, 1 свидетельство о регистрации БД.

Глава 1. Система гемостаза

Система гемостаза – система организма, особенностью которой являются, с одной стороны, предупреждение и остановка кровотечения путем поддержания структурной целостности сосудистой стенки и быстрого локального тромбообразования сосудов при повреждениях, а с другой стороны, сохранение крови в жидком состоянии в кровеносном русле [11]. Тонкий баланс свёртывающей и противосвёртывающей систем – является главным свойством системы гемостаза.

Вплоть до середины XX века ключевая роль в системе гемостаза отводилась системе свертывания крови – предупреждению геморрагий, однако в современных реалиях большую опасность несут тромбозы, что подтолкнуло ученых к более тщательному изучению противосвертывающих систем.

Таким образом в обиход было введено понятие – система регуляции агрегатного состояния крови (РАСК), это система, которая поддерживает постоянство внутренней среды организма и ее агрегатное состояние на таком уровне, который необходим для нормальной жизнедеятельности [12, 13].

Система РАСК обеспечивает:

- поддержание жидкого состояния крови – ключевая роль в современных реалиях;
- восстановление свойств эндотелия (стенок сосудов);
- поддержание на оптимальном уровне содержания факторов свертывания на случай возможного травмирования органов, тканей, сосудов.

Система РАСК включает:

- свертывающую систему крови (сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз);
- противосвертывающую систему крови (антикоагулянты и фибринолиз);
- нейрогуморальные механизмы регуляции [14].

Жидкое состояние крови является результатом строгого баланса свертывающей, противосвертывающей систем, а также системы фибринолиза.

В норме клетки крови и эндотелий сосудистой стенки имеют отрицательный поверхностный заряд и между собой не взаимодействуют.

Непрерывное движение крови по сосудам препятствует факторам свертывания достигать критического повышения концентрации и образовывать кровяные сгустки в отдаленных от места повреждения участках сосудистой системы [15].

Ферменты системы фибринолиза непрерывно разрушают образовавшиеся в сосудистом русле микросгустки и микроагрегаты клеток крови. Эндотелий сосудов предотвращает активацию XII фактора (ф. Хагемана) и агрегацию тромбоцитов, что также препятствует внутрисосудистому свертыванию крови. На поверхности эндотелия сосудистой стенки находится слой растворимого фибрина, адсорбирующий факторы свертывания.

Инициаторами активации процесса свертывания крови могут послужить различные факторы: вирусы, бактерии, эмоционально-болевой стресс, внутрисосудистое разрушение форменных элементов крови, повреждение эндотелия сосудов, обширные повреждения кровеносных сосудов и тканей.

Термином «гемостаз» обозначается сложный каскад реакций, обеспечивающий прекращение кровотечения в случаях повреждения тканей и сосудистой стенки. Гемостаз (остановка кровотечения) осуществляется вследствие:

- спазма кровеносных сосудов;
- свертывания крови и образования кровяного сгустка, закупоривающего повреждение кровеносного сосуда.

Процесс свертывания крови (с образованием красного кровяного сгустка) проходит в 3 фазы:

- образование протромбиназы (тромбопластина);
- образование тромбина;
- образование фибрина.

Предфаза включает сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, послефаза включает два параллельно протекающих процесса: ретракцию (уплотнение) и фибринолиз

(лизис) сгустка. Сосудисто-тромбоцитарная реакция на повреждение, первой обеспечивает остановку кровотечения из микрососуда (первичный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз), затем происходит формирование, уплотнение и закрепление тромба (вторичный коагуляционный гемостаз) [16].

1.1 Теории свертывания крови

Во времена Аристотеля, Гиппократ и Гален считалось, что кровотечение останавливается вследствие соприкосновения крови с воздухом. Это объяснялось тем, что кровь остывает вне сосудистого пространства, а снижение температуры, предположительно, приводит к свертыванию [17]. В качестве технического средства для изучения крови, как следствие, гемостаза на тот момент выступал только человеческий глаз.

Намного позднее Антони ван Левенгук, научившись обрабатывать увеличительные стекла, смог добиться комбинацией линз увеличения в 250–300 раз, что по факту было одним из первых микроскопов, позволивших совершить большие открытия в биологии и гистологии. Он первым подметил, что кровь не является однородной жидкостью, а представляет собой «жизненный поток», несущий миллионы мельчайших частиц. К сожалению, развитие науки и техники не позволило на тот момент сделать вывод об их функции. Микроскоп тех времен не давал возможности определить в крови другие, не менее важные форменные элементы [18].

Позже, в 1842 г., Альфред Франсуа Донне объявил о своем открытии в крови тромбоцитов, но четко сформулировать их происхождение и значение не смог. Джулио Бидзодзеро в 1882 году описал функциональные свойства тромбоцитов и их участие в процессе свертывания крови. Он дал им название «кровяные пластинки», что прочно закрепилось в англоязычной литературе. Таким образом, развитие техники и технологий способствовало более глубокому изучению гемостаза, как следствие, появлению теорий свертывания крови [19].

1.1.1 Классическая модель гемостаза

Первую научно-обоснованную теорию свёртывания крови издал А.А. Шмидт в 1905 г. [20]. В дальнейшем ее доработали, обосновали и модифицировали, и в литературе она получила название «теория Шмидта–Моравица». Данная теория и на сегодняшний день не утратила своей актуальности, так как содержит в себе 4 основных конечных фермента реакции свёртывания крови – фибриноген, протромбин, тромбопластин, кальций (4-факторная - «классическая» модель гемостаза). Кальций служит катализатором превращения протромбина в тромбин (рисунок 1), тромбин, в свою очередь, уже выступал «катализатором» превращения фибриногена в фибрин [21].

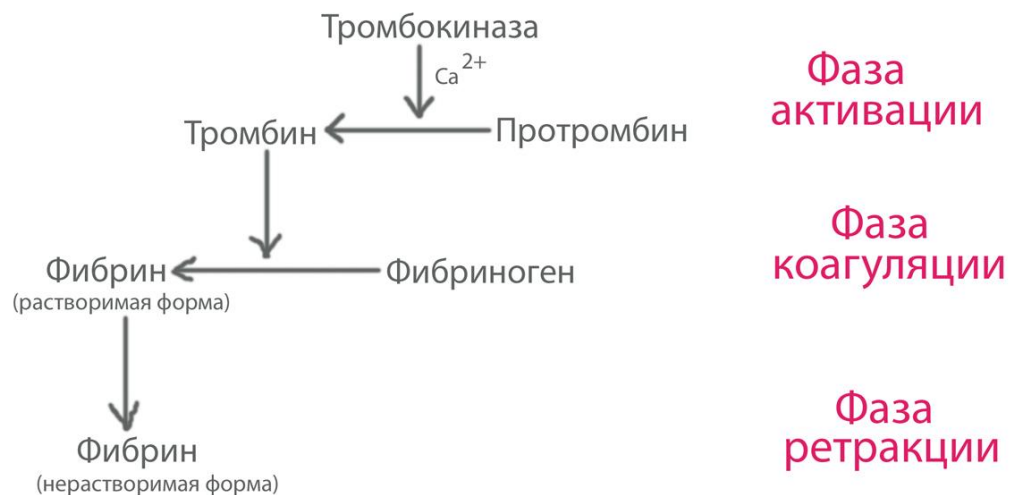


Рисунок 1. Классическая модель гемостаза

1.1.2 Каскадная теория гемостаза

В 1964 г. Р.Г. Макфарлейн, Э.У. Дэви и О. Ратнофф, предложили хорошо известную теорию гемостаза – каскадную теорию (рисунок 2) [22]. Данная теория более пятидесяти лет применялась в качестве основной модели гемостаза. Каскадная модель состоит из ряда параллельно идущих реакций: внутренний, внешний и общий пути. Внутренний путь активируется компонентами, в норме находящимися во внутрисосудистом пространстве. Внешний путь был активируется элементами, в норме отсутствующими во внутрисосудистом пространстве. Общий путь представляет собой объединение внешнего и внутреннего путей.



К основоположникам клеточной теории гемостаза относят М. Хоффмана и Д. Монро. Однозначного мнения о том, сколько же стадий включает в себя данная модель коагуляции не существует, так как не все авторы включают в описание данной теории механизмы, которые препятствовали бы дальнейшему распространению процесса тромбообразования [23, 24].

При описании клеточной теории гемостаза в 2001 г. М. Хоффман и Д. Монро, выделили всего три стадии, последняя из которых характеризовалась образованием фибринового сгустка. Однако авторы уже тогда описали механизмы,

Таким образом, система гомеостаза представляет собой сложную систему, содержащую множество как положительных, так и отрицательных обратных связей. Регуляция гомеостаза подобна весам, которые поддерживают жидкое состояние крови, но в любой момент способны незамедлительно образовать

сгусток в нужном месте. Врожденные или приобретенные нарушения этой системы могут сдвигать чашу весов как в сторону кровотечений, так и в сторону тромбофилий. Для того чтобы иметь возможность влиять на эту систему, необходимо понимать её устройство и иметь возможность осуществлять оперативный и динамический контроль всеми возможными способами.

1.2 Инструментальные методы изучения системы гемостаза

Исследование системы гемостаза, на сегодняшний день, помогает решить такие задачи как:

- прогностическая – оценка вероятности развития геморрагии или тромбоза;
- диагностическая – выяснение причины геморрагии или тромбоза;
- терапевтическая – контроль антиагрегантной/антикоагулянтной терапии (препарат-продолжительность, доза-дискретность) [26, 27].

Эндотелий – самый большой орган в теле человека. Современные научные данные отводят эндотелию сосудистой стенки в функционировании системы РАСК ключевую роль. Эндотелиальная дисфункция является важнейшим звеном в патогенезе таких распространенных заболеваний, как атеросклероз, ИБС, гипертоническая болезнь, рак, сахарный диабет, преэклампсия и др. [28].

Внедрение в клиническую практику новых технологий выявления первичных тромбофилий, маркеров эндотелиальной дисфункции, антифосфолипидных антител сделало возможными своевременную диагностику и профилактику тромбозов и тромбогеморрагических осложнений [29, 30].

Однако эти данные являются фрагментарными и не дают представление о функционировании всей системы РАСК «в целом».

В современных реалиях, исключительное значение приобретают противотромботическая профилактика и терапия, эффективность и безопасность которых зависят от современных представлений о патогенезе развития тромбофилий и тромбозов, их своевременной диагностики, а также знания фармакологии противотромботических препаратов.

Без этих знаний невозможно обеспечить подбор препарата, его дозировку, дискретность и продолжительность назначения, оценить эффективность проводимой терапии, предотвратить в ряде случаев крайне опасные для жизни геморрагические или тромботические осложнения противотромботической терапии [31].

С развитием науки и техники, с появлением новых теорий свертывания крови развивались новые способы изучения гемостаза, от простейших (время кровотечения) до высокотехнологичных современных «интегральных, глобальных методов» [32, 33].

Долгое время ключевыми «приборами» для исследования гемостаза являлись игла и хронометр, а также зрение исследователя. Все изменения конца XX века были связаны лишь с автоматизацией процессов – секундомер в руках исследователя заменился автоматическими таймерами, игла – автоматическими, стандартизированными скарификаторами, глаз исследователя – различными оптическими датчиками, суть же методов исследования гемостаза оставалась прежней – оценка отдельных звеньев системы [34].

Для исследования сосудистого компонента гемостаза используют пробы на резистентность (ломкость) капилляров. Принцип методик состоит в том, что при нарушении нормального состояния стенки капилляров после механического воздействия на месте давления возникают многочисленные петехии, или кровоподтеки [35].

Для исследования тромбоцитарного компонента гемостаза используют следующие основные методы.

Определение длительности кровотечения:

- методика по Дьюке;
- методика по Айви.

Для выполнения этих методик достаточно скарификатора, фильтровальной бумаги и секундомера.

Определение количества тромбоцитов в крови и плазме:

- тромбоцитарная формула;
- исследование агрегации тромбоцитов.

Для исследования системы свертывания крови (вторичного гемостаза) используют следующие основные методы:

Оценка первой фазы свертывания крови – образования протромбиназы:

- время свертывания крови по Ли–Уайту;
- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (коалин-кефалиновое);
- определение количества отдельных факторов свертывания крови (VIII, IX, X и др.) в плазме крови больных (иммуноферментный анализ и др.).

Оценка второй фазы свертывания крови – образования тромбина:

- протромбиновое время (ПТВ).

Оценка третьей фазы свертывания крови – образования фибрина:

- определение концентрации фибриногена;
- тромбиновое время.

Методы определения фибринолитической активности:

- определение спонтанной фибринолитической активности;
- определение активности плазмина плазмы.

Все эти тесты также можно разделить на скрининговые и тесты, относящиеся к развернутой коагулограмме [36].

Как уже говорилось выше, проблема исследования состояния системы гемостаза данными методами заключается в том, что они дают достаточно разрозненную информацию о состоянии отдельных звеньев системы и не дают общее представление о функциональном состоянии системы гемостаза [37, 38]. Зачастую для получения хоть какой-то объективной информации о состоянии гемостаза необходимо проведение более чем 60 различных тестов, одних только способов определения времени свертывания крови было предложено более 30! Однако эти анализы только проливают свет на небольшую часть общего процесса гемостаза [39, 40].

В конце XX века большую популярность набрали автоматические коагулометры (рисунок 4), которые одновременно могли исследовать до двухсот проб крови и выдавать большое количество параметров [41, 42]. Трендом же XXI века стала персонализированная медицина в режиме РОСТ, развитие технологий позволило значительно уменьшить размер аппаратов, внедрение картриджной системы уменьшило количество ошибок на преаналитическом этапе в разы. Что, в свою очередь, позволило проводить необходимые врачу-клиницисту тесты самому, у постели больного, не имея лабораторного образования. Оперативность получения результатов имеет неоценимое значение при лечении пациентов.



Рисунок 4. Многообразие аппаратов для исследования системы гемостаза

Развитие IT-индустрии также имеет огромное значение в области изучения гемостаза. Современные системы поддержки принятия решений помогают в постановке диагноза специалистам, не имеющим достаточной квалификации. Нейронные сети ежедневно получают новую информацию, что только улучшает качество постановки диагноза «машиной». Похожие задачи решает и телемедицина, позволяющая получать интерпретацию результатов исследований от «гуру» своего дела.

Однако, несмотря на появление нейронных сетей, телемедицины, автоматических коагулометров, проблема диагностики системы гемостаза остается та же – разрозненные тесты и необходимость высокой квалификации специалиста для грамотной интерпретации. Уже в середине XX века учёные-гемостазиологи задались вопросом о возможности появления метода, позволяющего произвести оценку системы гемостаза «в целом». Развитие технологий на тот момент времени позволило создать целую группу так называемых «глобальных тестов».

1.3 Глобальные тесты

В XXI веке помимо классических клоттинговых методов исследования системы гемостаза (коагулограмма) своё применение нашли, так называемые, интегральные тесты, позволяющие оценить не только нарушение в системе РАСК, но и его характер, подобрать метод лечения, оценить в динамике его эффективность и действие на всю систему гемостаза [43, 44]. Интегральные тесты, как правило, являются анализами «у постели больного» – «Point of Care test» (РОСТ). Развитие технологий позволило разработать РОСТ-тесты, особенностью которых является возможность проведения рядом с местом ухода за пациентом персоналом, не имеющим лабораторного образования [45].

В отличие от классических методов исследования интегральные тесты позволяют исследовать всю систему гемостаза в целом, а не только активность отдельных факторов свертывающей или противосвертывающей систем. Поэтому чаще всего их называют глобальными тестами.

Результатом клоттинговых тестов, как правило, является образование сгустка, тогда как глобальные тесты позволяют оценить время и динамику тромбообразования, плотность фибринового сгустка, функциональную активность форменных элементов крови и возможный лизис сгустка. В клинической практике наибольшее распространение получили такие интегральные тесты, как тромбоэластография (ТЭГ), ротационная тромбоэластометрия (РОТЭМ), тест генерации тромбина (ТГТ), низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ), тромбодинамика [46, 47].

Глобальные тесты обладают большей комплиментарностью именно с клеточной теорией гемостаза.

Методы оценки гемостаза цельной крови, основанные на вязкоупругости, значительно продвинулись с тех пор, как они были впервые разработаны более 70 лет назад. Сегодня использование тромбоэластографии, метода тестирования свертывания крови, вышли из исследовательской лаборатории и в настоящее время более широко распространены, широко используются в хирургии, в отделениях неотложной помощи, отделениях интенсивной терапии и в родильных отделениях [48–51].

Глобальные тесты активно вошли во врачебную практику и хорошо зарекомендовали себя при недавней вспышке новой коронавирусной инфекции SARS Covid-19 [52].

В настоящее время различные виды тромбоэластографии являются быстро развивающейся областью технического прогресса, привлекают значительные инвестиции, входят во многие стандарты и протоколы диагностики и лечения заболеваний [53].

1.3.1 TEG5000, Rotem Delta

Основоположителем тромбоэластографии является Гельмут Хартерт. Хартерт начал изучать медицину в 1930-х гг. в Германии. Был призван на военную службу, где в первый же год был тяжело ранен и демобилизован, увидев воочию количество смертей в военном госпитале от тромбозов и кровотечений, серьезно задался вопросом разработки метода диагностики состояния системы гемостаза. И уже в 1948 г. опубликовал свою статью о методе «тромбоэластография» [54]. Данный метод не получил широкого распространения и лишь через 25 лет стал применяться в клинической практике.

Появление в конце XX века ЭВМ дало толчок к развитию методики тромбоэластографии (рисунок 5). В 1996 г. термин «тромбоэластография» был запатентован компанией Haemoscope Corporation из США в качестве торговой марки. По этой причине компании Pentapharm GmbH, разработавшей аналогичный

прибор, пришлось его переименовать в тромбоэластометр, а саму методику – в тромбоэластометрия. Преимуществами данных методов является быстрота выполнения, возможность использовать в режиме РОСТ и интраоперационно [55–57].

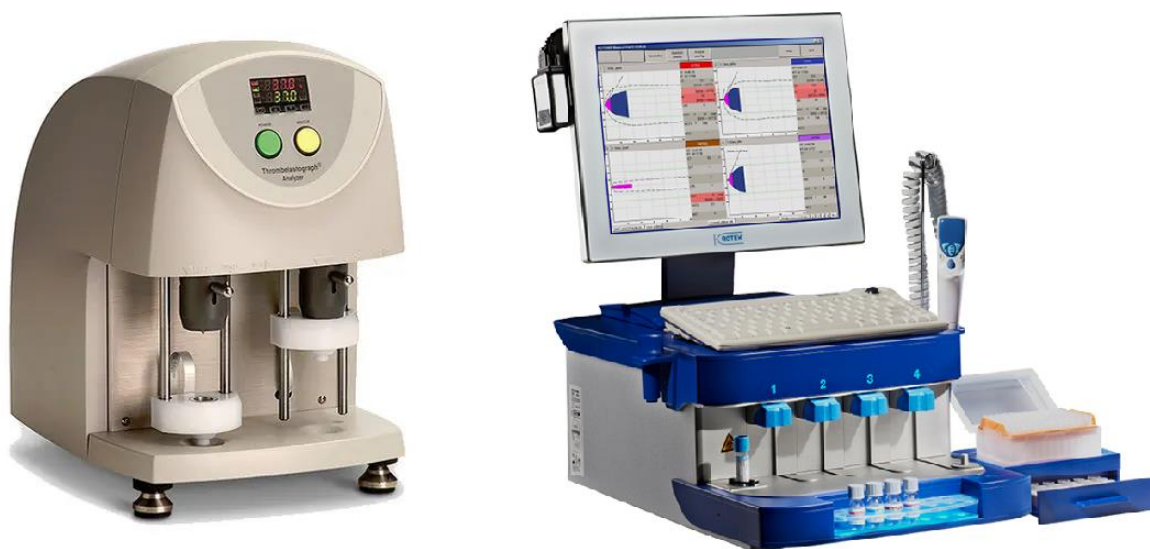


Рисунок 5. Тромбоэластографы TEG5000 & Haemonetics Corporation) (слева) [58] и Rotem Delta (Werfen GmbH) (справа) [59]

Классическая (ротационная) тромбоэластография это графическое представление процесса образования сгустка, где по оси абсцисс – время образования, а по оси ординат плотность сгустка. Проба цельной крови (340 мкл), помещается в подогретую в термостате кювету. Кювета с кровью вращается вокруг своей оси под углом $4^{\circ}45'$, периодически изменяя направление вращения. Пластиковый стержень, закрепленный на торсионной нити, погружается в образец крови. Пока кровь находится в жидком состоянии, вращения кюветы не вызывают отклонения стержня, и на графике рисуется прямая линия – так называемое время реакции (lag-time). По мере образования сгустка движения кюветы передаются на стержень, с помощью фотоэлемента определяется угол его поворота: более рыхлый сгусток лишь частично передает вращение, а более плотный сгусток вращает стержень практически синхронно с кюветой, приводя на графике к большему отклонению кривой от средней линии. Если происходит ретракция и лизис сгустка,

то передача движения чашечки на стержень уменьшается, кривая вновь возвращается ближе к средней линии [60–62].

В середине XX века запись ТЭГ производилась при помощи самописца, в связи с чем получался «зеркальный» график относительно средней линии. В настоящее время процесс записи графика происходит на экране монитора, однако классическая ТЭГ продолжает отображаться зеркальной, как дань истории [63, 64].

Введение электронной пипетки, управляемой компьютером, позволило упростить и стандартизировать эксплуатацию Rotem Delta по сравнению с TEG5000. Техника измерения инвертирована, если в TEG5000 вращается кювета, то в Rotem Delta вращается ось. Незначительно различаются углы и скорость вращения, способы снятия и передачи сигнала, количество каналов – четыре, против двух у TEG5000. Однако оба этих метода, по сути, остаются классической тромбозластографией (вискозиметр Брукфильда) [65–67].

Основными проблемами применения TEG5000 и Rotem Delta являются: недостаток информации о начальных фазах гемокоагуляции (наличие времени задержки – «lag-time») и необходимость использования реагентов [68]. Кроме того, большое количество ошибок происходит на преаналитическом этапе, в связи с большим количеством неавтоматизированных действий. Также немаловажен и экономический фактор: TEG5000 и Rotem Delta являются зарубежными аппаратами, имеющими высокую стоимость технического обслуживания и расходных материалов [69].

1.3.2 TEG 6s

Чтобы преодолеть проблемы, присущие предшествующему устройству – маломобильность, сложный преаналитический этап, Haemonetics выпустила TEG 6s (рисунок 6) - прибор на основе одноразового картриджа, который автоматизирует все аликвоты образцов, смешивание реагентов и тестирование. Главный измерительный элемент - картридж, в который помещается образец крови пациента, далее происходит его автоматическое разделение на четыре отдельных тестовых канала, содержащих различные реагенты [70, 71].

Для доведения методики испытаний до системы на основе картриджей, была разработана новая методика измерения. Модуль сдвига жидкости пропорционален ее резонансной частоте: частоте, на которой материал будет резонировать при воздействии возбуждения. Испытательный механизм TEG 6s состоит из капли жидкости, взвешенной между источником света и фотоприемником. Капля жидкости возбуждается смещением пьезоэлектрического привода. Пьезоэлектрический привод управляется функцией, которая включает все частоты между 25 и 400 Гц, на инкрементах 0,25 Гц. При воздействии этого диапазона частот образец будет колебаться на своей резонансной частоте. Оптические датчики измеряют перемещение капли и рассчитывают частоту вибрации с помощью преобразования Фурье [72].



Рисунок 6. Тромбоэластограф TEG 6s [73]

1.3.3 Sonoclot

Устройство, разработанное компанией Sienco - Sonoclot (рисунок 7) отличается от классического ротационного тромбоэластографа тем, что это не система на основе вращения, а система на основе колебаний, принцип действия больше похож на низкочастотную пьезотромбоэластографию.

Пластиковый зонд одним концом подключен к головке датчика, другим концом погружен в образец (кювету с кровью пациента). Зонд колеблется вертикально внутри образца, причем колебательное движение изменяется, когда образец крови начинает сворачиваться. Сигнал от зонда (пропорциональный его отклонению), преобразуется в измерительном блоке и передается на персональный компьютер где получает графическое отображение – изменение сигнала во времени аналогично другим традиционным системам. Отклонения в колебательной структуре испытательного зонда связаны с изменением вязкоупругих свойств крови [74, 75].



Рисунок 7. Тромбоэластограф Sonoclot [76]

1.3.4 Тест генерации тромбина

Данный тест распространен в мире намного меньше, чем классическая тромбоэластография, ввиду того, что преаналитический этап слишком сложный и требует много времени, вероятность ошибок при этом сильно возрастает. В связи с тем, что тромбин давно известен, как ключевой компонент свёртывающей системы крови, попытки измерить скорость его образования были предприняты еще в 1953 г. R.G. Macfarlane и R. Biggs [77, 78]. Развитие технологий не позволило наладить применение данного метода в клинической практике – из-за своей длительности и

трудоемкости. Параллельно W.R. Pitney и J.V. Dacie [79] измеряли скорость образования тромбина в плазме, а не в цельной крови.

Развитие современных технологий позволили С. Hemker с соавторами [80] усовершенствовать этот метод. Полуавтоматизированная техника для измерения скорости генерации тромбина, с использованием различных субстратов значительно увеличили скорость исследования [81].

Современный синтетический субстрат представляет собой молекулу, которая распознается и разрезается сериновой протеазой, что приводит к отщеплению от субстрата сигнальной молекулы-метки. Данная метка либо изменяет оптическую плотность раствора (хромогенный субстрат), либо способна флуоресцировать при освещении (флуорогенный субстрат). Субстраты для тромбина можно было добавлять прямо в плазму и записывать сигнал, получающийся при свертывании. Скорость увеличения сигнала в таком случае пропорциональна концентрации тромбина, так что зависимость тромбина от времени получается из экспериментальной кривой путём простого дифференцирования и нормирования на калибровочную кривую.

Хромогенные субстраты оказались неудобны для измерения генерации тромбина, поскольку требовали удаления фибрина из плазмы; в противном случае появление фибрин-полимеров мешало наблюдать за появлением окрашивающей молекулы. Флуорогенные субстраты, при разрезании давали ярко светящуюся метку, что позволило измерять генерацию тромбина в обычной плазме [82].

Тест генерации тромбина производится на термогравиметрических анализаторах, например, TGA5500 (рисунок 8).



Рисунок 8. TGA5500 [83]

Главной проблемой применения ТГТ остается стандартизация метода, как внутренний контроль качества, так и внешняя проверка качества, что затрудняет сравнение результатов различных исследований [84, 85]. Несмотря на предпринятые попытки стандартизировать ТГТ, какие-либо официальные рекомендации по его использованию отсутствуют [86]. В связи с этим ТГТ применяется исключительно в научных целях, возможно, технический прогресс позволит стандартизировать данную методику в будущем и переместить ее в клиническую практику.

1.3.5 Тромбодинамика

Тромбодинамика – относительно новая технология, подходит для ранней диагностики склонности к тромбинообразованию, метод разработан под руководством Фазли Атауллаханова [87, 88]. На рисунке 9 представлена последняя версия аппарата, работающего на основе данной технологии.



Рисунок 9. Анализатор «Тромбодинамика Т-2» [89]

Тест предназначен для исследования пространственно-временной динамики свертывания крови, инициированной активатором свертывания. Тест тромбодинамики учитывает пространственную неоднородность процессов, происходящих при свертывании крови. Процесс возникновения и роста сгустка фибрина регистрируется видеокамерой с высоким разрешением. К сожалению, на данный момент времени недостаточно доказательной базы, чтобы судить о качестве получаемых результатов.

1.3.6 АРП-01М «Меднорд»

Еще одним глобальным тестом является метод низкочастотной пьезотромбоэластографии. Этот метод, так же, как и классическая ТЭГ, представляет процесс свертывания крови графически. Однако отсутствие времени задержки позволяет оценивать все фазы свертывания и количественно определять интенсивность про- и антикоагулянтного потенциала. Методика активно применяется для оценки фармакодинамики противотромботических лекарственных средств, необходимой для профилактики и лечения тромбгеморрагических расстройств. Основы технологии заложены профессором Сибирского государственного медицинского университета, доктором медицинских наук И.И. Тютриным в конце прошлого столетия; появление технических

возможностей генерации стабильного сигнала и обработки информации дало новый стимул к разработке данной технологии в последнее десятилетие [90, 91].

Принцип действия аппарата основан на регистрации изменения сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы-резонатора, закрепленной на пьезоэлектрическом элементе и опущенной в кювету с кровью пациента (исследуемой жидкостью). Частота колебаний иглы в воздухе и в жидкости поддерживается равной автоматически. Полезным сигналом является разность амплитуд колебаний иглы в воздухе и в жидкости. Управление электромеханическим трактом осуществляет измерительная схема аппарата, а все вычисления, вывод графиков и параметров исследований, а также управление работой комплекса выполняет ПК, который использует специализированную компьютерную программу «ИКС ГЕМО-3»

Последняя модификация аппаратно-программного комплекса АРП-01 «Меднорд» (Меднорд, Россия. ФСР 2010/09767 от 30.12.2010) (рисунок 10) активно внедряется в клиническую практику и, согласно приказу МЗ РФ за № 388н г. от 20 июня 2013 г. «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи» (настоящий приказ вступил в силу с 1 января 2014 г.), где утвержден стандарт оснащения тромбоэластографом структурных подразделений для проведения диагностических и лечебных мероприятий стационарного отделения скорой медицинской помощи больницы (больницы скорой медицинской помощи: кабинет клинико-лабораторной диагностики; палата реанимации и интенсивной терапии), легитимна для проведения исследований системы гемостаза [92].

Основным недостатком данного оборудования является необходимость постоянного обучающего сопровождения врачей для использования данной технологии.



Рисунок 10. АРП-01М «Меднорд» – технология низкочастотной пьезотромбоэластографии [93]

1.4 Вискозиметрия

По типу измеряемой физической величины тромбоэластографы представляют собой вискозиметры. Вискозиметр – устройство для измерения уровня вязкости жидкостей.

По типу измерения вискозиметры делятся на:

- ротационный;
- капиллярный;
- с движущимся шариком;
- вибрационный;
- пузырьковый.

Используя вискозиметр, можно измерить два типа вязкости: динамическую и кинематическую. Так как кровь является неньютоновской жидкостью, интерес для нас представляют только ротационные и вибрационные вискозиметры, способные измерять относительную вязкость в неньютоновских жидкостях [94].

Принцип метода ротационной вискозиметрии заключается в измерении силы, действующей на ротор (вращающий момент) во время его вращения с постоянной угловой скоростью (скорость вращения) в жидкости. Ротационные вискозиметры используются для измерения вязкости ньютоновских жидкостей (вязкость не зависит от напряжения сдвига) и неньютоновских жидкостей (вязкость зависит от напряжения сдвига, кажущаяся вязкость).

Ротационные вискозиметры могут быть разделены на две группы, а именно, вискозиметры, измеряющие абсолютные и относительные значения. В вискозиметрах абсолютных измерений время вытекания в используемой геометрии хорошо известно. Результаты измерений представляются в единицах абсолютной вязкости, которые могут сравниваться с любыми другими абсолютными значениями. В вискозиметрах относительных измерений время вытекания в используемой геометрии не определено. Результаты измерений представляются в единицах относительной вязкости, которые не могут быть соотнесены с абсолютными значениями вязкости или со значениями относительной вязкости, полученными не на том же самом приборе.

Вибрационная вискозиметрия основана на измерении сопротивления колебательному (с постоянной частотой) движению тела в исследуемой среде. Часто определяют скорость затухания колебаний (или интенсивность поглощения энергии колебаний). Этот метод особенно удобен для измерения вязкости расплавов металлов и солей при высоких температурах и других сред, в которых колебания затухают сравнительно медленно [95].

1.5 Выводы по главе 1

Система гемостаза – это сложная совокупность морфофункциональных механизмов, которая обеспечивает:

- оперативную остановку кровотечения и предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов (свертывающая система);
- поддержание агрегатного состояния и необходимой текучести крови внутри сосудов (антикоагулянтная система).

Классические (лабораторные) методы исследования системы гемостаза не способны оценить гемостаз в целом, а предоставляют лишь «мозаичную» информацию о состоянии отдельных звеньев системы. Современные интегральные тесты (глобальные) способны дать более «обобщенную» картину о состоянии системы гемостаза, наиболее перспективное направление – тромбоэластография.

В России на сегодняшний день отсутствует тромбоэластограф, способный составить конкуренцию оборудованию иностранного производства. Методы исследования, реализованные в зарубежном оборудовании, между тем не лишены недостатков и до сих пор вызывают дискуссии в научных кругах, в частности невозможно произвести оценку всех звеньев системы гемостаза с помощью одного теста.

Зарубежные тромбоэластографы основаны на методе ротационной вискозиметрии, являющемся недостаточно чувствительным для исследования всех звеньев системы гемостаза, имеют время задержки – «Lag-time», что делает невозможным оценку начальных этапов фибринообразования, и предназначены для лабораторий, так как работают с цитратной кровью.

Для работы с цельной кровью нами выбран вибрационный (низкочастотный) метод вискозиметрии. Данный метод является высокочувствительным, как следствие, позволяет оценить все этапы фибринообразования от инициации до образования поперечно-сшитого фибрина и его возможного лизиса.

Серийно выпускаемый российский АПК АРП-01М «Меднорд», работающий на основе низкочастотной пьезотромбоэластографии, обладает рядом недостатков (сложность настройки, невысокая повторяемость, низкая специфичность, высокие требования к квалификации обслуживающего персонала и т. д.). Значительная часть недостатков выявлена при непосредственном участии соискателя в ходе настройки и технического обслуживания аппарата АРП-01М «Меднорд».

Разработка нового АПК, основанного на методе низкочастотной пьезотромбоэластографии, отвечающего трендам в современном медицинском приборостроении [96], является задачей, имеющей существенное значение для лабораторной диагностики и персонализированной медицины. Разрабатываемое

устройство должно объединить плюсы существующих методов исследования гемостаза и минимизировать их недостатки.

Таким образом основным результатом 1 главы диссертации стал анализ существующих методов исследования системы гемостаза и формулирование технических требований к разрабатываемому устройству – аппаратно-программному комплексу для прикроватной оценки функционального состояния системы гемостаза с использованием нативной крови:

- с учетом требования к использованию разрабатываемого комплекса в прикроватных условиях, устройство должно работать с цельной нестабилизированной нативной кровью;
- создание условий ExVivo, максимально приближенных к InVivo, за счет термостатирования образца;
- процессы калибровки и настройки должны быть полностью автоматизированы [97, 98];
- для улучшения мобильности устройства и минимизации количества проводов и соединений предусмотреть возможность беспроводной связи между программной и аппаратной частью;
- процесс свертывания крови должен отображаться графически, например, в виде графика зависимости плотности сгустка от времени, с автоматическим расчётом параметров (хронометрических, амплитудных и интегративных);
- информация о пациентах и о проведенных исследованиях должна храниться в электронной базе данных с возможностью обратиться к ней в любой момент времени [99];
- внедрить в программное обеспечение систему поддержки принятия решений [100, 101].

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Метод низкочастотной пьезотромбоэластографии

Технология исследования свертывающих свойств крови – низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ) – глобальный метод исследования системы гемостаза, оценивающий все этапы фибринообразования. 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 [92].

Основа метода НПТЭГ – анализ изменений вязкоупругих свойств исследуемого образца крови, происходящих в процессе гемокоагуляции – переходе крови от жидкого состояния в твердо-эластичное.

Динамика исследуемого процесса свёртывания определяется изменениями агрегатного состояния цельной нативной крови и регистрируется в виде интегративной кривой, каждая точка которой (A_i – плотность сгустка) определяется состоянием системы в определенный момент времени (T_i).

Игла-резонатор, закрепленная на пьезоэлектрическом датчике (ПЭД), помещается в исследуемый образец и регистрирует изменение сопротивления среды. ПЭД выполняет две функции: преобразование входного напряжения низкочастотного сигнала в механические колебания, которые передаются на иглу-резонатор, и преобразование механических колебаний в напряжение выходного сигнала, который передается на ПК, где автоматически обрабатывается с использованием информационно-компьютерной системы «ИКС-ГЕМО-3» [102].

В основу анализа графического изображения НПТЭГ положены изменения относительных значений вязкоупругих свойств крови (A_i), происходящие во время коагуляции, за период «повреждение сосудистой стенки – достижение максимальной плотности сгустка в процессе его полимеризации и ретракции».

2.2 Верификация результатов

Для верификации результатов была отобрана группа условно здоровых добровольцев, соответствующих критериям включения в исследования. Основными критериями включения в исследование являлись:

1. отсутствие приема антиагрегантных, антикоагулянтных, фибринолитических, антигипертензивных препаратов, оральных контрацептивов или иных лекарственных средств, оказывающих влияние на систему гемостаза;
2. отсутствие заболеваний в острой стадии и/или обострения хронических заболеваний;
3. индекс массы тела 25–30;
4. отсутствие нарушений системы гемостаза, выявленных по данным коагулологического исследования крови.

Для исследований использовалась цельная, нестабилизированная (нативная) кровь, взятая из кубитальной вены без наложения жгута стандартным силиконизированным трехкомпонентным шприцем объемом 1 мл, с иглой 0,4x12 мм. Далее полученный образец помещался в одноразовую кювету объемом 0,45 мл, располагающуюся в термостате аппаратно-программного комплекса АРП-01М «Меднорд» (Меднорд, Россия. ФСР 2010/09767 от 30.12.2010) и в одноразовую кювету объемом 0,45 мл, располагающуюся в термостате аппаратно-программного комплекса для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови (тромбоэластограф) НПТЭГ «Меднорд».

Коагулологическое исследование крови проводилось на бедной тромбоцитами плазме с использованием 4-канального полуавтоматического коагулометра Amelung KC 4 delta (TRINITY Biotech, Ирландия) [103]. Для забора крови использовались пробирки BD-Vacutainer с цитратом натрия (3,2 %) объемом 4,5 мл (Becton Dickinson, Америка) [104]. Определение показателей коагулограммы проходило с использованием следующих тест-систем: для ПТВ – «Техпластин-Тест» (Технология-Стандарт, Россия), для АЧТВ – «АЧТВ-Тест» (НПО «Ренам», Россия), для фибриногена – «Тех-Фибриноген-Тест» (Технология-Стандарт,

Россия), для РФМК – «РФМК-Тест» (НПО «Ренам»), для Д-димера – «Тех-D-димер-тест» (Технология-Стандарт, Россия) [105, 106].

Препараты, применяемые для моделирования гипокоагуляции:

- 5000 Ед гепарината натрия п/к (n=50);
- ривароксабан р/о (n=50), 10 мг;
- апиксабан [107].

2.3 Статистические методы

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 22.0.

Для проверки нормальности распределения в исследуемых выборках использовались критерий Колмогорова–Смирнова и критерий Шапиро–Уилка.

Для проверки нулевой гипотезы (равенство выборок) сравнение исследуемых независимых групп, не подчиняющихся нормальному распределению, проводилось с использованием критерия Манна–Уитни, различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

W-критерий Вилкоксона использовался для проверки нулевой гипотезы сравнения исследуемых зависимых выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Количественные показатели представлены в виде $M_e [L_Q; U_Q]$, где M_e – медиана, L_Q (Q_{25}) – нижний квартиль, U_Q (Q_{75}) – верхний квартиль.

2.4 Методы разработки программного обеспечения

Аппаратно-программный комплекс включает в себя два устройства, предполагающих программное обеспечение: персональный компьютер и микроконтроллер.

Для разработки пользовательского программного обеспечения для ПК использовались инструменты Embarcadero RAD Studio.

Программное обеспечение для микроконтроллера было написано на языке программирования C++ в программе Arduino IDE 1.8.7.

При разработке макетного образца аппаратной части для проверки работоспособности использовались инструменты LabView.

Разработка системы поддержки принятия решений производилась на языке программирования Python.

В качестве системы управления базой данных был выбран Microsoft Access.

2.5 Выводы по главе 2

В ходе работы над диссертацией на основе метода низкочастотной пьезотромбоэластографии разработана методика проведения исследований. Определены критерии выбора пациентов для верификации методики.

Для обработки результатов применялись стандартные статистические методы.

Для разработки программного обеспечения применялись соответствующие языки программирования и стандартные инструменты разработчика.

Клинико-лабораторные/диагностические испытания проведены в лаборатории физиологии, экспериментальной и клинической фармакологии и в клинике научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», обладающего полномочиями на проведение обозначенных работ, в том числе работ с кровью [108];

Проверка приведенных численных параметров (с учетом воспроизводимости, линейности и точности) проводилась в рамках сравнительного лабораторного исследования чувствительности и воспроизводимости полученных результатов на испытуемом «Комплексе аппаратно-программном для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови (тромбоэластограф) НПТЭГ «Меднорд» ТУ 26.60.12-010-67002267-2017 и референтном устройстве – «Аппаратно-программном комплексе для клинико-диагностических исследований

реологических свойств крови АРП-01М «Меднорд» (ФСР 2010/09767 от 30.12.2010) согласно программе клинико-лабораторных испытаний.

Глава 3. Аппаратно-программный комплекс для прикроватной оценки функционального состояния системы гемостаза

В данной главе рассмотрены вопросы практической реализации аппаратно-программного комплекса (АПК), разработка аппаратной и программной частей, а также вопросы экспериментальной апробации разработанного комплекса для исследования функционального состояния системы гемостаза.

3.1 Разработка структуры аппаратно-программного комплекса

В процессе создания опытного образца нового прибора требовалось решить несколько задач. Схематично процесс разработки АПК проиллюстрирован на рисунке 11.

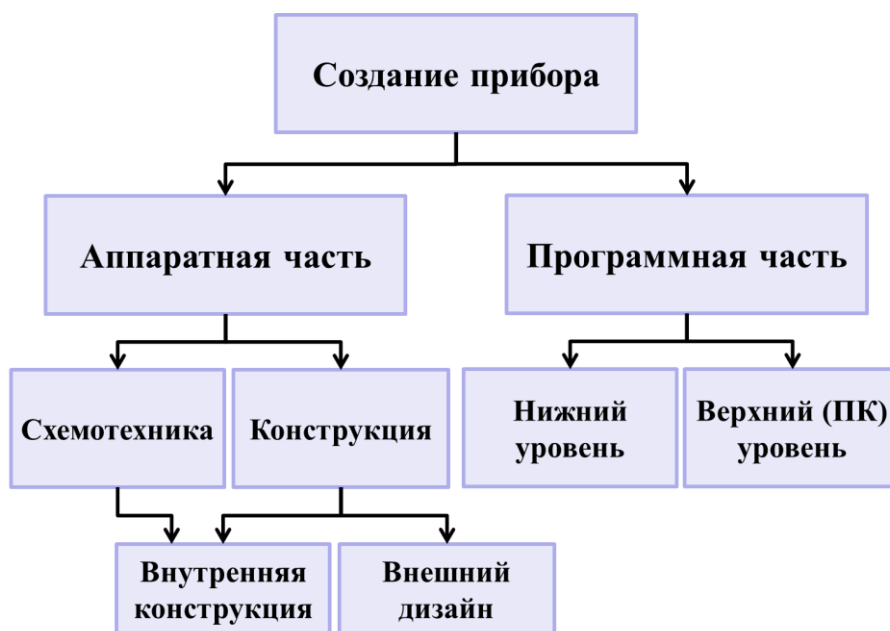


Рисунок 11. Структура процесса разработки АПК

Для того чтобы предоставить пользователю удобство в работе, соответствовать современным требованиям эргономики и технической эстетики, современные устройства используют в своём составе в качестве управляющего элемента микроконтроллеры, что предполагает разработку не только аппаратной части, но и программной [109]. Разработка аппаратной части предполагает проектирование схемотехнической части устройства и дизайна прибора (внешнего

и внутреннего). Процесс программирования также состоит из двух взаимосвязанных этапов. Необходимо разработать программу управления для микроконтроллера и программу верхнего уровня для компьютера, использование которой позволит пользователю повысить удобство и расширить функционал при обработке результатов исследований.

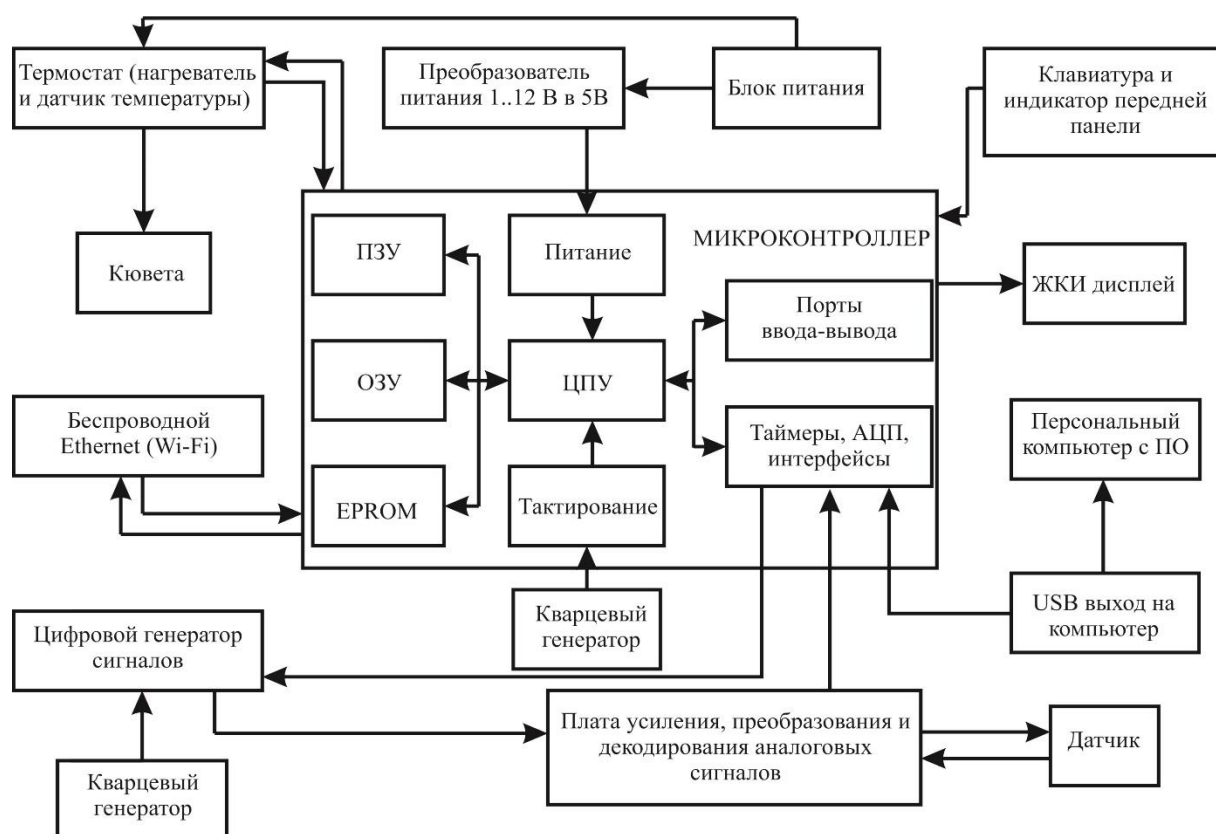


Рисунок 12. Структурная схема АПК

Результатом предварительной проработки стала разработанная и приведённая на рисунке 12 структурная схема АПК, который состоит из двух частей:

1) Аппаратная часть комплекса включает блок-регистратор (аппарат), обеспечивающий регистрацию процесса свертывания крови, и периферийные устройства: блок питания, кабель USB, персональный компьютер.

2) Программная часть представляет совокупность программных средств, реализуемых техническими средствами АПК. В состав программной части входят:

- программные средства аппарата (блока-регистратора), которые обеспечивают термостатированные пробы, регистрацию процесса свертывания крови и передачу на персональный компьютер;
- программные средства персонального компьютера, которые обеспечивают обработку сигналов, расчет показателей тромбоэластограммы, формирование базы данных пациентов и их исследований, корректировку динамических характеристик аппарата (чувствительность, резонансная частота, уровень сигнала, температура термостата), систему поддержки принятия решений.

В структуре аппаратной части АПК для оценки ФССГ наибольший интерес представляет аппарат, так как другие технические средства реализуются на базе унифицированных устройств.

3.2 Разработка пьезоэлектрического датчика

Ключевым компонентом аппаратно-программного комплекса является пьезоэлектрический датчик, обеспечивающий необходимый уровень чувствительности для оценки состояния всех звеньев системы гемостаза.

В результате экспериментов был подобран датчик, обладающий необходимыми характеристиками: высокая чувствительность, стабильность, надежность, цена.

Представленный пьезоэлемент состоит из латунного диска, на который с помощью углеродной токопроводящей клейкой ленты прикреплен диск пьезокерамики. В свою очередь на верхнюю поверхность керамики нанесено серебряное покрытие.

По результатам микроанализа EDX (Carl Zeiss), проведенного на поверхностях латуни (рисунок 13, *а*) и серебра (рисунок 13, *б*), было установлено, что в латунном диске содержатся Cu и Zn в соотношении 64,3:35,7. Такое соотношение соответствует латуни марки Л63. Серебряное покрытие по данным микроанализа на 100 % состоит из серебра и не содержит примесей.

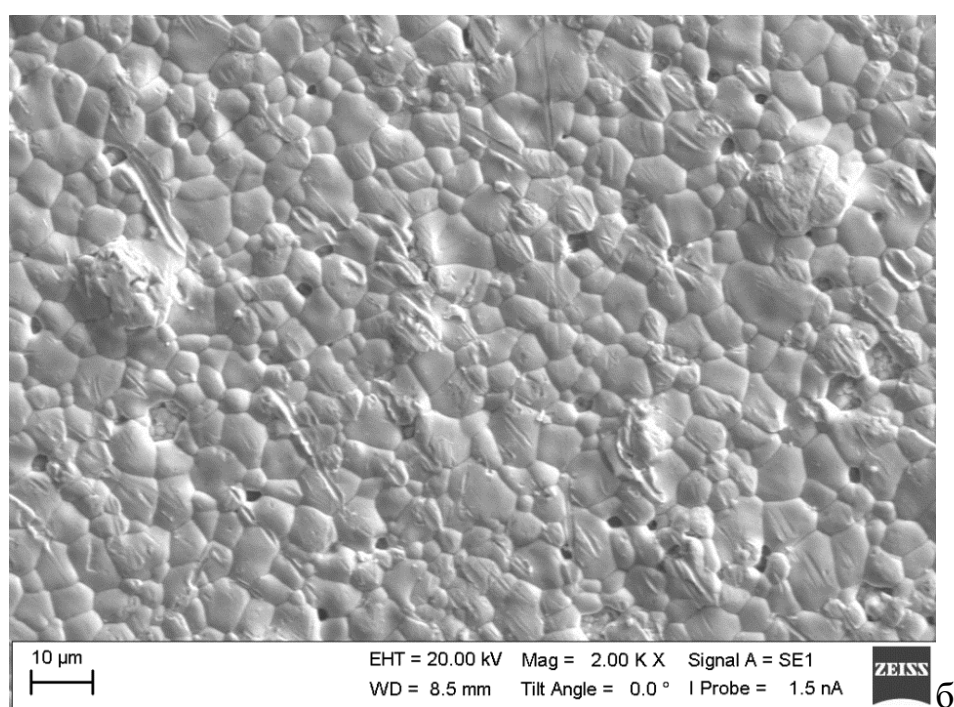
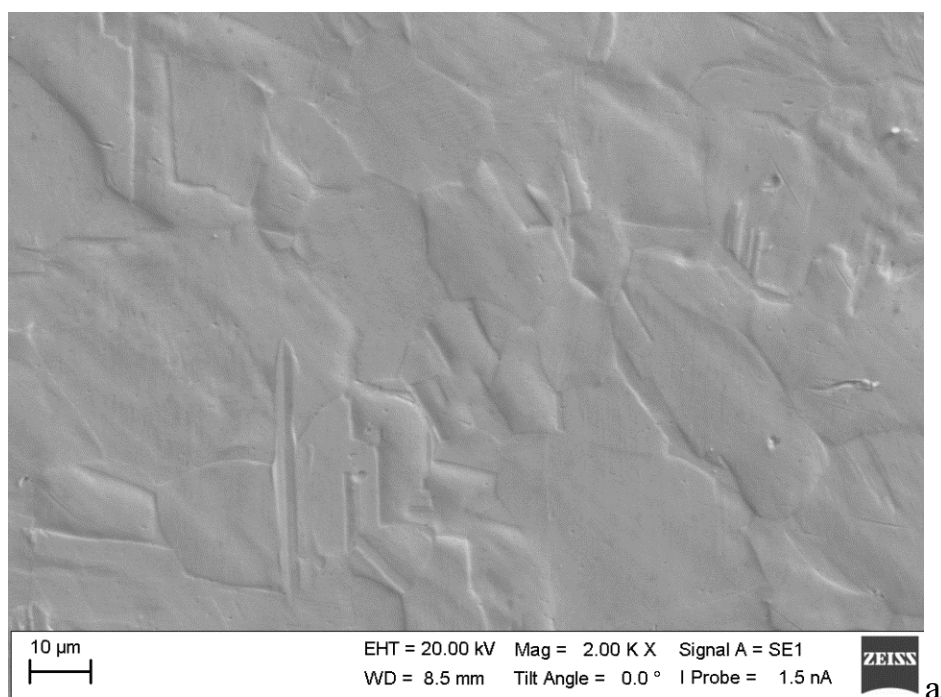


Рисунок 13. Латунная (а) и серебрянная (б) поверхности

Микроанализ пьезокерамики в поперечном сечении (рисунок 14) показал, что материал керамики состоит из Ti, Zr, Pb и O в соотношении, соответствующем цирконату-титанату свинца (ЦТС, $\text{PbTiO}_3 - \text{PbZrO}_3$). В формуле $\text{Pb}(\text{Zr}_x\text{Ti}_{1-x})\text{O}_3$ по результатам микроанализа $x=0,54$. Также элементный анализ выявил содержание стронция Sr в количестве $\sim 1,5$ мол. %.

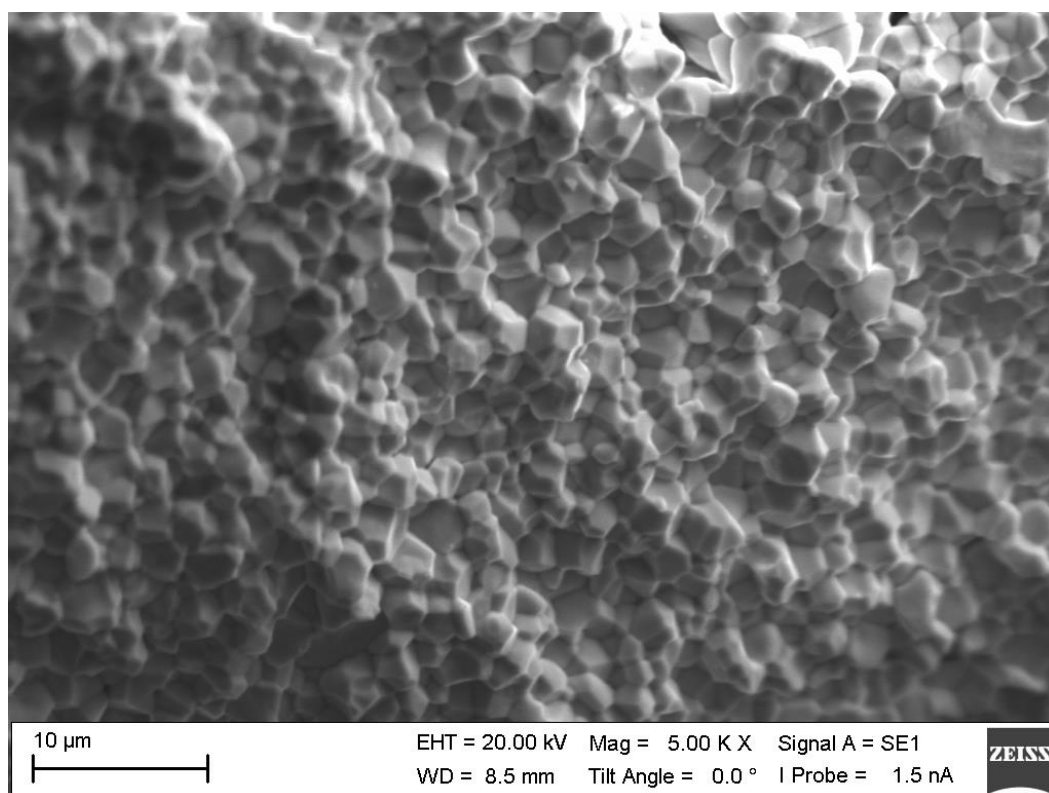
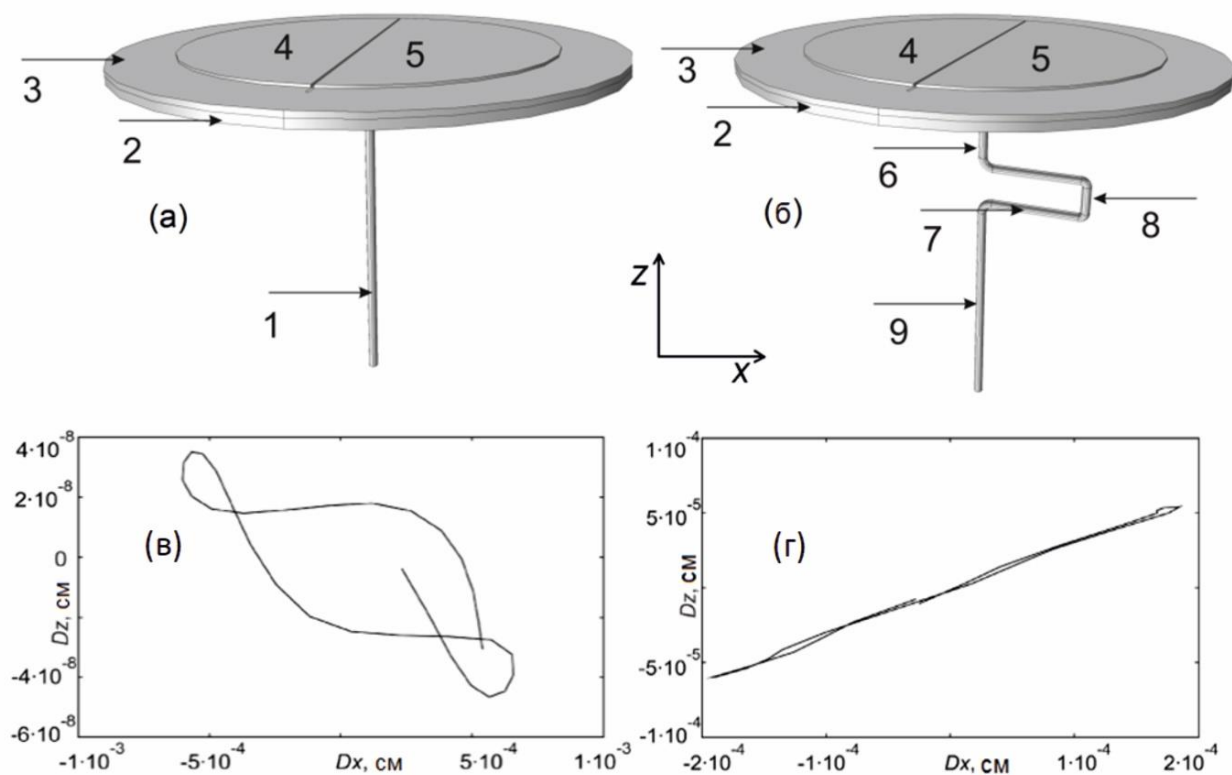


Рисунок 14. Поверхность излома керамики

Датчик регистрирует изменение упругого сопротивления крови в процессе её свёртывания. Игла-резонатор закреплена на пьезоэлектрическом элементе при помощи латунной цанги, пьезоэлемент представляет собой латунную основу, покрытую пьезокерамическим слоем и разделенную на два полукруглых сегмента (в последнем варианте). Для увеличения чувствительности датчика игла изогнута посередине в виде петли. Второй незакрепленный конец иглы погружается в кювету с образцом (нативная цельная кровь). Частота колебаний иглы-резонатора в воздухе и жидкости поддерживается одинаковой. Рабочий диапазон частот составляет 2600–3100 Гц. Полезным сигналом является разница между амплитудами колебаний в воздухе и жидкости. На рисунках 15, *а*, *б* представлены два варианта формы волновода, рассматриваемые при создании датчика.



1 – игла-резонатор; 2 – обод; 3 – латунный диск; 4, 5 – пьезоэлектрические полукруглые пластины; 6–9 – цилиндрические участки иглы резонатора с прямоугольной петлёй

Рисунок 15. Модель пьезоэлектрического датчика с прямой (а) и изогнутой иглой-резонатором (б) и рассчитанный вид траектории конца прямой иглы (в) и иглы с прямоугольной петлей (г) при установившихся колебаниях и частоте вынуждающей силы 2700 Гц

На рисунке 15, в представлен вид траектории нижнего конца иглы-резонатора, где Dx и Dz – горизонтальное и вертикальное смещения конца стержня из начального положения. Как следует из рисунка, данная траектория имеет сложный вид. Максимальное смещение конца иглы-резонатора из положения равновесия вдоль вертикальной оси не превышает 4×10^{-8} см, что сравнимо с величиной деформации латунного диска под механическим воздействием пьезоэлектрического слоя. Смещение вдоль горизонтального направления Dx на четыре порядка больше, чем Dz , что обусловлено наличием ассиметричной

нагрузки со стороны пьезоэлектрика-генератора – так как он представляет из себя пол окружности.

На рисунке 15, *г* представлен вид траектории конца иглы резонатора с петлеобразным изгибом. Как следует из полученных данных, траектория имеет вид практически прямой линии, соответствующей сложению взаимно перпендикулярных колебаний одинаковой частоты с нулевой разностью фаз.

Сравнение рисунков 15, *в* и 15, *г* показывает, что наличие петлеобразного изгиба у иглы приводит к увеличению амплитуды смещения Dz на три порядка при незначительном уменьшении Dx . Увеличение амплитуды напряжения на регистрирующем пьезоэлементе от иглы с прямоугольной петлей объясняется появлением дополнительного момента упругих сил, обеспечивающих изгибные колебания в месте петли и дополнительное давление на верхнюю часть иглы что, соответственно, усиливает давление латунной пластины на регистрирующий пьезоэлемент. Таким образом, напряжение $U(t)$, формируемое иглой с прямоугольной петлей, является более предпочтительным для регистрации влияния сил вязкого трения на амплитудно-частотные характеристики пьезодатчика. Этот сигнал имеет большую амплитуду и по форме близок к гармоническому, что упрощает его обработку при измерении и определении величины изменения амплитудно-частотных характеристик под влиянием сил вязкости [90, 110].



Рисунок 16. Различные варианты датчиков и волноводов, используемые в работе

Стоит отметить, что для создания датчика были предприняты попытки использования различных вариантов форм, длин волноводов, различные варианты крепления волновода к датчику (пайка, сварка, приклеивание и т. д.) (рисунок 16), однако оптимальным с точки зрения надежности, чувствительности, информативности оказался вариант, описанный выше.

Корпус датчика был изготовлен из алюминия (рисунок 17), в качестве демпфера использовалась силиконовая резина, под датчик в корпус вклеивалась прокладка в виде кольца, сверху на прижимную пластину наклеивались два резиновых демпфера, силой притяжения прижимной пластины можно регулировать чувствительность датчика.

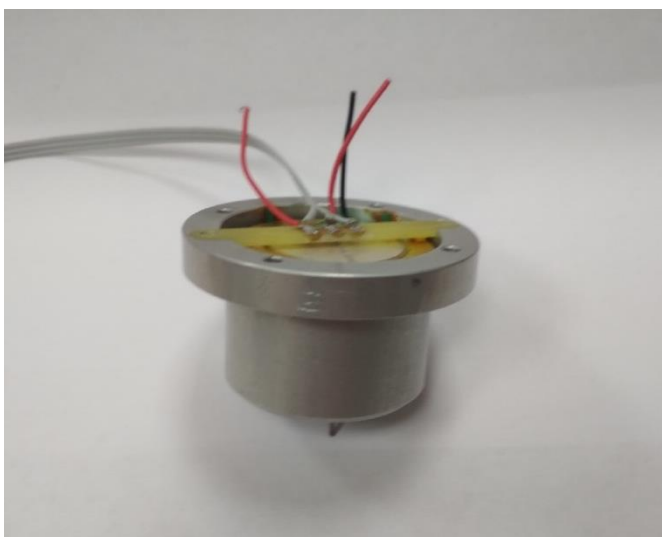


Рисунок 17. Корпус датчика

3.3 Аппаратная часть

Разработка аппаратной части включала в себя:

1. разработку схемотехники аппарата;
2. разработку конструкции корпуса (внешний дизайн);
3. разработку кюветы;
4. выбор периферийных устройств.

3.3.1 Разработка схемотехники аппарата

Основным интеллектуальным элементом аппарата является микроконтроллер ATmega2560-16AU, управляемый программой, хранящейся в его энергонезависимой памяти (ПЗУ) размером 256 Кб. Объем оперативной памяти микроконтроллера (ОЗУ) составляет 8 Кб, энергонезависимая память для хранения полученных результатов (EPROM) - 4 Кб, что не только достаточно для накопления и анализа данных в процессе работы, но и предоставляет возможность дальнейшей модернизации и появления новых функций.

Микроконтроллер обладает набором встроенных периферийных устройств для подключения необходимых аналоговых и цифровых устройств. Данный микроконтроллер выбран благодаря относительно низкой цене, надежности и достаточному уровню производительности [111, 112].

Индикация показаний в процессе работы происходит на четырёх строчном монохромном ЖК-дисплее; первая строка - текущий статус (калибровка, исследование, режим ожидания), вторая строка – статус термостата (нагрев включен/выключен), третья строка – текущая температура термостата, четвёртая строка – текущее значение амплитуды прибора. Для использования прибора при плохом освещении предусмотрена возможность включения подсветки дисплея и изменение её яркости.

Термостатирование измерительной кюветы является необходимым при работе с кровью (создание *ex vivo* условий близких к *in vivo*). Для управления термостатированием измеряемого образца в приборе присутствует нагревательный элемент и цифровой датчик температуры. Микроконтроллер поддерживает температуру термостата на установленном значении. Для включения и отключения термостата, изменения заданной температуры, к контроллеру подключены кнопки, также регулировка температуры доступна через пользовательское ПО – на вкладке «Управление».

Для связи с компьютером предусмотрен стандартный порт USB тип B, через который кабелем прибор подключается к ПК. Специальных драйверов не

требуется, при подключении компьютера к интернету система Windows автоматически устанавливает необходимые файлы для корректного соединения с устройством. В дополнение к кабельному USB-соединению прибор оснащен модулем Wi-Fi для беспроводного обмена данными со стационарным ПК или ноутбуком.

Помимо главной платы, на которой расположен микроконтроллер, узел питания, модуль Wi-Fi, в аппарате нами была разработана дополнительная – измерительная плата. Ее задача «взаимодействие» с датчиком устройства – усиление, преобразование и декодирование аналоговых сигналов датчика. Она выполнена с использованием микросхемы цифрового DDS-генератора сигналов (AD9833BRMZ), управляемой командами от микроконтроллера. Данная микросхема генерирует синусоидальный сигнал в диапазоне $+0,04...0,65$ В с перестраиваемой частотой, который преобразуется из однополярного в двуполярный переменный сигнал, усиливается и подаётся на одну из половин пьезоэлемента датчика (генератор). В зависимости от сопротивления среды, в которую погружена игла-резонатор, соединённая с пьезоэлементом, снимаемый со второй половины пьезодатчика (приемник) сигнал поступает в узел аналоговой обработки, в котором происходит усиление, преобразование из двуполярного переменного в постоянный сигнал, амплитуда которого пропорциональна максимальной амплитуде исходного сигнала. Полученное постоянное напряжение измеряется АЦП микроконтроллера, производится пересчёт значения напряжения с требуемыми коэффициентами для получения значений в нужном диапазоне. При запросе программы с ПК, микроконтроллер передаёт требуемое значение через порт USB, по полученным значениям строится график на экране ПК.

Для проверки работоспособности предлагаемой схемы был собран макетный образец прибора (рисунок 18).

Несмотря на то, что разработанный макетный образец прибора успешно прошел испытания, в процессе сборки, отладки и работы с ним выявились некоторые недостатки, которые потребовалось устранить и провести дополнительные улучшения.

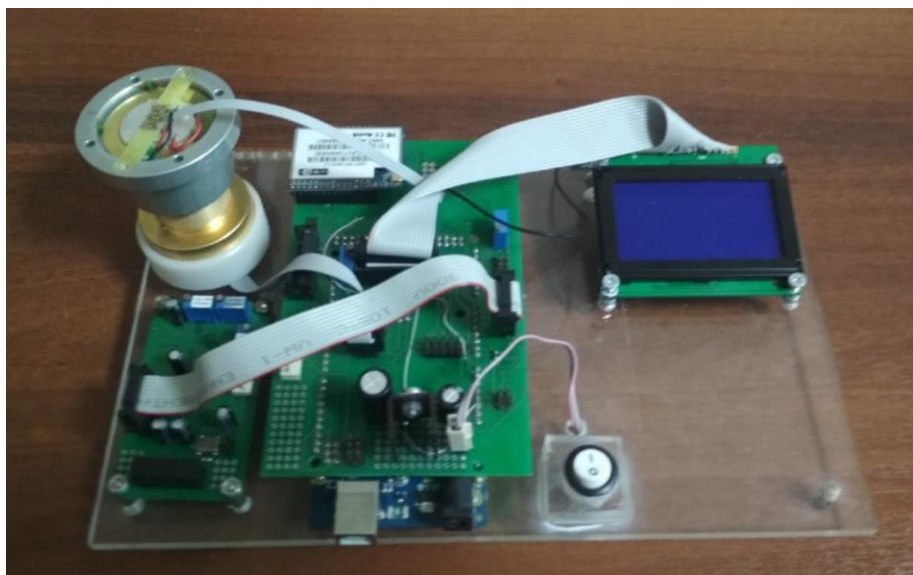


Рисунок 18. Макетный образец прибора

Вариант использования готовой покупной платы (MEGA 2560 R3 (ATmega2560-16AU CH340G)) управляющего контроллера, выбранный на этапе предварительного проектирования, себя не оправдал. Обоснован он был тем, что на этой плате был контроллер, блок формирования стабильного напряжения +5 В, необходимого для питания всех цифровых устройств и наличия USB конвертера для подключения к компьютеру.

После сборки всей схемы прибора выяснилось, что блок питания данной покупной платы не соответствует подключенной к нему нагрузке: Wi-Fi-модуля и подсветки ЖКИ-индикатора. Таким образом, в макетном образце прибора потребовалась установка дополнительного блока стабилизации напряжения, обеспечивающий стабильное выходное напряжение 5 В при изменении входного напряжения в пределах +8...+16 В.

Встроенный на плате (название) USB-преобразователь также имеет недостаток – при первом подключении к нему из программы управления на ПК происходит «сброс» управляющего контроллера. Это особенность коммерческой платы Arduino, реализованная для обеспечения возможности программирования контроллера по USB-интерфейсу.

Поскольку от покупной платы остался востребованным только микроконтроллер, он был перенесен на разработанную плату коммутации,

содержащую также USB-конвертер и блок стабилизации напряжения собственной разработки.

3.3.2 Разработка конструкции корпуса (внешний дизайн)

В качестве прототипа будущего корпуса был приобретен готовый заводской корпус (рисунок 19). Однако данный корпус не был выбран нами из-за ненадёжности конструкции, неподходящих размеров верхней площадки и относительно высокой цены. В связи с этими недостатками было решено разработать и изготовить собственный корпус.

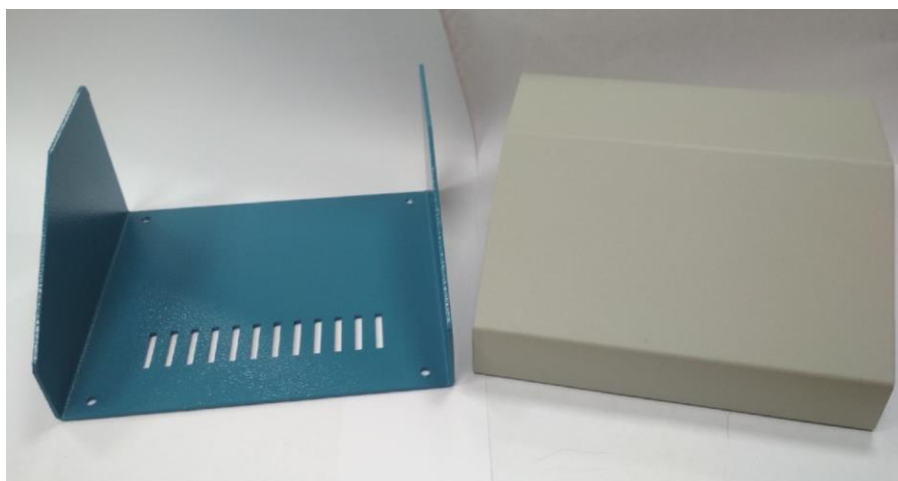


Рисунок 19. Покупной корпус прибора (крышка и дно)

В связи с необходимостью погружения иглы-волновода в кювету с исследуемым образцом (нативной венозной кровью) встал вопрос о разработке подъемного механизма. Рассматривались два варианта:

1. подъем термостата с кюветой к жестко закрепленному корпусу датчика;
2. опускание корпуса датчика к жестко закрепленному термостату с кюветой.

Второй вариант оказался предпочтительнее благодаря меньшему количеству проводников (к датчику три, к термостату - пять), что снижает вероятность их повреждения. Кроме того, жесткое крепление термостата в корпусе позволяет более точно спрогнозировать тепловое рассеивание от термостата и упрощает стабилизацию температуры.

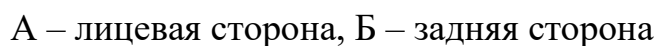


Рисунок 20. Внешний вид разрабатываемого аппарата (НПТЭГ «Меднорд»)

Назначение элементов следующее: 1. кнопка «ON/OFF» включения/выключения термостата; 2. индикатор соединения с ПК – «СВЯЗЬ С ПК»; 3. дисплей; 4. кнопки регулировки температуры термостата «◀▶»; 5. Игла; 6. корпус пьезоэлектрического датчика; 7. подъемный механизм; 8. термостат, в который помещается кювета; 9. тумблер включения/выключения аппарата; 10. разъем для подключения блока питания; 11. разъем для подключения к ПК с помощью кабеля USB; 12. шильда с маркировками согласно требованиям федерального закона № 323-ФЗ.

3.3.3 Разработка измерительной кюветы

На очередном этапе работы встал вопрос о емкости (кювете) для исследуемого образца. В качестве измерительных кювет рассматривались различные варианты, как по материалу изготовления, так и по объему и форме (рисунок 21). В конечном итоге был выбран вариант кюветы из медицинского полипропилена объемом 0,45 мл. Данный материал практически не оказывает действия на кровь, объем позволяет производить забор крови стандартным инсулиновым шприцем, что существенно уменьшает травматизм вен.



Рисунок 21. Внешний вид измерительных кювет

3.3.4 Выбор периферийных устройств

Периферийными устройствами в разрабатываемом программно-аппаратном комплексе являются: блок питания, кабель USB, персональный компьютер.

Требования, предъявляемые к блоку питания:

Входные параметры: питание от промышленной сети ~220 В, 50 Гц.

Выходные параметры:

- максимальный ток 3000 мА ± 10 %;
- выходное напряжение 12 В ± 10 %;
- мощность не более 36 Вт;
- длина провода не менее 1 м;
- выходной разъем 5,5×2,1 мм.

Требования, предъявляемые к ПК: комплекс обеспечивает совместимость аппарата с ПК минимально необходимой аппаратной конфигурации: процессор Intel или совместимый ПК с тактовой частотой не ниже 1 ГГц, наличие встроенной оперативной памяти объемом не менее 512 Мбайт, операционная система Windows 7 (или более поздних версий Windows 8, Windows 10), наличие высокоскоростного порта USB 2.0, монитор с минимальным разрешением 1024×600, свободная память не менее 150 Мбайт.

Требования, предъявляемые к кабелю USB: длина кабеля не менее 0,5 м, тип А-В, поддержка интерфейса USB 2.0

3.4 Отладка аппарата

Для проверки работоспособности макета аппарата в среде LabView была создана программа для проверки всех функций. На рисунке 22 представлен внешний вид интерфейса разработанной программы. Основные элементы и окна программы:

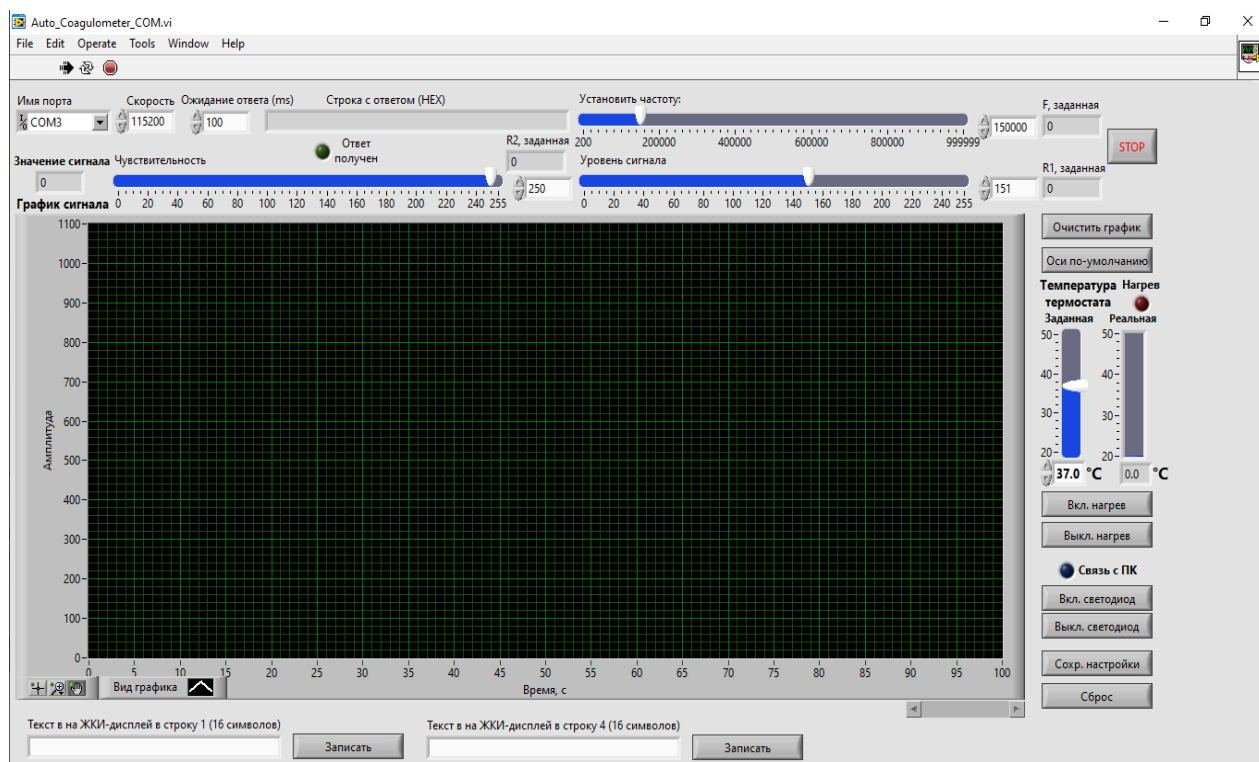


Рисунок 22. Внешний вид окна ПО

После монтажа элементов прибора в корпус возникли вопросы, которые были оперативно решены. Для исключения влияния внешних помех на полезный сигнал от датчика, а также сбоя основного контроллера и дисплея от разряда статического электричества при касании корпуса прибора была доработана схема питания. Ранее использовались выпрямительный диод и последовательно ему далее два линейных стабилизатора на 8 и 5 В. Ввиду значительного нагрева они не обеспечивали стабильный уровень напряжения. В качестве альтернативы эти элементы заменены на импульсный стабилизатор с диодом Шоттки (1N5822) и индуктивностью (470 мкГн) по выходу.

Добавлена возможность включать и отключать модуль Wi-Fi кнопками с передней панели прибора и посредством команды от компьютера. Статус питания модуля Wi-Fi сохраняется после отключения и повторного включения прибора. При включении прибора на четвёртой строке дисплея на короткое время выводится сообщение о том, включено или отключено питание модуля Wi-Fi. Технически для реализации возможности включения и отключения питания Wi-Fi модуля была

изменена электрическая схема, доработана печатная плата и выпущена новая техническая документация.

3.5 Программная часть

Программная часть разрабатываемого комплекса состояла из двух основных разделов: ПО микроконтроллера и пользовательский интерфейс для ПК.

3.5.1 Разработка ПО микроконтроллера

Обмен информацией пользовательским программным обеспечением и микроконтроллером осуществляется посредством управляющих команд. Текст-команда посылается в кодировке символов ASCII. В конце текста команды добавляется 2 байта контрольной суммы (далее «YY»), которые получаются вычислением по алгоритму расчёта CRC-16 для проверки истинности.

Управляющие команды и ответы

1) «SendYY» – ключевая команда, используемая для запроса напряжения, температуры термостата и состояния прибора.

Ответ: «UUXXRXTLFFFFFFAAABBBYY», где «UU» – два байта кода напряжения. Значение напряжения вычисляется из этих двух байт по формуле:

$$U = ((\text{InByte}[0] \text{ shl } 8) + \text{InByte}[1]) \times 0,01 \quad (1)$$

InByte[0] и InByte[1] – первый и второй байт соответственно; Shl – поразрядный сдвиг влево целого числа.

Z – знак «+» или «-» (положительная или отрицательная температура); R – символ-разделитель целой и дробной части, который берётся из команды установки температуры термостата (по умолчанию это запятая); XXRX – значение температуры термостата в кодировке ASCII, например: «+37,1» означает температуру в +37,1 °C; «T» – состояние нагрева термостата («0» – нагрев термостата выключен, «1» – включен); «L» – состояние светодиода на передней панели прибора («0» – светодиод выключен, «1» – включен); «FFFFFF» – значение частоты, установленной в приборе (всегда 6 байт, не значащие заменяются нулями); «AAA» – значение R1 (уровень сигнала), установленное в приборе (всегда

3 байта, не значащие заменяются нулями); «BBB» – значение R2 (чувствительность), установленное в приборе (всегда 3 байта, не значащие заменяются нулями).

2) «Freq=XXXXXXYY» – установка резонансной частоты, где «XXXXXX» – значение частоты в Герцах. Посылаемые символы значения частоты в кодировке ASCII. Если значение частоты менее шести значащих символов, всё равно посылаются должны 6 символов, где не значащие заменяются нулями. Например, 500 Гц должно посылаться как 000500.

Ответ: «ОКYY», означает успешное получение данных и установку нового значения частоты.

3) «R1=XXXY» – установка значения сопротивления R1 (уровень выходного сигнала), где «XXX» – значение сопротивления, которое должно находиться в диапазоне 0...255. Посылаемые символы значения сопротивления в кодировке ASCII. Если значение сопротивления менее трёх значащих символов, всё равно посылаются должны 3 символа, где не значащие заменяются нулями. Например, значение 5 должно посылаться как 005.

Ответ: «ОКYY», означает успешное получение данных и установку нового значения сопротивления.

4) «R2=XXXY» – установка значения сопротивления R2 (чувствительность), где «XXX» – значение сопротивления, которое должно находиться в диапазоне 0...255. Посылаемые символы значения сопротивления в кодировке ASCII. Если значение сопротивления менее трёх значащих символов, всё равно посылаются должны 3 символа, где не значащие заменяются нулями. Например, значение 5 должно посылаться как 005.

Ответ: «ОКYY», означает успешное получение данных и установку нового значения сопротивления.

5) «LED=1YY» – включить светодиод на лицевой панели прибора (CRC=177, 147 (\$B1, 93)).

Ответ: «ОКYY», означает успешное принятие команды и включение светодиода на передней панели.

6) «LED=0YY» – выключить светодиод на лицевой панели прибора (CRC=112, 83 (\$70, 53)).

Ответ: «OKYY», означает успешное принятие команды и выключение светодиода на передней панели.

7) «SAVESETYY» – сохранить в памяти прибора настройки частоты, уровня и чувствительности. Если с компьютера обновлялись надписи, выводимые в строку 1 или 4 дисплея, эти данные также сохраняются в энергонезависимой памяти прибора. При следующих включениях сохранённые в памяти установки извлекаются, и прибор будет использовать эти значения частоты, уровня и чувствительности и выводить надписи на дисплей (если они были изменены и сохранены) (CRC=233, 106 (\$E9, 6A)).

Ответ: «OKYY», означает успешное принятие команды и сохранения настроек в памяти прибора.

8) «RESETYY» – сброс контроллера (CRC=75, 190 (\$4B, BE)).

Ответ: «OKYY», после ответа примерно через 3 секунды устройство будет перезагружено. Параметры настройки измерительной платы будут взяты из памяти контроллера. Они будут теми, которые сохранились при последней отправке команды «SAVESET» (7).

9) «T=XXRXY» – команда установки температуры, которая должна поддерживаться в термостате. Здесь R – символ-разделитель целой и дробной части (по умолчанию «.»). Этот символ будет также отображаться на дисплее прибора и посылаться в ответе на команду ниже (запрос от прибора температуры). Заданные значения всегда посылаются тремя символами ASCII, даже если в значении есть незначащие нули. Например, установка температуры 5 °C должна посылаться как «T=05,0YY».

Ответ: «OKYY», означает успешное принятие команды и установку нового температурного порога для термостата.

10) «Heat=1» – команда включения нагрева термостата (CRC=205, 57 (\$CD, 39)).

Ответ: «ОКYY», означает успешное принятие команды и включение режима нагрева термостата.

11) «Heat=0» – команда выключения нагрева термостата (CRC=12, 249 (\$0C, F9)).

Ответ: «ОКYY», означает успешное принятие команды и выключение режима нагрева термостата.

12) «LCD1=XXXXXXXXXXXXXXXXXX» – команда для вывода текста в первую строку ЖКИ-индикатора прибора. Вместо XX... можно использовать 16 символов английских или русских букв, цифры, спецзнаки. Длина посылаемой строки символов не должна превышать 16-ти. Если длина посылаемой строки меньше 16-ти символов, рекомендуется дополнить до 16-ти символами «Пробел». Прибор в любом случае выводить на экран будет 16 символов, и, если в команде их будет меньше, на дисплее появятся непредвиденные, случайные символы. Послав 16 «пробелов» в этой команде можно очистить всю строку. Если требуется в дальнейшем, чтобы прибор при включении отображал эти обновлённые данные в строке, нужно сохранить их в энергонезависимой памяти прибора, отправив описанную выше команду «SAVESET».

Ответ: «ОКYY», означает успешное принятие команды и выключение режима нагрева термостата.

13) «LCD4=XXXXXXXXXXXXXXXXXX» – команда для вывода текста в четвёртую строку ЖКИ-индикатора прибора. Вместо XX... можно использовать 16 символов английских или русских букв, цифры, спецзнаки. Длина посылаемой строки символов не должна превышать 16-ти. Если длина посылаемой строки меньше 16-ти символов, рекомендуется дополнить до 16-ти символами «Пробел». Прибор в любом случае выводить на экран будет 16 символов, и, если в команде их будет меньше, на дисплее появятся непредвиденные, случайные символы. Послав 16 «пробелов» в этой команде можно очистить всю строку. Если требуется в дальнейшем, чтобы прибор при включении отображал эти обновлённые данные в строке, нужно сохранить их в энергонезависимой памяти прибора, отправив описанную выше команду «SAVESET».

Ответ: «ОКYY», означает успешное принятие команды и выключение режима нагрева термостата [113].

В процессе тестирования было выявлено несоответствие температуры, отображаемой на экране, реальной температуре в кювете с исследуемым образцом. Для исключения данной неточности отображения была проведена доработка программы микроконтроллера.

1. В доработанной версии значения измеренной температуры, выводимые на дисплей и передаваемые в ПК, округляются до $\pm 0,5$ °C, хотя реально измеряется температура по-прежнему с точностью $\pm 0,1$ °C, и регулировка термостата использует это более точное значение. Точность установки заданной температуры термостата кнопками теперь также $\pm 0,5$ °C. До такой же точности контроллер округляет заданную с ПК температуру.

2. Добавлена функция установки значения температуры с ПК, которое должно вычитаться из измеряемой датчиком температуры или прибавляться к ней. Это позволяет произвести устранение статической погрешности датчика и разности температур в месте его установки и внутри кюветы с образцом.

3. Исправлена ошибка, возникшая в предыдущей версии при реализации возможности управления питанием модуля Wi-Fi. Из-за этой ошибки иногда контроллер при включении не стартовал и прибор не включался. Теперь включение происходит без сбоев.

Для корректной работы в разных температурных режимах термостат подстраивался с использованием трех поправочных температурных коэффициентов: коэффициент 1 (команда «Delta_T1=ZXXRX») используется, если измеренная температура меньше 35,0 °C; коэффициент 2 (команда «Delta_T2=ZXXRX») используется, если измеренная температура в диапазоне 35,0...39,0 °C; коэффициент 3 (команда «Delta_T3=ZXXRX») используется, если измеренная температура больше 39,0 °C.

3.5.2 Разработка пользовательского ПО

Разработка пользовательского программного обеспечения «Гемо-5» для ПК производилась в среде программирования Embarcadero RAD Studio. Основной задачей разработанного ПО послужили: обмен данными с аппаратной частью (получение и сохранение информации от аппарата, калибровка и настройка), сохранение ФИО пациентов и их исследований в БД, онлайн запись исследования. В качестве системы управления базой данных был выбран Microsoft Access.

Для удобства навигации по программе интерфейс выполнен в виде быстрых вкладок (рисунок 23):

- Пациенты – база данных пациентов;
- Исследования – база данных исследований у выбранного пациента;
- Графики – главная вкладка, используется для отображения графиков исследований, показателей, отправки исследования на печать;
- Калибровка и тестирование – вкладка для подготовки АПК к работе – проведению ручной или автоматической калибровки;
- Новое исследование – on-line отображения проводимого исследования;
- Управление – вкладка для изменения настроек АПК;
- Нормы – вкладка для возможности корректировки норм в различных гендерных и возрастных группах.

Для связи ПО с ЛИС/МИС после проведения исследования в специально созданную папку сохраняется график в формате JPG*, показатели исследования заносятся в блокнот, надстройка со стороны ЛИС/МИС позволяет прочитывать эти данные и построить заключение.

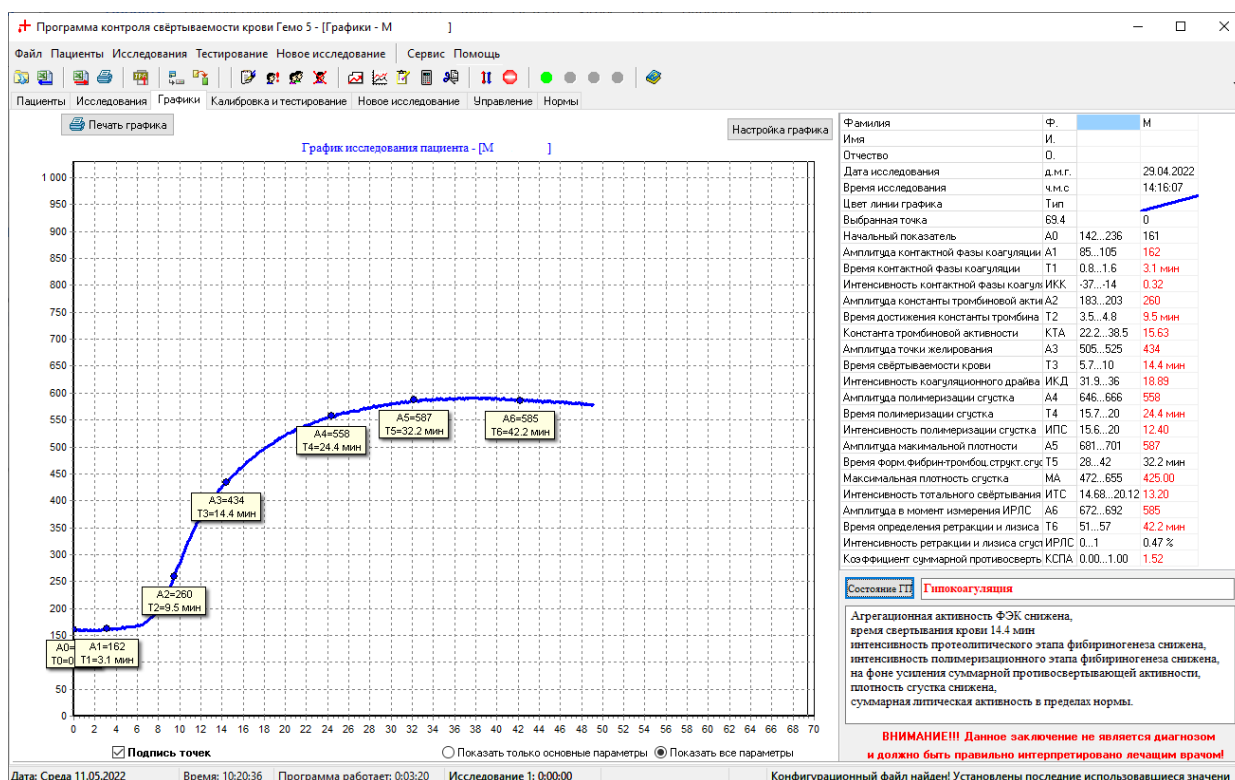


Рисунок 23. Интерфейс ПО «Гемо-5». Вкладка «Графики»

Расчёт параметров тромбоэластограммы

При отправке управляющей команды с ПК, микроконтроллер передаёт текущее значение напряжения. Итоговое значение амплитуды вычисляется из двух байт напряжения (UU) по формуле (1).

В режиме онлайн на основании полученных данных строится график изменения напряжения во времени (амплитуда в относительных единицах). Время исследования, как правило не занимает более 60 минут, однако в случаях тотальных гипокоагуляционных состояний может быть удлинено до 90 минут.

Записанная тромбоэластограмма характеризует функциональное состояние всех звеньев системы гемостаза (сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолиза) в венозной крови. Исследование проводилось на группе условно здоровых добровольцев (n=20) с полной записью ПТЭГ (рисунок 24). Представленные данные показывают, что ПТЭГ крови человека имеет характерный вид и может быть количественно оценена по ряду параметров.

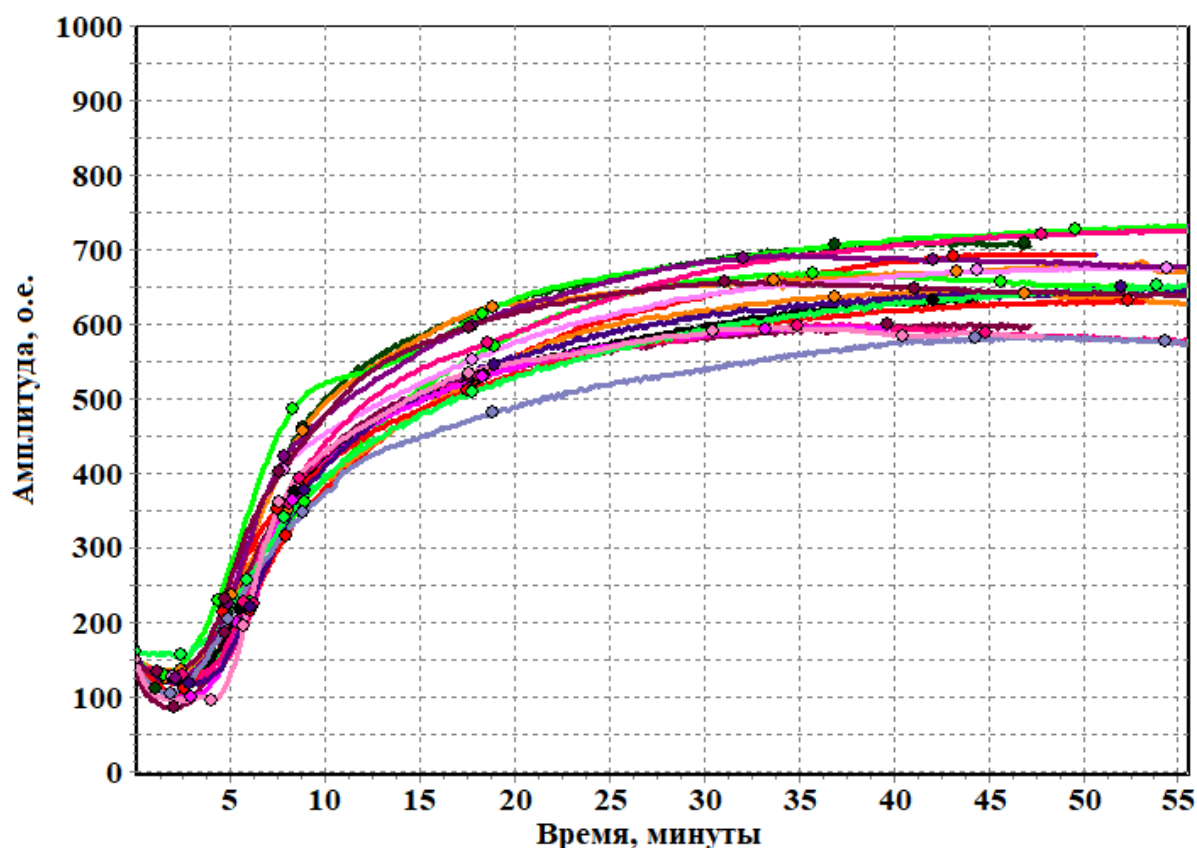


Рисунок 24. Типичные ПТЭГ условно здоровых добровольцев (n=20)

Пользовательское программное обеспечение «Гемо-5» производит расчет ряда параметров (амплитудных, временных и интегративных), представленных в таблице 1. Графическое представление дано на рисунке 25. Параметры тромбоэластограммы рассчитываются и сохраняются в базу данных в автоматическом режиме. Некоторые параметры (такие как T5 и зависящие от него ИТС, МА) могут изменяться по ходу регистрации изменения вязкоэластичных свойств крови, поэтому для их оценки, необходимо дождаться полной записи всего исследования.

Ряд точек выбран исходя из характерной формы графиков: начальная амплитуда графика (A0) (в связи с тем, что данный показатель не имеет клинического значения, в настройках ПО как правило по умолчанию 200 отн.ед.), минимальное значение амплитуды графика (A1-T1) (спуска графика вниз от начальных значений вероятнее всего связан с эффектом сепарации создаваемым иглой-резонатором), точка «перегиба» (A3-T3) – изменение тангенса угла наклона

кривой (точка желирования – переход из жидкого состояния в гелеобразное), максимальное значение амплитуды графика (A_5 - T_5) (может изменяться в процессе исследования, признается истинной если график не поднимается свыше 10 минут, а все остальные параметры T_1 - T_4 уже определены).

Точки A_2 - T_2 , A_4 - T_4 , A_6 - T_6 подобраны экспериментально для оценки определенных этапов фибриногенеза (тромбиновая, полимеризационная и фибринолитическая активности). Дополнительно к физическим параметрам (измеряемым) были введены рассчитываемые (интегративные) параметры ИКК, КТА, ИКД, ИПС, МА, ИРЛС, КСПА. Их введение обусловлено необходимостью унификации оценки различных звеньев системы гемостаза, повышения информативности теста.

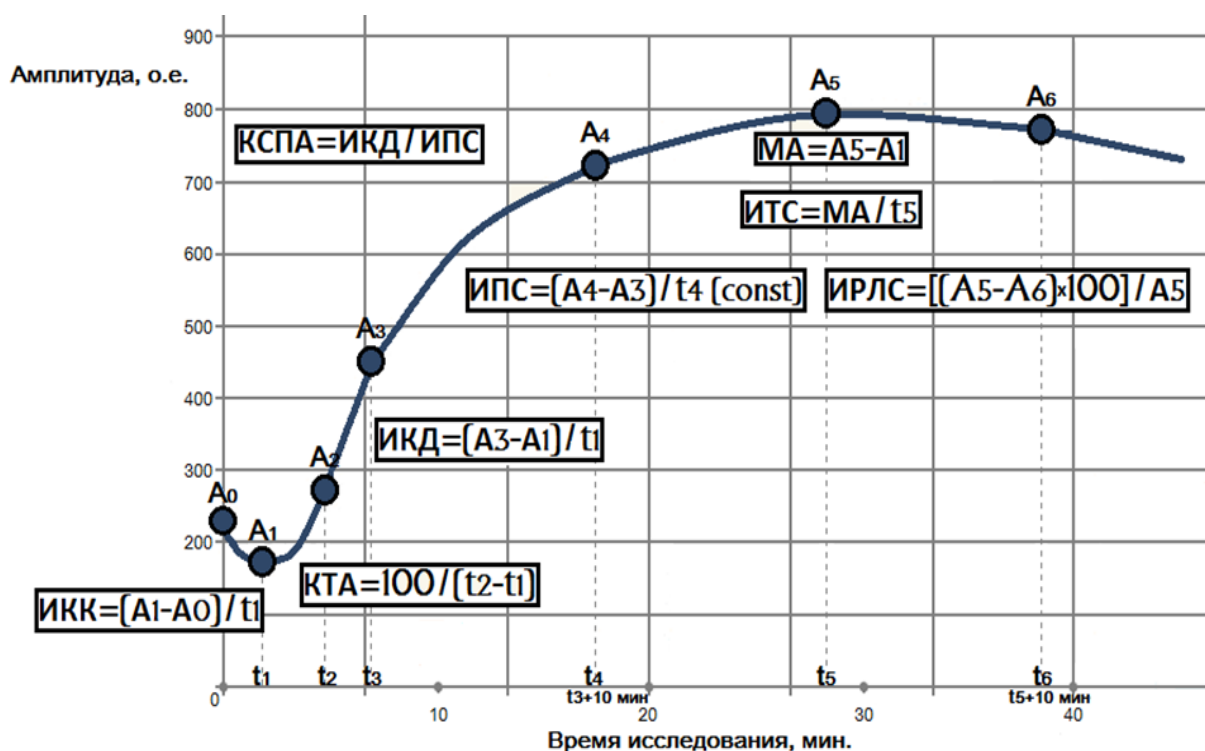


Рисунок 25. Информативные параметры ПТЭГ

Таблица 1. Параметры ПТЭГ

Сокращение	Параметр	Определение
A_i	текущий показатель амплитуды графика, отн.ед.	интегрированная кривая НПТЭГ, каждая точка которой (A_i)

		соответствует агрегатному состоянию системы в конкретный момент времени исследования (T_i)
T_i	текущее время исследования, мин.	интервал времени между началом исследования и текущим моментом исследования
A_0	начальный показатель агрегатного состояния крови в момент времени T_0 , отн.ед.	начальное значение амплитуды в момент времени T_0
A_1	амплитуда контактной фазы коагуляции, отн.ед.	максимальное снижение амплитуды за время T_1 (период реакции)
A_2	амплитуда константы тромбина, отн.ед.	увеличение амплитуды НПТЭГ на 100 отн.ед.
T_1	время контактной фазы коагуляции, мин.	период реакции (время в минутах от начала исследования до достижения минимальной амплитуды НПТЭГ – A_1)
T_2	время достижения константы тромбина, мин.	время достижения амплитуды A_2 НПТЭГ
T_3 (ТЖ)	время свёртывания крови, мин.	время свёртывания крови (точка желирования) определяется автоматически при изменении тангенса угла наклона кривой на 60 %
A_3	амплитуда времени свертывания крови, отн.ед.	величина амплитуды НПТЭГ в точке желирования
T_4	время полимеризации сгустка, мин.	регистрируется через 10 минут после T_3
A_4	амплитуда полимеризации сгустка, отн.ед.	значение амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения точки желирования
A_5	амплитуда образования фибринтромбоцитарной структуры сгустка, отн.ед.	максимальная амплитуда НПТЭГ, регистрируемая по истечении 10 минут при условии отсутствия изменений ± 5 отн.ед.
T_5	время формирования фибрин тромбоцитарной структуры сгустка, мин.	время достижения МА, т. е. время формирования поперечно сшитого фибрина
ИКК	интенсивность контактной фазы коагуляции	интенсивность контактной коагуляции определяется как

		частное от деления разницы амплитуд (A0-A1) на период реакции T1
КТА	константа тромбиновой активности	константа тромбиновой активности определяется как частное от деления амплитуды НПТЭГ A2= (100 const) на время (T2-T1)
ИКД	интенсивность коагуляционного драйва	интенсивность коагуляционного драйва определяется как частное от деления разницы амплитуд (A3-A1) на время свёртывания крови
ИПС	интенсивность полимеризации сгустка	интенсивность полимеризации сгустка определяется как частное от деления разницы амплитуд НПТЭГ (A4-A3) на постоянную временную = 10 мин.
МА	максимальная плотность сгустка, отн.ед.	максимальная амплитуда сгустка определяется как разница величин (A5-A1) в отн.ед., показатель, характеризующий максимальную плотность сгустка, обусловленную активностью тромбоцитов и количественную/качественную характеристику ПСФ
ИРЛС	интенсивность ретракции и лизиса сгустка, %	интенсивность лизиса и ретракции сгустка определяется в процентах, на которые уменьшается величина амплитуды сгустка в течение 10 мин. (A6) после достижения МА: $(A5-A6)/A5 \cdot 100 \%$.
КСПА	коэффициент суммарной противосвертывающей активности	определяется как частное от деления ИКД/ИПС

3.5.3 Система поддержки принятия решений

Система поддержки принятия решений призвана облегчить медицинским сотрудникам определение состояния ФССГ. Она не заменяет полноценный анализ графика «экспертом», однако позволяет получить «базовый» анализ графика.

Для запуска СППР необходимо получить минимум точку T5 (рисунок 25) – экспериментально найденную точку, при которой точность распознавания составит 98 %.

Для разработки СППР проанализировано 1186 графиков, и каждый отнесен к одной из 11 групп:

- норма с тенденцией к гиперкоагуляции;
- условная норма;
- норма с тенденцией к гипокоагуляции;
- структурная гиперкоагуляция;
- хронометрическая гиперкоагуляция;
- гиперкоагуляция;
- структурная гиперкоагуляция/хронометрическая гипокоагуляция;
- хронометрическая гипокоагуляция;
- структурная гипокоагуляция
- гипокоагуляция;
- структурная гипокоагуляция/хронометрическая гиперкоагуляция.

На вход классификатора поступает набор признаков, полученных в процессе проведения исследования с помощью пьезоэлектрического тромбоэластографа. Набор состоит из следующих признаков: A0, A1, T1, ИКК, A2, T2, КТА, A3, T3, ИКД, A4, T4, ИПС, A5, T5, МА, ИТС.

Классификатор состоит из трёх этапов (рисунок 26):

- 1) этап отделения нормы и нормы с тенденциями от других диагнозов;
- 2) этап постановки диагноза;
- 3) этап уточнения диагноза.

Первый этап представлен классификатором на основе применения алгоритма градиентного бустинга [114]. Классификатор анализирует значения следующих признаков: A0, A1, T1, ИКК, A2, T3, ИКД, A4, A5, МА, ИТС. Выполняется определение принадлежности к следующим классам:

- норма с тенденцией к гиперкоагуляции;

- условная норма;
- норма с тенденцией к гипокоагуляции;
- диагноз, отличный от нормы.

Точность перекрёстной проверки на наборе данных из 1186 анализов составляет 98,06 % (98,15 %). Анализы с результатами «Диагноз, отличный от нормы» после первого этапа поступают на вход классификатора второго этапа. Второй этап состоит из классификатора для структуры, классификатора для хронометрии и определения диагноза по результатам работы представленных классификаторов.

Классификатор для структуры основан на применении алгоритма градиентного бустинга и работает со следующими признаками: ИКК, КТА, АЗ, ТЗ, ИПС, Т5, МА, ИПС. Происходит классификация следующих диагнозов:

- структурная гиперкоагуляция;
- структурная норма;
- структурная гипокоагуляция.

Точность перекрёстной проверки на наборе данных из 1186 анализов составляет 94,18 %.

Классификатор для хронометрии основан на применении алгоритма случайного леса. Классификатор работает со следующими признаками: А0, А1, ИКК, Т2, КТА, АЗ, ТЗ, ИКД, Т4, А5, Т5, МА. Происходит классификация следующих результатов:

- хронометрическая гиперкоагуляция;
- хронометрическая норма;
- хронометрическая гипокоагуляция.

Точность перекрёстной проверки на наборе данных из 1186 анализов составляет 98,57 %.

На третьем этапе происходит уточнение диагноза для нормы с тенденцией к гиперкоагуляции и условной нормы. Анализы с результатами «Норма с тенденцией к гипокоагуляцией» после первого этапа и результатами «Структурная

гипокоагуляция» после второго поступают на вход третьего этапа. Третий этап представлен классификатором на основе алгоритма случайного леса, который работает со следующими признаками: A0, A1, T1, T2, ИПС, A5, МА. Происходит классификация следующих результатов:

- норма с тенденцией к гипокоагуляции;
- структурная гипокоагуляция.

Точность перекрёстной проверки на наборе данных из 163 анализов составляет 89,00 % (99,39 %). Итоговая точность перекрёстной проверки классификатора на наборе данных из 1186 анализов составляет 92,66 % (94,69 %).

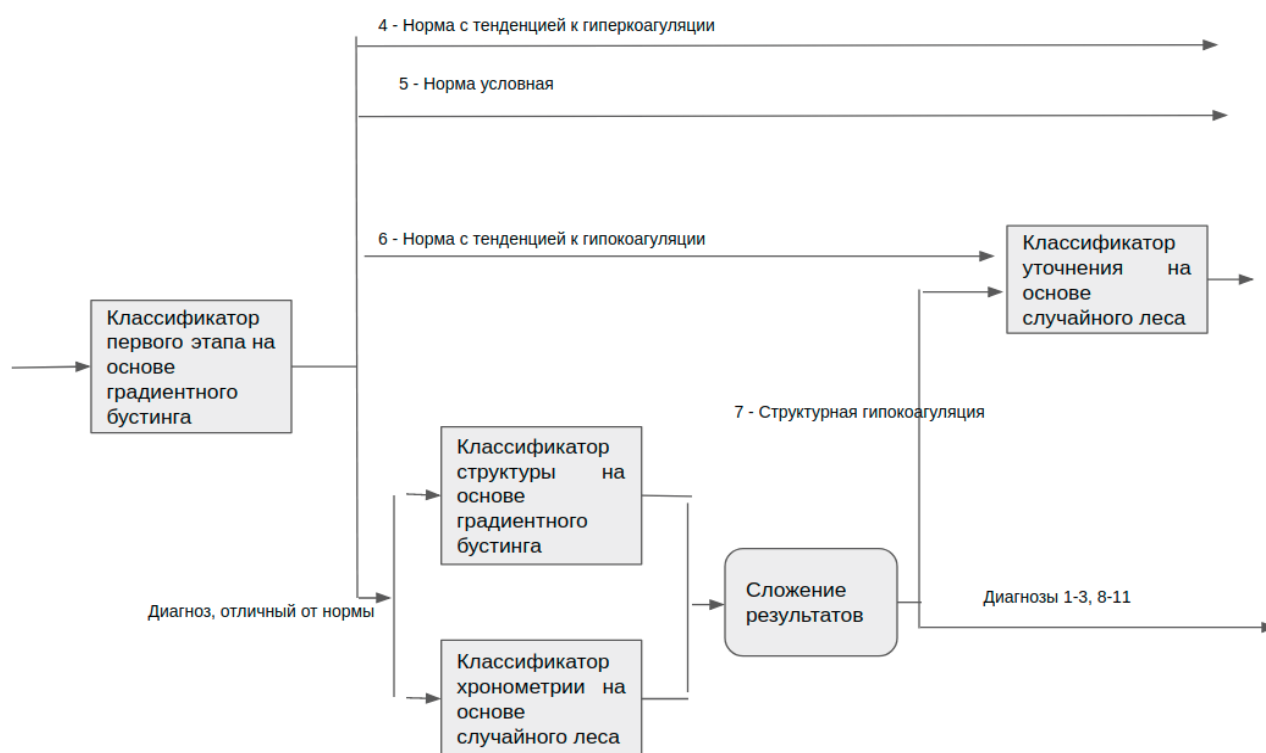


Рисунок 26. Структура классификатора

Выводы по главе 3

Результатом, описанным в данной главе, является разработанный аппаратно-программный комплекс НПТЭГ «Меднорд»:

- разработан прецизионный низкочастотный пьезоэлектрический датчик, разработана оптимальная конструкция иглы-волновода, позволяющие оценивать все этапы фибринообразования;

- разработана аппаратная часть комплекса для оценки текущего состояния системы гемостаза, регистрации и обработки сигналов с датчика, с учетом требований к медицинским приборам и эргономики;
- разработана программная часть аппаратно-программного комплекса для обработки, передачи, приема и анализа биомедицинских сигналов и данных.

Выполнена проектно-конструкторская работа, и подготовлена документация для серийного производства прибора. На основании исследования нативной венозной крови добровольцев и их статистической обработки, выделены характеристические параметры ПТЭГ, которые легли в основу системы поддержки принятия решений.

Комплекс совместно с эксплуатационной документацией предоставлен в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения для прохождения испытаний согласно разработанным ТУ 26.60.12-010-67002267-2017 и дальнейшей регистрации [115, 116].

Комплекс был одобрен для прохождения клинических испытаний. В настоящее время комплекс серийно выпускается ООО «Меднорд-Техника». В приложении 2 представлен акт внедрения.

Глава 4. Клинические испытания

В клиниках НИИ Фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (ФиРМ) в рамках клинико-лабораторных испытаний программно-аппаратного комплекса для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови (тромбоэластограф) НПТЭГ «Меднорд» ТУ 26.60.12-010-67002267-2017 получены референтные значения от 100 условно здоровых добровольцев, соответствующих критериям включения в исследования. Основные критерии включения в исследование представлены во второй главе диссертации.

Коагулологическое исследование крови проводилось на бедной тромбоцитами плазме с использованием 4-канального полуавтоматического коагулометра Amelung KC 4 delta. Для забора крови использовались пробирки BD-Vacutainer с цитратом натрия объемом 4,5 мл. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели коагулологического исследования условно здоровых добровольцев (n=30)

Показатель	Группа контроля (n=30)
АЧТВ, с	28,1 $\pm$ 2,1
ПТВ, с	13,7 $\pm$ 0,6
Фибриноген, г/л	2,7 $\pm$ 0,5
РФМК, мг/100 мл	4,0 $\pm$ 1,2
D-d, нг/мл	43,7 $\pm$ 9,08

Полученные результаты показателей коагулограммы соответствуют значениям, принятым за нормативные, что позволило обследуемым продолжать участие в исследовании.

4.1 Сравнение с референтным устройством

Изучение характеристик процесса свертывания крови проводили в рамках сравнительного лабораторного исследования чувствительности и воспроизводимости полученных результатов на анализируемом аппаратно-

программном комплексе для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови (тромбоэластограф) НПТЭГ «Меднорд» и референтном устройстве – аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд» (Меднорд, Россия. ФСР 2010/09767 от 30.12.2010).

4.1.1 Условно здоровые добровольцы

Для исследования использовалась цельная нестабилизированная кровь тех же 30 здоровых добровольцев, взятая без использования жгута одноразовым трехкомпонентным силиконированным шприцем (объем забранной крови составлял 2 мл). Далее полученный образец помещался в одноразовую кювету объемом 0,45 мл, располагающуюся в термостате аппаратно-программного комплекса АРП-01М «Меднорд» (Меднорд, Россия. ФСР 2010/09767 от 30.12.2010) и в одноразовую кювету объемом 0,45 мл, располагающуюся в термостате аппаратно-программного комплекса для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови (тромбоэластограф) НПТЭГ «Меднорд». Полученные графики и показатели представлены на рисунках 27, 28 и в таблице 3.

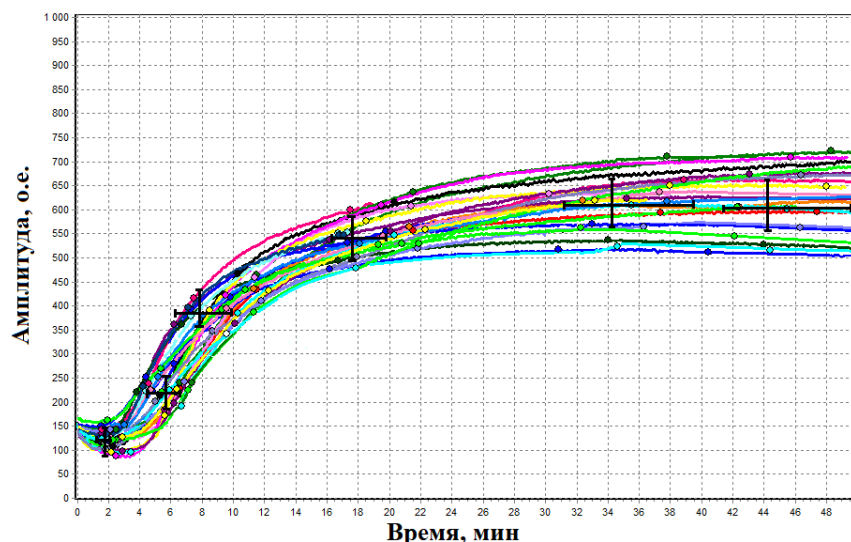


Рисунок 27. Кривые пьезотромбоэластограммы условно здоровых добровольцев (n=30), полученные с использованием аппаратно-программного комплекса АРП-01М «Меднорд»

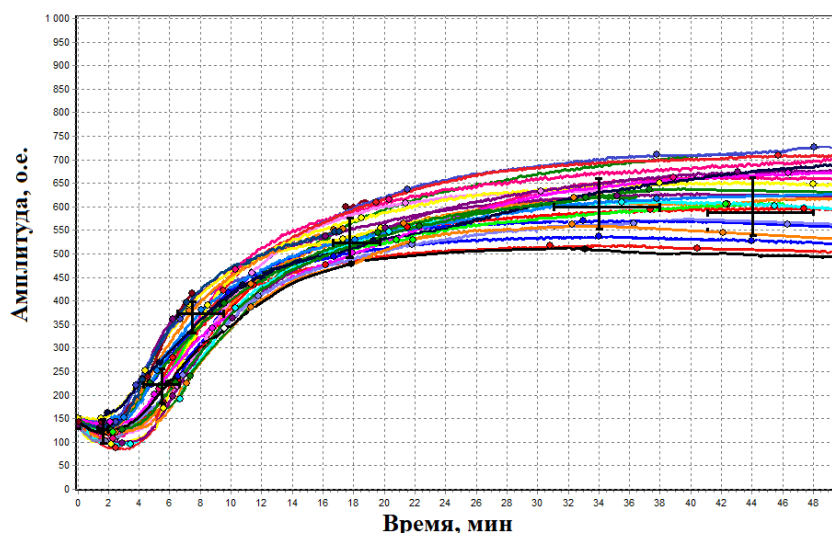


Рисунок 28. Кривые пьезотромбоэластограммы условно здоровых добровольцев (n=30), полученные с использованием аппаратно-программного комплекса для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови (тромбоэластограф) НПТЭГ «Меднорд»

Исходя из полученных ПТЭГ, можно сделать вывод о высокой повторяемости результатов исследований. Данные, представленные в таблице 3, показывают незначительный разброс между нижними и верхними квантилями.

Таблица 3. Анализируемые и сравниваемые характеристики свертывания крови условно здоровых добровольцев (n=30)

Показатель	НПТЭГ «Меднорд»	АРП-01 М «Меднорд»
T1, мин	1,5 [1,2; 1,6]	1,5 [1,1; 1,9]
T3, мин	7,6 [5,9; 9,2]	7,5 [6,4; 9,5]
T5, мин	34 [31; 38]	34,1 [31,4; 38,5]
ИКК, отн.ед.	27 [16; 33]	27,9 [15,9; 33,8]
КТА, отн.ед.	30 [25; 36]	30,9 [24,6; 38,5]
ИКД, отн.ед.	37 [32,5; 42,2]	35,0 [29,9; 41,5]
ИПС, отн.ед.	16,75 [13,65; 19,65]	16,9 [13,9; 20]
КСПА, отн.ед.	2,35 [1,9; 2,6]	2,2 [1,8; 2,4]
МА, отн.ед.	502 [466; 560]	510,5 [470,5; 586,5]

Продолжение таблицы 3

ИТС, отн.ед.	17,04 [14,68; 20,12]	16,9 [12,4; 19]
ИРЛС, %	0,9 [0,1; 2,2]	0,7 [0,3; 2,2]

С целью сравнения полученных результатов по оценке характеристик процесса свертывания крови при использовании испытуемого аппаратно-программного комплекса для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови (тромбоэластограф) НПТЭГ «Меднорд» (у) и референтной методике измерений – аппаратно-программного комплекса АРП-01М «Меднорд» (х) выполнен статистический анализ для двух независимых выборок (таблица 4).

Как следует из данных таблицы 4, характеристики состояния гемостатического потенциала условно здоровых добровольцев, оцененные испытуемым АПК НПТЭГ «Меднорд» и референтным методом с использованием прибора АРП-01М «Меднорд», в статистически заданных (значимых) параметрах являются однородными.

Таблица 4. Результаты статистической обработки измеряемых характеристик фибриногенеза

Test Statistics (x-y)											
	T1	ИКК	КТА	T3	ИКД	ИПС	T5	МА	ИТС	КПА	ИРЛС
Mann–Whitney U	423,5	355	335,5	332	371	393,5	313	318,5	348	418,5	63,5
Wilcoxon W	858,5	790	770,5	797	806	828,5	778	783,5	783	853,5	141,5
Z	-0,175	-1,213	-1,511	-1,563	-0,970	-0,629	-1,850	-1,766	-1,319	-0,250	-0,792
p	0,861	0,225	0,131	0,118	0,332	0,529	0,064	0,077	0,187	0,802	0,428

Проведенный анализ сравнения двух множеств характеристик (х и у) показал, что при заданном уровне значимости ($p < 0,05$) можно говорить о статистическом

равенстве двух множеств – состояния гемостатического потенциала условно здоровых добровольцев, оцененное испытуемым комплексом (НПТЭГ «Меднорд») и референтным методом с использованием АРП-01М «Меднорд». Анализируемые характеристики процесса свертывания крови сравнимы и не имеют статистически значимых различий.

4.1.2 Пациенты с посттромбофлебитическим синдромом (ПТФС)

Исходя из программы клинико-лабораторных испытаний НПТЭГ «Меднорд», следующим этапом исследования явилось определение состояния системы гемостаза у 30 пациентов НИИФиРМ Томского НИМЦ с посттромбофлебитическим синдромом (ПТФС). Данные коагулологического исследования представлены в таблице 5.

Представленные результаты характеризуют гемостатический потенциал пациентов с ПТФС как состояние с гиперкоагуляционной направленностью, что в стандартах терапии этого заболевания определяет возможность назначения противотромботической терапии.

Таблица 5. Результаты коагулологического исследования крови у пациентов с ПТФС и здоровых добровольцев – группы контроля

Показатель	Пациенты с ПТФС (n=30)	Группа контроля (n=30)
АЧТВ, сек	24,92 ±1,30	28,1 ±2,1*
Тромбиновое время, сек	9,55 ±0,41	11,3 ±0,7*
Протромбиновое время, сек	13,34 ±1,05	13,7 ±0,6
Фибриноген общий, г/л	3,3 ±0,12	2,7 ±0,5*
РФМК, мг/100 мл	11,88 ±1,53	4,0 ±1,2*
D-димер, нг/мл	61,87 ±12,62	43,7 ±9,08

* – достигнутый уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты характеристик фибриногенеза в группе 30 пациентов с ПТФС, оцениваемых изучаемым комплексом НПТЭГ «Меднорд» и референтным комплексом АРП-01М «Меднорд», представлены в таблице 6. На рисунках 29, 30 представлены кривые оцененных характеристик фибриногенеза, полученные с использованием НПТЭГ «Меднорд» и его референтного аналога – АРП-01М «Меднорд», соответственно.

Как видно из данных таблицы 6 и приведенных графиков, умеренное гиперкоагуляционное состояние гемостатического потенциала 30 пациентов с ПТФС, оцененное испытываемым АПК НПТЭГ «Меднорд» и референтным методом с использованием АРП-01М «Меднорд», анализируемые характеристики процесса свертывания крови сравнимы и не имеют статистически значимых различий.

Таблица 6. Характеристики фибриногенеза у 30 пациентов с ПТФС

Показатель	Пациенты с ПТФС	
	НПТЭГ «Меднорд»	АРП-01М «Меднорд»
T1, мин	0,5 [0,3; 1]	0,49 [0,3; 0,9]
T3, мин	4,5 [3,8; 4,9]	4,5 [3,7; 5]
T5, мин	34 [29,8; 42,6]	35,2 [29,7; 40]
ИКК, отн.ед.	39,3 [28,3; 60]	44,2 [24,5; 67,7]
КТА, отн.ед.	70 [60; 78,4]	71,1 [58,8; 81,3]
ИКД, отн.ед.	67,8 [57,6; 77,3]	69,3 [62,4; 80]
ИПС, отн.ед.	20,8 [18,7; 23]	21,1 [20; 23,3]
КСПА, отн.ед.	3,1 [2,8; 3,9]	3,2 [2,9; 3,9]
МА, отн.ед.	680,5 [640,5; 748,8]	660,5 [628; 735]
ИТС, отн.ед.	19,5 [15,5; 23]	19,1 [16,5; 23]
ИРЛС, %	1,3 [0,5; 2]	1,3 [0,5; 2,4]

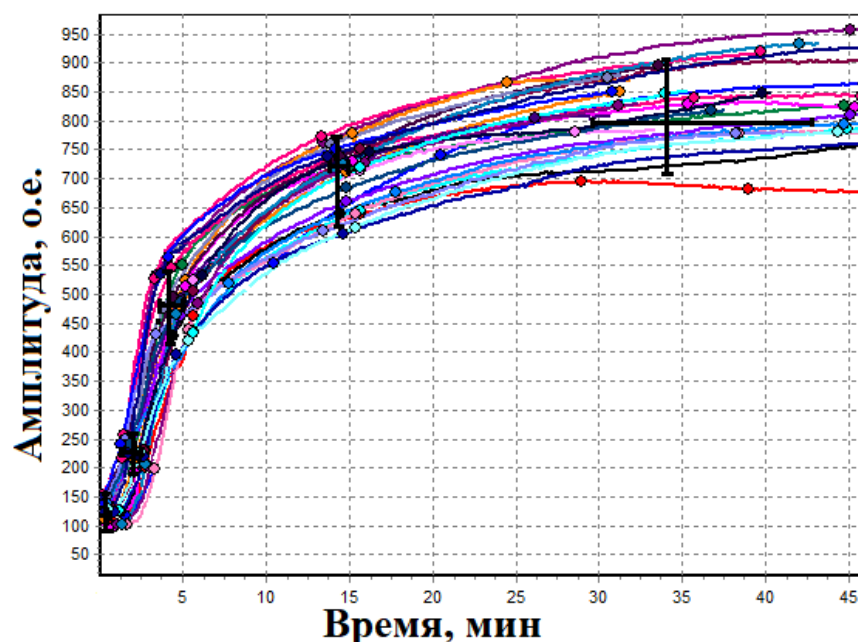


Рисунок 29. Графики оцененных характеристик фибриногенеза, полученных у 30 пациентов с ПТФС с использованием НПТЭГ «Меднорд»

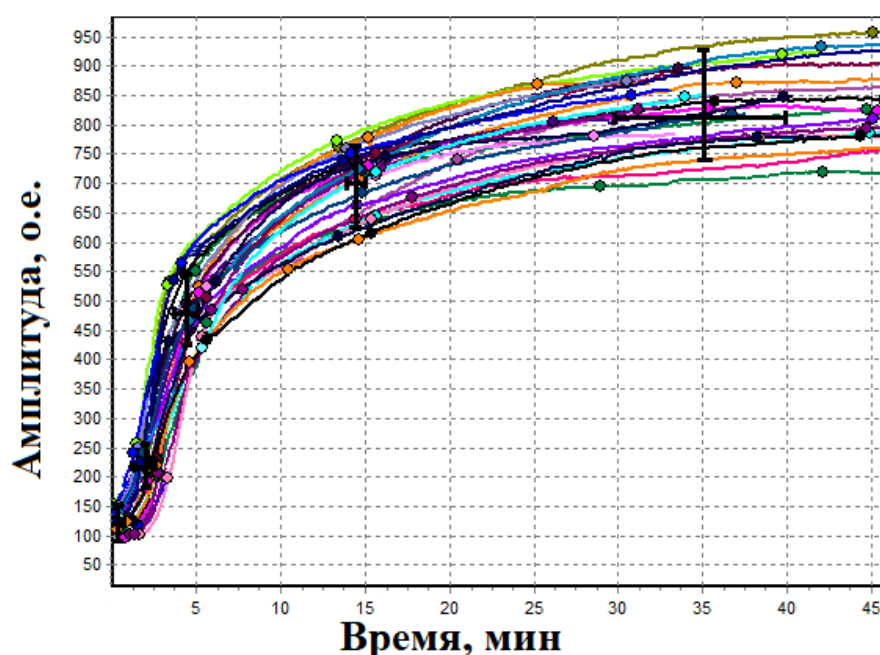


Рисунок 30. Графики оцененных характеристик фибриногенеза, полученных у 30 пациентов с ПТФС с использованием АПК АРП-01М «Меднорд»

4.1.3 Сравнение до и через 2 часа медикаментозной гипокоагуляции, вызванной введением гепарината натрия

В рамках программы клинко-лабораторных испытаний НПТЭГ «Меднорд» у 10 пациентов с ПТФС проведено исследование состояния гемостатического

потенциала до и через 2 часа медикаментозной гипокоагуляции, вызванной п/к введением 5000 Ед гепарината натрия.

Исследования гемостатического потенциала пациентов проводилось аналогичным способом, описанным выше. Полученные результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7. Оцениваемые характеристики пьезотромбоэластограммы у 10 пациентов с ПТФС до медикаментозной гипокоагуляции и через 2 часа с момента п/к введения 5000 Ед гепарината натрия

Показатель	Пациенты с ПТФС			
	НПТЭГ «Меднорд»		АРП-01М «Меднорд»	
	Фон	Медикаментозная гипокоагуляция	Фон	Медикаментозная гипокоагуляция
T1, мин	0,5 [0,3; 1]	2,7 [1,4; 3]***	0,5 [0,3; 0,9]	2,6 [1,5; 3,1]***
T3, мин	4,5 [3,8; 4,9]	16,4 [13,9; 18,3]***	4,5 [3,7; 5]	16,1 [14; 18]***
T5, мин	34 [29,8; 42,6]	42 [31,5; 49,5]	35,4 [29,7; 40]	42,1 [31,4; 49,52]
ИКК, отн.ед.	39,3 [28,3; 60]	40,3 [31,1; 61,9]	44,4 [24,5; 67,7]	45,7 [31,4; 68,3]
КТА, отн.ед.	70 [60; 78,4]	21,5 [18,7; 28,2]***	71,4 [58,8; 81,3]	21,6 [18,5; 28]***
ИКД, отн.ед.	67,8 [57,6; 77,3]	22,6 [22; 33,4]***	69,7 [62,4; 80]	25,6 [21,8; 33,5]***
ИПС, отн.ед.	20,8 [18,7; 23]	13,9 [13; 21]***	21,6 [20; 23,3]	14,8 [12,9; 20,9]***
КСПА, отн.ед.	3,1 [2,8; 3,9]	2,5 [2; 2,9]***	3,3 [2,9; 3,9]	2,3 [1,9; 2,8]***

Продолжение таблицы 7

МА, отн.ед.	680,5 [640,5; 748,8]	614 [472; 686,7]**	667,5 [628; 735]	610,5 [470,5; 686,5]**
ИТС, отн.ед.	19,5 [15,5; 23]	18,2 [15; 23,7]	19,1 [16,5; 23]	18,5 [15,2; 22]
ИРЛС, %	1,3[0,5; 2]	0,5 [0,3; 1,3]	1,4 [0,5; 2,4]	0,44 [0,31; 1,26]
** – достигнутый уровень значимости $p \leq 0,01$; *** – достигнутый уровень значимости $p \leq 0,001$.				

Как следует из представленных данных, гепаринат натрия в дозировке 5000 Ед вызывает выраженное угнетение тромбиновой активности и интенсивности протеолитического и полимеризационного этапов фибриногенеза, повышение суспензионной стабильности крови, повышение времени ее желирования, снижение плотности сгустка и снижение напряженности антикоагулянтного потенциала крови, что было зарегистрировано исследуемым комплексом НПТЭГ «Меднорд» и используемым в качестве референтного АРП-01М «Меднорд». Оцениваемые характеристики фибриногенеза обоими аппаратно-программными комплексами являются практически идентичными и не имеют статистически значимых различий.

4.1.4 Сравнение до и через 4 часа медикаментозной гипокоагуляции, вызванной введением клексана

В рамках программы клинико-лабораторных испытаний НПТЭГ «Меднорд» у 10 пациентов с ПТФС проведено исследование состояния гемостатического потенциала до и через 4 часа медикаментозной гипокоагуляции, вызванной п/к введением 0,4 мл клексана (Санофи-Авентис). Оцениваемые на изучаемом и референтном аппаратно-программном комплексе характеристики пьезотромбоэластограммы у 10 пациентов с ПТФС в условиях медикаментозной

гипокоагуляции, вызванной п/к введением 0,4 мл клексана (Санофи-Авентис), представлены в таблице 8.

Таблица 8. Оцениваемые характеристики фибриногенеза у 10 пациентов с ПТФС в условиях медикаментозной гипокоагуляции, вызванной п/к введением 0,4 мл клексана (Санофи-Авентис)

Показатель	Пациенты с ПТФС			
	НПТЭГ «Меднорд»		АРП-01М «Меднорд»	
	Фон	Медикаментозная гипокоагуляция	Фон	Медикаментозная гипокоагуляция
Т1, мин	0,5 [0,3; 1]	8,8 [1,5; 3,1]***	0,5 [0,3; 0,9]	8,3 [1,6; 3,2]***
Т3, мин	4,5 [3,8; 4,9]	41 [23,7; 78,4]***	4,5 [3,7; 5]	40,2 [34; 68]***
Т5, мин	34 [29,8; 42,6]	60,2 [31,9; 67,5]	35,4 [29,7; 40]	58,2 [32,4; 60,3]
ИКК, отн.ед.	39,3 [28,3; 60]	3,9 [1,1; 6,9]	44,4 [24,5; 67,7]	4,6 [1,4; 8,3]
КТА, отн.ед.	70 [60; 78,4]	7,0 [6,7; 16,2]***	71,4 [58,8; 81,3]	8,5 [1,8; 18,1]***
ИКД, отн.ед.	67,8 [57,6; 77,3]	14,5 [9,3; 26,4]***	69,7 [62,4; 80]	8,5 [2,8; 13,6]***
ИПС, отн.ед.	20,8 [18,7; 23]	8,6 [3,3; 12,9]***	21,6 [20; 23,3]	5,2 [2,7; 9,1]***
КСПА, отн.ед.	3,1 [2,8; 3,9]	1,7 [1,1; 2,1]***	3,3 [2,9; 3,9]	1,6 [1,0; 2,1]***
МА, отн.ед.	680,5 [640,5; 748,8]	437 [359; 615,7]**	667,5 [628; 735]	398,4 [370,1; 610,4]**

Продолжение таблицы 8

ИТС, отн.ед.	19,5 [15,5; 23]	7,3 [6,0; 13,9]	19,1 [16,5; 23]	6,8 [5,1; 16,1]
ИРЛС, %	1,3 [0,5; 2]	0,41 [0,3; 1,5]	1,4 [0,5; 2,4]	1,17 [0,38; 1,75]
** – достигнутый уровень значимости $p \leq 0,01$; *** – достигнутый уровень значимости $p \leq 0,001$.				

Как следует из представленных данных, п/к введение 0,4 мл клексана (Санофи-Авентис) вызывает снижение тромбиновой активности и интенсивности протеолитического и полимеризационного этапов фибриногенеза, повышение суспензионной стабильности крови, повышение времени ее желирования, снижение плотности сгустка и снижение напряженности антикоагулянтного потенциала крови, что было зарегистрировано исследуемым программно-аппаратным комплексом НПТЭГ «Меднорд» и используемым в качестве референтного аппаратно-программным комплексом АРП-01М «Меднорд». Оцениваемые характеристики фибриногенеза обоими аппаратно-программными комплексами были идентичны и не имели статистически значимых различий.

4.1.5 Сравнение до и через 4 часа медикаментозной гипокоагуляции, вызванной введением дабигатрана

В рамках программы клинико-лабораторных испытаний программно-аппаратного комплекса НПТЭГ «Меднорд» ТУ у 10 пациентов с ПТФС проведено исследование состояния гемостатического потенциала до и через 4 часа медикаментозной гипокоагуляции, вызванной приемом 110 мг дабигатрана (Берингер Ингельхайм). Оцениваемые на изучаемом и референтном аппаратно-программном комплексе характеристики пьезотромбозластограммы у 10 пациентов с ПТФС в условиях медикаментозной гипокоагуляции, вызванной приемом 110 мг дабигатрана (Берингер Ингельхайм), представлены в таблице 9.

Таблица 9. Оцениваемые характеристики фибриногенеза у 10 пациентов с ПТФС в условиях медикаментозной гипокоагуляции, вызванной приемом 110 мг дабигатрана (Берингер Ингельхайм)

Показатель	Пациенты с ПТФС			
	Тромбоэластограф «Меднорд»		АРП-01М «Меднорд»	
	Фон	Медикаментозная гипокоагуляция	Фон	Медикаментозная гипокоагуляция
Т1, мин	0,5 [0,3; 2,1]	4,8 [3,5; 5,1]***	0,5 [0,3; 1,9]	4,0 [1,3; 5,2]***
Т3, мин	4,5 [3,8; 4,9]	28 [21,1; 36,1]***	4,5 [3,7; 5]	28,4 [14; 51]***
Т5, мин	34 [29,8; 42,6]	51,9 [32,1; 65,8]	35,4 [29,7; 40]	54,1 [31,1; 61,7]
ИКК, отн.ед.	39,3 [28,3; 60]	8,3 [4,2; 19,6]	44,4 [24,5; 67,7]	15 [8,9; 21,8]
КТА, отн.ед.	70 [60; 78,4]	8,8 [5,3; 17,4]***	71,4 [58,8; 81,3]	10,2 [8,9; 18,4]***
ИКД, отн.ед.	67,8 [57,6; 77,3]	12,2 [8,9; 23,2]***	69,7 [62,4; 80]	12,6 [5,1; 16,9]***
ИПС, отн.ед.	20,8 [18,7; 23]	9,6 [5,2; 11,8]***	21,6 [20; 23,3]	7,7 [3,8; 11,1]***
КСПА, отн.ед.	3,1 [2,8; 3,9]	1,3 [1,0; 2,0]***	3,3 [2,9; 3,9]	1,6 [0,9; 1,9]***
МА, отн.ед.	680,5 [640,5; 748,8]	470,1 [362; 600,3]**	667,5 [628; 735]	480,1 [350,2; 601,5]**
ИТС, отн.ед.	19,1 [16,5; 23]	9,0 [5,7; 13,6]	19,5 [15,5; 23]	8,8 [5,9; 16,2]
ИРЛС, %	1,3 [0,5; 2]	4,13 [1,8; 7,3]	1,4 [0,5; 2,4]	3,15 [0,81; 6,57]

** – достигнутый уровень значимости $p \leq 0,01$;

*** – достигнутый уровень значимости $p \leq 0,001$.

Как и в примере использования п/к введения 0,4 мл клексана (Санофи-Авентис) для достижения гипокоагуляции, однократный прием 110 мг дабигатрана (Берингер Ингельхайм) обеспечил снижение тромбиновой активности и интенсивности протеолитического и полимеризационного этапов фибриногенеза, повышение суспензионной стабильности крови, повышение времени ее желирования, снижение плотности сгустка и снижение напряженности антикоагулянтного потенциала крови, что было зарегистрировано исследуемым комплексом НПТЭГ «Меднорд» и используемым в качестве референтного АПК АРП-01М «Меднорд». Оцениваемые характеристики фибриногенеза обеими АПК были идентичны и не имели статистически значимых различий.

Таким образом, предоставленные результаты исследований демонстрируют возможность оценки изменения реологических свойств цельной крови в процессе коагуляции и оценки фармакодинамики антикоагулянтных препаратов у пациентов с ПТФС аппаратно-программным комплексом для клинко-диагностических исследований реологических свойств крови (тромбоэластограф) НПТЭГ «Меднорд», по чувствительности и специфичности не уступающим референтному аппаратно-программному комплексу АРП-01М «Меднорд».

4.2 Закономерности состояний гемостаза для системы поддержки принятия решений

Проведенные клинические исследования разработанного прибора НПТЭГ «Меднорд» выявили закономерности изменения вязкостных свойств крови в процессе свертывания для пациентов с различным состоянием системы гемостаза. Таким образом, на основе получаемых с использованием пьезотромбоэластографа данных можно разработать автоматизированную систему поддержки принятия решений, которая будет анализировать данные ПТЭГ и формировать рекомендации для врача по постановке диагноза и необходимой терапии.

Качество распознавания состояния гемостатического потенциала системой поддержки принятия решений оценивалось на основании данных НПТЭГ, полученных от условно здоровых добровольцев (нормокоагуляционный фенотип), пациентов с гиперкоагуляционным (пациенты с ПТФС) и с гипокоагуляционным (пациенты, принимающие антитромботическую терапию) состоянием ГП.

Состояние ГП условно здоровых добровольцев характеризуется структурной (показатель МА) и хронометрической (показатель t_3) нормокоагуляцией. Состояние начальных этапов фибриногенеза (сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза), а также плазменного (коагуляционного) этапа находилось в пределах референтных значений условно здоровых лиц сибирской популяции. Уровень антикоагулянтной активности (показатель КСПА) – в пределах нормы. Вследствие этого полученный диапазон показателей принят за диапазон значений нормокоагуляционного фенотипа.

У пациентов, получающих противотромботическую терапию, на всех этапах фибриногенеза регистрировали хронометрическую гипокоагуляцию (снижение показателя t_3 в 2,13 раза) при сохранении структурной нормокоагуляции (показатель МА). Помимо этого, у пациентов с гипокоагуляционным фенотипом регистрировали усиление суспензионной стабильности крови, оцениваемое снижением показателя интенсивности контактной коагуляции форменных элементов крови (увеличение показателя t_1 в 2,73 раза, снижение показателя ИКК в 2,34 раза). Снижение интенсивности гемокоагуляции наблюдалось как на протеолитическом этапе фибриногенеза (снижение показателей КТА и ИКД в 2,16 раза и в 1,82 раза, соответственно), так и на полимеризационном этапе (снижение показателя ИПС в 1,3 раза). Уровень антикоагулянтной активности снижен (снижение показателя КСПА в 1,54 раза).

У пациентов с гиперкоагуляционным фенотипом ГП на всех этапах фибриногенеза регистрировали усиление гемокоагуляции, наличие структурной (увеличение показателя МА в 1,33 раза) и хронометрической (снижение показателя t_3 в 1,59 раза) гиперкоагуляции. На начальных этапах фибриногенеза, соответствующих фазам инициации/амплификации, у пациентов с

гиперкоагуляционным фенотипом регистрировали снижение суспензионной стабильности крови (снижение показателя t_1 в 3 раза) при наличии тренда к повышению интенсивности контактной коагуляции форменных элементов крови (увеличение показателя ИКК в 1,31 раза). Состояние протеолитического этапа фибриногенеза в данной группе характеризовалось повышенной интенсивностью (увеличение показателей КТА и ИКД в 2,02 раза и в 1,97 раза соответственно). Отмечено также повышение интенсивности полимеризационного этапа фибриногенеза (увеличение показателя ИПС в 1,26 раза) и уровня антикоагулянтной активности (увеличение показателя КСПА в 1,47 раза) [106–108].

На основании имеющихся различий базового состояния ГП в исследуемых группах сформированы референтные диапазоны нормо-, гипо- и гиперкоагуляционного фенотипов, которые использованы в разработанном нами ПО «Вектор» [117].

Таблица 10. Диагнозы, которые определяются с использованием разработанной системы

Диагноз	Хронометрия	Структура
Гиперкоагуляция	Гиперкоагуляция	Гиперкоагуляция
Гиперкоагуляция хронометрическая	Гиперкоагуляция	Норма или норма с тенденциями
Гиперкоагуляция структурная	Норма или норма с тенденциями	Гиперкоагуляция
Гипокоагуляция структурная	Норма или норма с тенденциями	Гипокоагуляция
Гипокоагуляция хронометрическая	Гипокоагуляция	Норма или норма с тенденциями

Продолжение таблицы 10

Гипокоагуляция	Гипокоагуляция	Гипокоагуляция
Структурная гиперкоагуляция Хронометрическая гипокоагуляция	Гипокоагуляция	Гиперкоагуляция
Структурная гипокоагуляция Хронометрическая гиперкоагуляция	Гиперкоагуляция	Гипокоагуляция

Все возможные патологические и нормальные состояния были сведены в таблицу 10. Комбинация этих состояний – представляет из себя диагноз, выдаваемый разрабатываемой СППР. Нормокоагуляционный фенотип ГП условно здоровых добровольцев сибирской популяции, был разделен нами на три возможных состояния [118].

В итоге, в качестве выходных данных разработанный нами алгоритм автоматического заключения предоставляет один из 11 возможных вариантов функционального состояния ГП:

1. Структурная гиперкоагуляции/хронометрическая гипокоагуляция.
2. Структурная гипокоагуляция/хронометрическая гиперкоагуляция.
3. Структурная гиперкоагуляция.
4. Хронометрическая гиперкоагуляция.
5. Хронометрическая/структурная гиперкоагуляция.
6. Норма с тенденцией к гипокоагуляции.
7. Норма условная.
8. Норма с тенденцией к гиперкоагуляции.
9. Структурная гипокоагуляция.

10. Хронометрическая/структурная гипокоагуляция

11. Хронометрическая гипокоагуляция.

Помимо краткой характеристики функционального состояния системы гемостаза в программе дополнительно реализовано развернутое заключение. Определив общий тренд изменений ГП (при помощи нейросетевых технологий), программа в автоматическом режиме сопоставляет данные по всем звеньям гемостаза с нормальными значениями и представляет отдельное заключение по каждому звену.

Алгоритм оценки функционального состояния системы гемостаза включал следующие шаги:

1. Экспертная оценка функционального состояния системы гемостаза (ФССГ) на основании полученных результатов ПТЭГ и коагулологических тестов.

2. Краткая оценка ФССГ с помощью системы «Вектор».

3. Развернутая оценка ФССГ с помощью системы «Вектор».

В рамках клинической апробации программы (проверка качества распознавания) системы «Вектор» определено состояние ГП у пациентов с ПТФС (n=30) до и после коррекции дабигатрана этексилатом. Оценка состояния ГП проведена на основании:

- коагулологического исследования;
- экспертного заключения;
- заключения программы «Вектор».

По результатам коагулологического исследования крови исходное состояние системы гемостаза у пациентов с ПТФС характеризуется исходной гиперкоагуляцией, отображающейся усилением агрегационной активности тромбоцитов, фибриногенеза (показатели РФМК и D-димер) за счет интенсификации гемокоагуляции по «внутреннему» пути свертывания крови (показатель АЧТВ).

По результатам ПТЭГ исходное состояние ГП у пациентов с ПТФС характеризовалось структурной и хронометрической гиперкоагуляцией.

Определена интенсивность гемокоагуляции на начальных этапах – снижение суспензионной стабильности. Выявлено выраженное повышение активности протеолитического этапа фибриногенеза при наличии умеренной активности полимеризационного этапа. Вследствие выраженного увеличения активности коагуляционной фазы фибриногенеза и, частично, посткоагуляционной у пациентов с ПТФС зарегистрировано компенсаторное повышение уровней литической и антикоагулянтной активности крови.

Автоматизированная оценка с использованием программы «Вектор» определила следующие особенности гемостаза:

- структурная и хронометрическая гиперкоагуляция;
- агрегационная активность ФЭК усилена;
- время свертывания крови 4,2 мин;
- интенсивность протеолитического этапа фибриногенеза увеличена;
- интенсивность полимеризационного этапа фибриногенеза усилена;
- на фоне усиления суммарной противосвертывающей активности;
- плотность сгустка повышена;
- суммарная литическая активность усилена.

Через 2 часа после однократного приема 110 мг дабигатрана этексилата у пациентов с ПТФС регистрировали снижение агрегационной активности и выраженное снижение интенсивности гемокоагуляции как по «внутреннему», так и по «внешнему» пути (увеличение показателей АЧТВ в 3,78 раза, $p \leq 0,001$, и ПТВ в 1,23 раза, $p \leq 0,01$). Также проводили повторную оценку гемокоагуляции методом ПТЭГ. При этом фиксировали: увеличение суспензионной стабильности крови (увеличение показателя t_1 в 5,2 раза, $p \leq 0,001$), нормализацию интенсивности протеолитического этапа фибриногенеза (снижение показателя КТА и ИКД в 3,3 и в 2,72 раза, соответственно, увеличение показателя t_3 в 3,57 раза, $p \leq 0,001$), а также снижение интенсивности полимеризационного этапа (снижение показателя ИПС в 1,45 раза, $p \leq 0,001$), сопровождающееся снижением максимальной плотности сгустка (снижение показателя МА в 1,09 раза, $p \leq 0,01$).

Автоматизированная оценка с использованием программы «Вектор» определила следующие особенности гемостаза:

- хронометрическая гипокоагуляция/структурная нормокоагуляция;
- агрегационная активность ФЭК снижена;
- время свертывания крови 16,1 мин;
- интенсивность протеолитического этапа фибриногенеза снижена;
- интенсивность полимеризационного этапа фибриногенеза снижена;
- на фоне нормальной суммарной противосвертывающей активности;
- плотность сгустка в норме;
- суммарная литическая активность в пределах нормы.

В результате исследования выявлено, что предложенная система оценки ГП имеет высокое качество распознавания – порядка 97 % (3 % оценено экспертом как «норма условная», система «Вектор» же отнесла данные исследования к группам «норма с тенденцией к гиперкоагуляции» или «норма с тенденцией к гипокоагуляции») [119].

4.3 Сравнение разрабатываемого комплекса с другими «глобальными» приборами исследования системы гемостаза

Протокол клинических испытаний не подразумевал сравнение разрабатываемого устройства с другими «глобальными тестами» исследования системы гемостаза, однако нашей научной группе показалось это достаточно интересным.

Совместно с Д.А. Момотом были проведены поисковые эксперименты на базе ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России. г. Барнаула по сравнению НПТЭГ «Меднорд» с тромбоэластометрией (RotemDelta), тромбодинамикой, тестом генерации тромбина.

В экспериментах принимали участие пациенты кардиологического отделения в различном состоянии, с разными схемами лечения, после подписания добровольного информированного согласия. Кровь одновременно забиралась из

кубитальной вены, после чего в кратчайшие сроки производилась пробопостановка. Также регистрировалась классическая коагулограмма. После этого пациенты принимали назначенное лечение (апиксабан либо дабигатрана этексилат), и производилось повторное исследование через 4 часа (на предполагаемом пике действия препарата). В таблице 11 представлены результаты исследования.

Таблица 11. Классическая коагулограмма до (А) и через 4 часа (Б) после приема апиксабана

Метод исследования	Контроль	Результат (А)	Результат (Б)
АЧТВ	28	31	33
ПВ	13,3	13,2	13,8
% по Квику	Более 60	102	92
МНО	-	1,0	1,0
ТВ	17	17	18
Фибриноген	2,0-4,0	4,7	4,6
О-фенантролиновый тест	Менее 3,5	14,0	8,0
D-димер	Менее 500	10	12
АТIII	75-125	121	122

Как предполагалось ранее, в коагулограмме отсутствовали какие-либо значимые изменения после приема препарата. Апиксабан практически не изменяет показатели, однако в инструкции по применению препарата указано, что его прием может удлинять протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), что и подтвердилось нами.

Фоновая запись НПТЭГ (рисунок 31, синий график) характеризуется структурной и хронометрической гиперкоагуляцией. Агрегационная активность ФЭК повышена (t_1 , КСПА), время свертывания крови (t_3) 3 мин, интенсивность протеолитического этапа фибриногенеза увеличена (ИКД), интенсивность полимеризационного этапа фибриногенеза в норме (ИПС), на фоне усиления

суммарной противосвертывающей активности (КСПА), плотность сгустка повышена (МА). Исследование через 4 часа после приема характеризуется хронометрической гипокоагуляцией и структурной нормокоагуляцией. Агрегационная активность ФЭК повышена, время свертывания крови 10,9 мин, интенсивность протеолитического этапа фибриногенеза снижена, интенсивность полимеризационного этапа фибриногенеза снижена, на фоне нормальной суммарной противосвертывающей активности, плотность сгустка в норме.

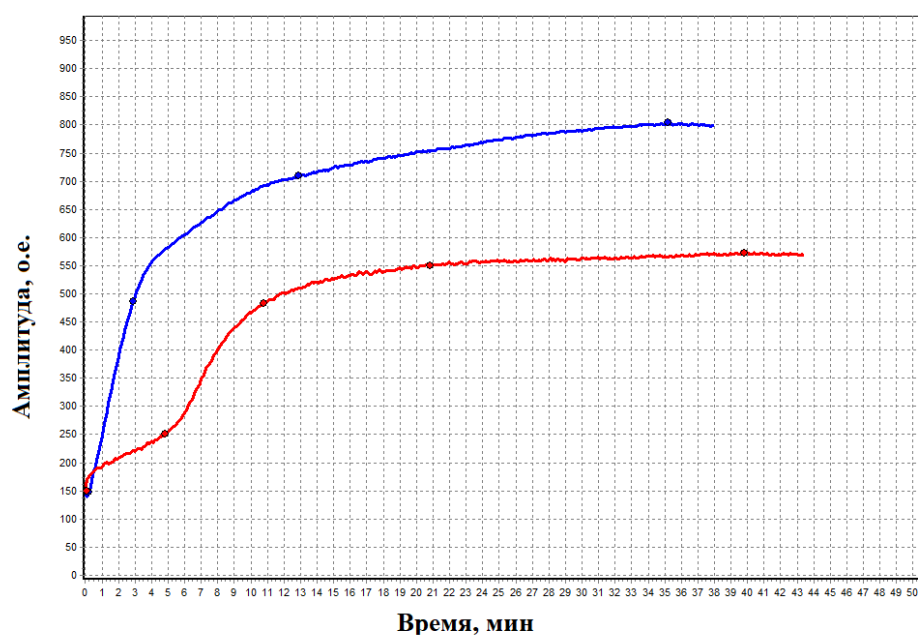
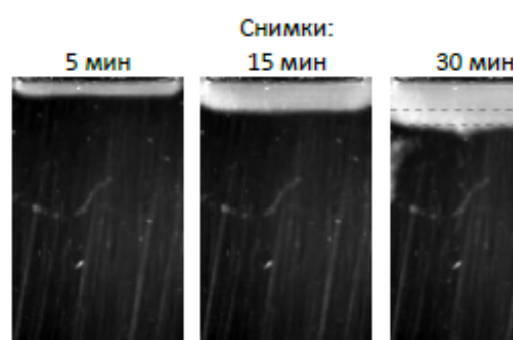


Рисунок 31. Запись НПТЭГ до (синий) и через 4 часа (красный) после приема апиксабана (скриншот интерфейса «Гемо-5»)

В исследовании «Тромбодинамика» (рисунок 32) сохраняется тренд — замедление скорости образования сгустка и уменьшение его плотности, однако отсутствует информация, на каком именно этапе гемокоагуляции происходят наибольшие изменения, изменения не так выражены, как на НПТЭГ.

параметры роста сгустка	ед.измерения	обозначения	показания пациента	норма
Скорость	мкм/мин	V	34,5	20–29
Задержка роста	мин	Tlag	0,9	0,6–1,5
Начальная скорость	мкм/мин	Vi	60,3	38–56
Стационарная скорость	мкм/мин	Vst	34,5	20–29
Размер сгустка через 30 мин	мкм	CS	1 318	800–1 200
Плотность	усл. ед.	D	23 825	15 000–32 000
Время появления спонтанных сгустков	мин	Tsp	отсутств.	отсутств.



параметры роста сгустка	ед.измерения	обозначения	показания пациента	норма
Скорость	мкм/мин	V	31	20–29
Задержка роста	мин	Tlag	1,2	0,6–1,5
Начальная скорость	мкм/мин	Vi	61,4	38–56
Стационарная скорость	мкм/мин	Vst	34	20–29
Размер сгустка через 30 мин	мкм	CS	1 309	800–1 200
Плотность	усл. ед.	D	22 362	15 000–32 000
Время появления спонтанных сгустков	мин	Tsp	29,4	отсутств.

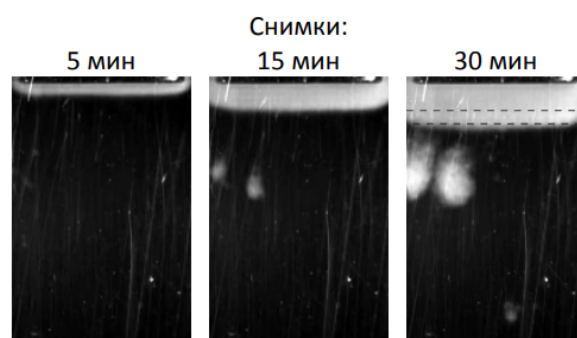
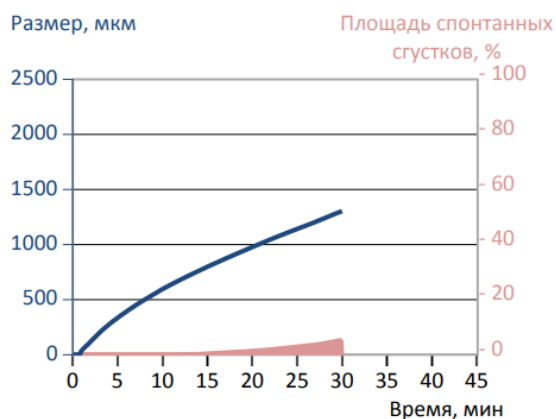


Рисунок 32. Результаты тромбодинамики до (А) и через 4 часа (Б) после приема аликсабана (скриншот интерфейса)

Результаты «Теста генерации тромбина» (рисунок 33) также указывают на замедление генерации тромбина и снижении его концентрации – на смещение гемостатического потенциала в область гипокоагуляции.

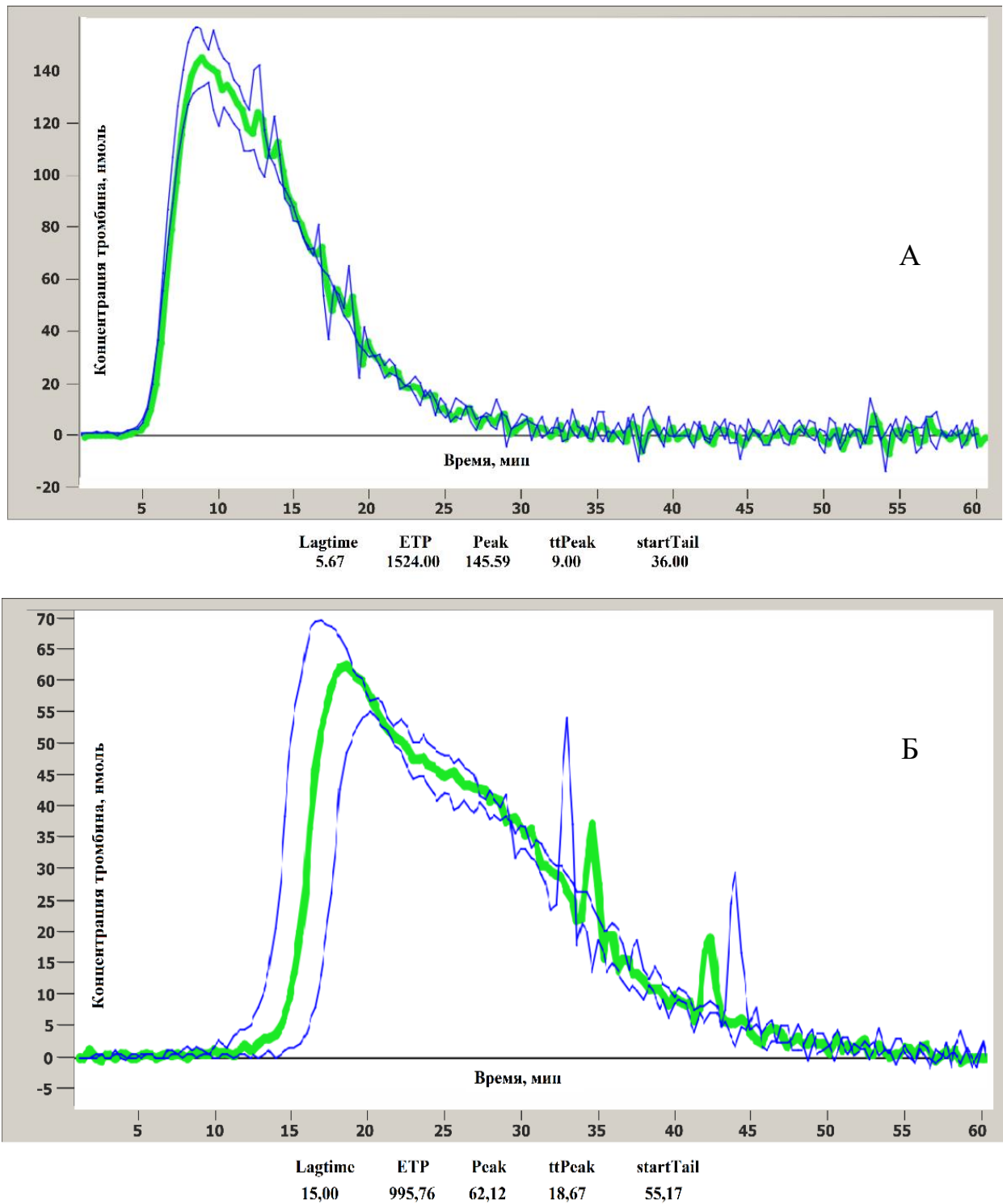


Рисунок 33. Результаты теста генерации тромбина до (А) и через 4 часа (Б) после приема аписабана

Результаты тромбоэластометрии (рисунок 34) также указывают на гипокоагуляцию – замедление времени образования сгустка и снижение его плотности.

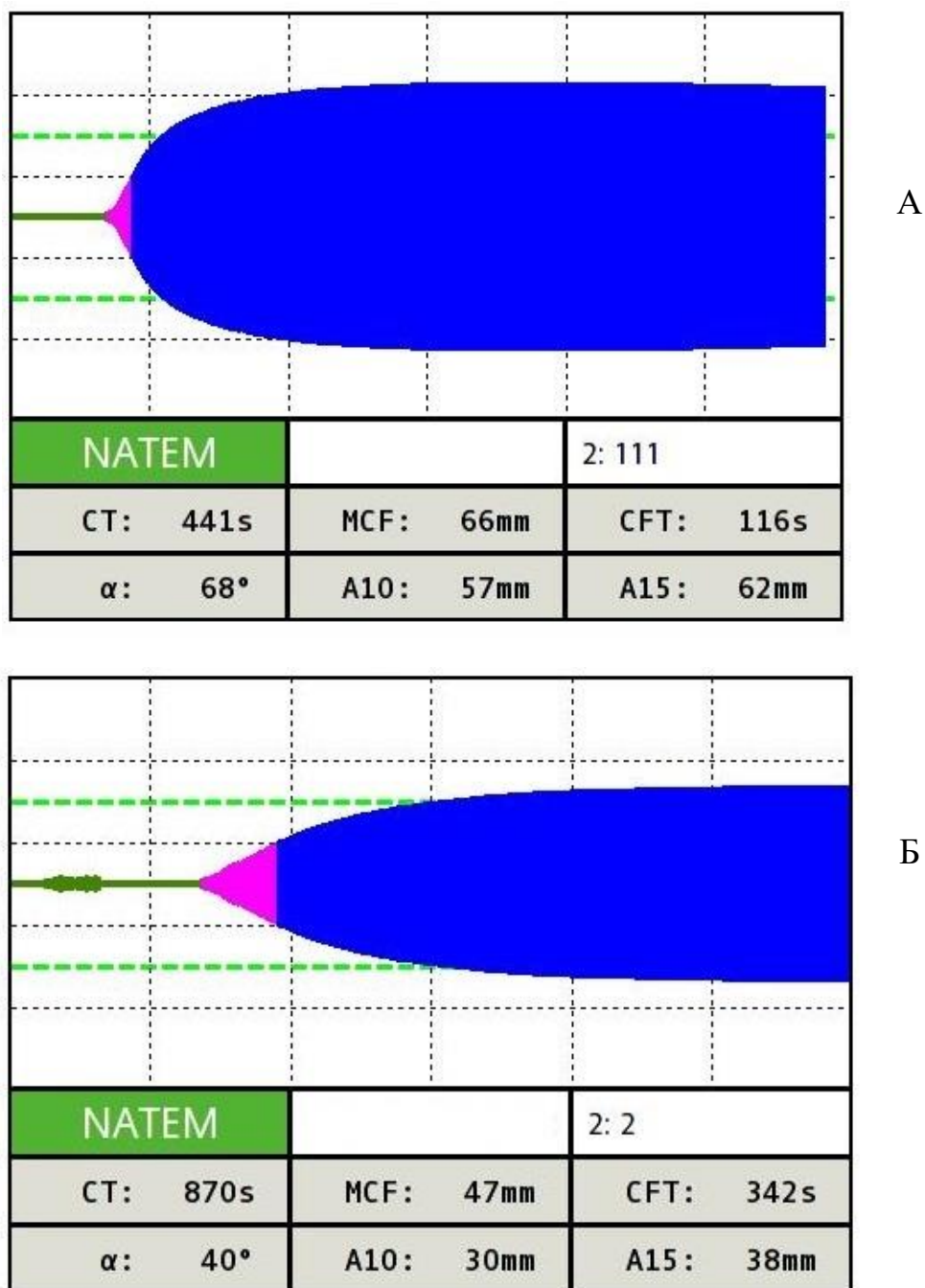


Рисунок 34. Результаты тромбоэластометрии до (А) и через 4 часа (Б) после приема апиксабана

Проведение поисковых экспериментов позволило оценить возможность такого рода экспериментов, а «положительный» результат открывает возможности для проведения дальнейших детальных исследований.

Эксперимент с аписабаном показал, что каждый «глобальный» тест исследования гемостаза определил тенденцию к гипокоагуляции – снижению вязкости крови, или к замедлению образования сгустка, что соответствует описанию эффекта действия препарата производителем. В то же время только метод НПТЭГ показал отсутствие изменений на сосудисто-тромбоцитарном этапе (наличие гиперагрегации), как следствие, необходимость внесения изменений в схему лечения пациента – добавление антиагрегантов помимо антикоагулянта (аписабана). Классическая же коагулограмма оказалась не показательна – возможно с увеличением количества проведенных исследований появится явная статистическая зависимость, однако в данном случае и до, и после проведения исследования показатели остались в пределах нормы.

Следует отметить, что только разработанный комплекс находился непосредственно «у постели больного», так как не требует преаналитического этапа – кровь забирается обычным шприцем и как можно скорее помещается в кювету. Коагулометр, тромбодинамика, тест генерации тромбина, тромбоэластометрия проводились в отделении клиничко-лабораторной диагностики врачами КДЛ. Соответственно данные о состоянии пациента лечащий врач ОАР получал от НПТЭГ «Меднорд» значительно быстрее.

В Приложении 4 показан пример аналогичного пилотажного (поискового) эксперимента на фоне приема антикоагулянта с другим механизмом действия – дабигатрана этексилата – аналогично с представленным случаем тенденции изменения состояния системы гемостаза одинаковы у всех глобальных тестов.

Отсутствие в медицинской литературе подробных исследований по проведению сравнения «глобальных» тестов, вероятно, связано с большим объемом временных, финансовых затрат, наличие преаналитического этапа всегда увеличивает количество ошибок, однако данное направление медицинско-

исследовательской деятельности представляется крайне важным и может быть положено в основу дальнейшей научной работы.

Выводы по главе 4

Проведенные в клиниках НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга клинико-лабораторные испытания комплекса программно-аппаратного для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови (тромбоэластограф) НПТЭГ «Меднорд» ТУ 26.60.12-010-67002267-2017 показали возможность оценки изменения реологических свойств цельной крови в процессе коагуляции и оценки фармакодинамики препаратов у пациентов разрабатываемым комплексом, по чувствительности и специфичности не уступающим референтному аппаратно-программному комплексу АРП-01М «Меднорд».

В рамках клинической апробации программы (проверка качества распознавания) системы «Вектор» выявлено, что предложенная система оценки ГП имеет высокое качество распознавания – порядка 97 % (3 % оценено экспертом как «норма условная», система «Вектор» же отнесла данные исследования к группам «норма с тенденцией к гиперкоагуляции» или «норма с тенденцией к гипокоагуляции»).

Сравнение разработанного комплекса с другими «глобальными» тестами показало схожую картину в тренде (переход от гиперкоагуляции к нормокоагуляции).

Таким образом, проведенный сравнительный анализ функциональных возможностей разработанного аппаратно-программного комплекса с существующими приборами оценки свертываемости крови показал возможность использования АПК НПТЭГ «Меднорд» в медицинских и научных учреждениях для исследования функционального состояния системы гемостаза. Прибор может использоваться в качестве аналога классического ротационного тромбоэластографа (TEG5000, RotemDelta) или первого российского тромбоэластографа АРП-01М «Меднорд» и может быть использован для исследования агрегационной активности форменных элементов крови. Причем в

отличие от указанных приборов, разработанный АПК не требует дорогостоящих расходных материалов и реагентов, не является средством измерения (соответственно не требует ежегодной поверки), имеет большую чувствительность, а преаналитический этап значительно упрощен.

Выводы

1. Проведенный анализ существующих методов исследования системы гемостаза показал необходимость в создании современного тромбоэластографа, основанного на пьезоэлектрическом эффекте, и позволил сформулировать требования к пьезотромбоэластографу, позволяющему проводить исследования нативной крови у постели больного и оценивать все этапы фибринообразования.

2. Разработан пьезоэлектрический датчик и аппарат на его основе, позволяющие получать объективные данные о состоянии системы гемостаза и оценивать все этапы фибринообразования от инициации до образования поперечно-сшитого фибрина и его лизиса.

3. Разработано ПО для ПК, позволяющее получать, обрабатывать и обмениваться данными с аппаратом, в том числе графически отображать пьезотромбоэластограммы в режиме реального времени и вычислять характерные значения параметров.

4. Разработана информационная система поддержки принятия решений, позволяющая на основе совокупности пьезотромбоэластограмм пациентов формировать рекомендации для медицинского персонала для оперативного воздействия на ФССГ.

5. Разработанный аппаратно-программный комплекс отвечает требованиям, предъявляемым к современному медицинскому оборудованию, что подтверждается регистрацией в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР) (регистрационное удостоверение - приложение 3).

6. Результаты клинических испытаний разработанного АПК НПТЭГ «Меднорд» показали его конкурентоспособность и перспективность использования в палатах реанимации, в том числе в период нестабильной эпидемиологической обстановки.

7. НПТЭГ «Меднорд» внедрен в медицинскую практику и используется более чем в 50 медицинских учреждениях на территории России и стран СНГ.

Заключение

Непрерывное развитие науки и технологий предлагает новые методы и устройства по изучению биологических объектов. В настоящее время разрабатываются новые методы анализа гемостаза, которые в совокупности с достижениями в области цифровых технологий позволяют врачам получить информацию о гемостазе пациентов, которая ранее не была доступна.

Несмотря на то, что автоматизация классических локальных клоттинговых тестов в настоящее время позволяет проводить одновременно до двухсот исследований, трендом современной медицины является персонифицированный подход в режиме Point-of-care-test (исследование у кровати больного).

В последнее время появилось большое количество интегральных тестов исследования системы гемостаза, однако единого теста – «золотого стандарта» – до сих пор не разработано. Возможно, уже в ближайшем будущем человечество сможет в результате всего одного исследования оперативно и с высокой точностью получать всю информацию о пациенте, что, несомненно, значительно увеличит продолжительность и качество жизни человека. На наш взгляд, проведенная работа является шагом в этом направлении.

Несмотря на большой теоретический опыт в области гемостазиологии и технологии низкочастотной пьезотромбоэластографии, во время разработки нового АПК не удалось избежать проблем, предположительно несущественных на этапе планирования, но в результате проведения экспериментов, создавших значительные трудности.

Создание макетного образца и разработка ПО на базе существующего позволили существенно упростить и удешевить задачу разработки АПК в связи с тем, что многие элементы в макете легко поддавались изменению. Аналогично, имея исходный код ПО, оперативно вносились требуемые правки.

Следует понимать, что достаточно большой проблемой во время проведения экспериментов в области гемостазиологии является забор биологического материала.

При проведении сравнения с существующими методами исследования невозможно обойтись без статистической обработки данных. В связи с этим нами был проведен значительный объем экспериментальных исследований, позволивший гарантировать высокую степень повторяемости результатов.

Следовательно, можно сделать вывод: в медицинском приборостроении, в частности при разработке аппаратно-программного комплекса для прикроватной оценки функционального состояния системы гемостаза в нативной крови, невозможно обойтись без грамотного планирования эксперимента, его проведения и обработки полученных результатов.

Стоит отметить, что разработанный комплекс уже активно применяется для верификации других разрабатываемых методов исследования системы гемостаза [120,121].

Помимо прямой диагностической функции, НПТЭГ «Меднорд» применяется в клинической практике для коррекции проводимой терапии [122,123].

Автор диссертации имеет опыт работы в данной проблематике более 10 лет [124–132], занимается планированием эксперимента, его проведением, разработкой конструкции нового оборудования, его апробацией, написанием программного обеспечения, является копирайтером сайта компании ООО «Меднорд-Т» [93].

«Самое лучшее – все проверять экспериментальным путем: тогда действительно можно приобрести знания, в то время как строя догадки и делая умозаключения, никогда не станешь по-настоящему образованным человеком» (Марк Твен).

Перечень условных обозначений

АПК – аппаратно-программный комплекс

БД – база данных

в/в – внутривенно

ГП – гемостатический потенциал

ЛС – лекарственное средство

НПТЭГ – низкочастотный пьезотромбоэластограф (-графия)

отн.ед. – относительные единицы

ПК – персональный компьютер

п/к – подкожно

ПО – программное обеспечение

ПТФС – посттромбофлебитический синдром

ПЭД – пьезоэлектродатчик

ПТЭГ – пьезотромбоэластограф

РОТЭМ – ротационная тромбоэластометрия

РОСТ – point-of-care test (исследование «у постели больного»)

РАСК (система) – система регуляции агрегатного состояния крови

СППР – система поддержки принятия решений

ТГО – тромбогеморрагические осложнения

ТЭГ – тромбоэластография

ТГТ – тест генерации тромбина

ФССГ – функциональное состояние системы гемостаза

Список литературы

1. Берковский А.Л. Проблемы стандартизации в коагулологии. Лабораторное сопровождение НПО Ренам / А.Л. Берковский, С.В. Бабенко, А.В. Суворов. – Казань: Гематологический Научный Центр МЗ РФ, 2015. – 45 с.
2. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 976 с.
3. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин. – Тверь: ООО «Издательство Триада», 2005. – 227 с.
4. Предоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза. Клинические рекомендации. – Москва: Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов», 2018. – 24 с.
5. Прасолов Н.В. Нарушения гемостаза при акушерских кровотечениях. / Н.В. Прасолов, А.Ю. Буланов, Е.М. Шулутко // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2015. – № 3–4. – С. 39–41.
6. Pressly M.A. Accelerating availability of clinically-relevant parameter estimates from thromboelastogram point-of-care device / M.A. Pressly, R.S. Parker, M.D. Neal, J.L. Sperry, G. Clermont // The Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2020. – № 88 (5). – P. 654–660.
7. Fluger I. Comparison of functional fibrinogen assessment using thromboelastography with the standard von Clauss method / I. Fluger, K. Maderova, M. Simek et al. // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Olomouc Czech Repub. – 2012. – № 156. – P. 260–261.
8. Karrisson O. Prospective longitudinal study of thromboelastography and standard hemostatic laboratory tests in healthy women during normal pregnancy / O. Karrisson, T. Sporrönq, A. Hillarp et al. // Anesth. Analg. – 2012. – № 115 (4). – P. 890–898.
9. Тютрин И.И. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств / И.И.

Тютрин, В.В. Удут. – Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2016. – 170 с.

10. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». – М., 2018. – 19 с.

11. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров. – Казань: ФЭН, 2007. – 364 с.

12. Тютрин И.И. Новая технология оценки фармакодинамики антиагрегантов / И.И. Тютрин, В.Ф. Клименкова, В.В. Удут // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – № 77 (2). – С. 21–25.

13. Тютрин И.И. Функциональное состояние системы гемостаза беременных по данным «глобального» теста низкочастотной пьезотромбоэластографии / И.И. Тютрин, В.В. Удут, В.Ф. Клименкова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – № 58 (2). – С. 61–67.

14. Тютрин И.И. Влияние гипотермии на состояние гемостатического потенциала у здоровых лиц / И.И. Тютрин, В.Ф. Клименкова, В.В. Удут, Г.Т. Каиров, А.Э. Аксененко, Е.А. Борзов // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (S1). – С. 14–15.

15. Гаврилов О.К. Система агрегатного состояния крови в норме и патологии / под ред. О.К. Гаврилова. – М.: Изд-во «Медицина», 1982. – 226 с.

16. Davie E.W. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting / E.W. Davie, O.D. Ratnoff // Science. – 1964. – № 145. – P. 37–39.

17. Nichols W.L. A history of blood coagulation / W.L. Nichols, E.J. Bowie, Ch.A. Owen. – MN: Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2001. – 355p.

18. Баркаган З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 1999. – 217 с.

19. Tobin W. The first applications of electricity and photography to medical illustration / W. Tobin, A. Donné, L. Foucault // Journal of Visual Communication in Medicine. – 2006. – № 29. – P. 6–13.

20. Макацария Н.А. Отец свертывания крови / Н.А. Макацария // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2022. – № 16 (1). – С. 96–98.
21. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 285 с.
22. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade / M. Hoffman // *J Thromb Thrombolysis*. – 2003. – № 16 (1/2). – P. 17–20.
23. Ferreira C.N. A cell-based model of coagulation and its implications / C.N. Ferreira, M.O. Sousa, L.M.S. Dusse, M.G. Carvalho // *Rev Bras Hematol Hemoter*. – 2010. – № 32 (5). – P. 416–421.
24. Hoffman M. A cell-based model of hemostasis / M. Hoffman, D.M. Monroe // *Thromb Haemost*. – 2001. – № 85 (6). – P. 958–965.
25. Monroe D.M. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cells to platelets / D.M. Monroe, M. Hoffman, H.R. Roberts // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 1996. – № 7. – P. 459–464.
26. Балуда В.П. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В.П. Балуда, З.С. Баркаган, Е.Д. Гольдберг и др. – Томск: ТГУ, 1979. – 279 с.
27. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. – М.: Изд-во «Медицина», 2000. – 544 с.
28. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. Монография / Момот А.П. – СПб.: Форма Т, 2006. – 208 с.
29. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / А.П. Момот, Л.П. Цывкина, И.А. Тараненко и др. // под научн. ред. А.П. Момота. – Барнаул: Изд-во Алтайского государственного университета, 2011. – 138 с.
30. Sinauridze E.I. Platelet microparticle membranes have 50- to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets / E.I. Sinauridze, D.A. Kireev, N.Y. Popenko et al. // *Thromb Haemost*. – 2007. – V. 3, № 97. – P. 425–434.

31. Попова Л.В. Комбинированная противотромботическая терапия / Л.В. Попова, И.Н. Бокарев // Качество и жизнь. – 2018. – № 4 (20). – С. 281–292.
32. Карпищенко А.И. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы: руководство для врачей / А.И. Карпищенко, В.А. Андреев, В.Г. Антонов и др. // под ред. А.И. Карпищенко. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 696 с.
33. Серебрянский И.И. Глобальные и локальные тесты системы гемостаза в диагностике гиперкоагуляционного синдрома / И.И. Серебрянский // Справочник заведующего КДЛ. – 2012. – № 12. – С. 27–34.
34. Chitlur M. Challenges in laboratory analyses of bleeding disorders / M. Chitlur // Thromb. Res. – 2012. – № 130 (1). – P. 1–6.
35. Coleman L.S. A stress repair mechanism that maintains vertebrate structure during stress / Coleman L.S. // Cardiovascular and Hematological Disorders Drug Targets. – 2010. – № 10 (2). – P. 111–137.
36. Вавилова Т.В. Как построить программу лабораторного обследования больного с нарушениями в свертывании крови / Т.В. Вавилова // Атеротромбоз. – 2017. – № 2. – С. 95–109.
37. Явелов И.С. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности анти тромботической терапии / И.С. Явелов, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – № 19 (3). – С. 25–71.
38. Brummel-Ziedins K. Models for thrombin generation and risk of disease / K. Brummel-Ziedins // J Thromb Haemost. – 2013. – № 11. – P. 212–223.
39. Jespersen J. Laboratory techniques in thrombosis: a manual / J. Jespersen, R.M. Bertina, F. Haverkate. – Dordrecht: Springer, 2011. – 187 p.
40. Ohara S. Prognostic value of plasma fibrinogen and D-dimer levels in patients with surgically resected non-small cell lung cancer / S. Ohara, K. Suda, K. Tomizawa, T. Takemoto, T. Fujino, A. Hamada, T. Koga, M. Nishino, M. Chiba, K. Sato, M. Shimoji, J. Soh, T. Mitsudomi // Surgery Today. – 2020. – № 50 (11). – P. 1427–1433.

41. Abbassi-Ghanavati M. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians / M. Abbassi-Ghanavati, L.G. Greer, F.G. Cunningham // *J Obstet. Gynecol.* – 2009. – V. 114, № 6. – P. 1326–1331.

42. Wang Y.Y. Value of the simplified JSTH score criteria in the early diagnosis of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation / Y.Y. Wang, X.H. Wan, Q.Q. Huang, G. Wang, L.J. Wan, O.Y. Liu // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2020. – № 100 (11). – P. 837–841.

43. Каиров Г.Т. Информативность «глобальных тестов» в оценке функционального состояния системы гемостаза здоровых женщин / Г.Т. Каиров, И.И. Тютрин, В.В. Удут, В.Ф. Клименкова // *Тромбоз, гемостаз и реология.* – 2016. – № 67 (S3). – С. 184–185.

44. Curnow J. The Overall Hemostatic Potential (OHP) assay / J. Curnow // *Methods in Molecular Biology.* – 2017. – № 1646. – P. 523–531.

45. Дементьева И.И. Технологии POINT OF CARE в клинике неотложных состояний / И.И. Дементьева, Ю.А. Морозов, М.А. Чарная, А.В. Гончарова // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2013. – № 7. – С. 5–10.

46. Chen A. Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications / A. Chen, J. Teruya // *Clin. Lab. Med.* – 2009. – № 29. – P. 391–407.

47. Hartmann J. Viscoelastic hemostatic assays: moving from the laboratory to the site of care—a review of established and emerging technologies / J. Hartmann, M. Murphy, J. Dias // *Diagnostics.* – 2020. – V. 10, № 2. – P. 18–134.

48. Harnett M.J.P. Effect of amniotic fluid on coagulation and platelet function in pregnancy: an evaluation using thromboelastography / M.J.P. Harnett, D.L. Hepner, S. Datta, B.S. Kodali // *Anesthesia.* – 2005. – № 60. – P. 1068–1072.

49. Huissoud C. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry / C. Huissoud, N. Carrabin, F. Audibert // *International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2009. – № 12. – P. 1098–1102.

50. Saner F.H. Monitoring and treatment of coagulation disorders in end-stage liver disease / F.H. Saner, C. Kirchner // *Visc. Med.* – 2016. – V. 32, № 4. – P. 241–248.

51. Sharma S.K. Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women / S.K. Sharma, J. Philip, J. Wiley // *Anesthesia and analgesia*. – 1997. – № 85 (1). – P. 94–98.

52. Руженцова Т.А. Влияние антикоагулянтной терапии на течение COVID-19 у коморбидных пациентов / Т.А. Руженцова, Д.А. Хавкина, П.В. Чухляев, А.А. Гарбузов, А.А. Плоскирева // *Вопросы вирусологии*. – 2021. – № 66 (1). – С. 40–46.

53. Kozek-Langeneker S.A. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European society of anaesthesiology / S.A. Kozek-Langeneker, A. Afshari, P. Albaladejo et al. // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2013. – № 30 (6). – P. 270–382.

54. Mammen F. Thromboelastography. Special issue dedicated to Professor Dr. Hellmut Hartert. *Semin Thromb Hemost.* – Stuttgart: Thieme Medical Publishers, 1995. – 93 p.

55. Буланов А.Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике / А.Ю. Буланов // *Атлас ТЭГ*. – М.: Ньюдиамед, 2015. – С. 67.

56. Галстян Г.М. Применение ротационной тромбоэластометрии для диагностики дефицита факторов свертывания и контроля гемостатической терапии у больных наследственными коагулопатиями / Г.М. Галстян, О.А. Полеводова, Е.В. Яковлева, А.Е. Щекина // *Гематология и трансфузиология*. – 2019. – № 64 (3). – С. 297–316.

57. Гриневич Т.Н. Ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) / Т.Н. Гриневич, А.В. Наумов, С.В. Лелевич // *Журнал ГрГМУ*. – 2010. – № 1. – С. 7–9.

58. Сайт компании «Haemonetics». URL: <https://hospital.haemonetics.com/hemostasis-management/teg-5000/> (дата обращения: 01.06.2022).

59. Сайт компании «Werfen». URL: <https://www.werfen.com/ru/ru/diagnostika-gemostaza/rotem-delta> (дата обращения: 01.06.2022).

60. Роненсон А.М. Референсные показатели ротационной тромбоэластометрии у беременных и рожениц: систематический обзор и

метаанализ / А.М. Роненсон, Е.М. Шифман, А.В. Куликов, Ю.С. Распопин // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № (3). – С. 28–40.

61. Рыжков С.В. Клиническая значимость проведения тромбоэластографии в практике акушера-гинеколога / С.В. Рыжков, Е.И. Полонская, Е.В. Заболотная и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 12. – С. 98–101.

62. Тамбовцева М.А. Оценка системы гемостаза с помощью ротационной тромбоэластометрии при физиологически протекающей беременности / М.А. Тамбовцева. – М.: ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, 2010. – 15 с.

63. Ronenson A.M. Reference values of rotational thromboelastometry in pregnancy and parturition: a systematic review and meta-analysis / A.M. Ronenson, E.M. Shifman, A.V. Kulikov, Y.S. Raspopin // Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. – 2021. – № (3). – С. 28–40.

64. Schenk B. A comparison of the new ROTEM® sigma with its predecessor, the ROTEMdelta / B. Schenk, K. Gorlinger, B. Treml, H. Tauber, D. Fries, C. Niederwanger, E. Oswald, M. Bachler // Anaesthesia. – 2019. – № 74 (3). – P. 348–356.

65. Armstrong S. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM thromboelastometry / S. Armstrong, R. Fernando, K. Ashpole et al. // Int J Obstet Anesth. – 2011. – № 20 (4). – P. 293–298.

66. Solomon C. Comparison of whole blood fibrin-based clot tests in thromboelastography and thrombaelastometry / C. Solomon, B. Sorensen, G. Hochleitner et al. // Anesth. Analg. – 2012. – № 114. – P. 721–730.

67. Chow J.H. TROPIC-Trauma investigators. Thromboelastography reaction-time thresholds for optimal prediction of coagulation factor deficiency in Trauma / J.H. Chow, B. Fedeles, J.E. Richards, K.A. Tanaka, J.J. Morrison, P. Rock, T.M. Scalea, M.A. Mazzeffi // Journal of the American College of Surgeons. – 2020. – № 230 (5). – P. 798–808.

68. Macafee B. Reference ranges for thromboelastography (TEG) and traditional coagulation tests in term parturients undergoing caesarean section under spinal

anaesthesia / B. Macafee, J.P. Campbell, K. Ashpole et al. // *Anesthesia*. – 2012. – № 67. – P. 741–747.

69. Стоменская И.С. Тромбоэластометрия – метод лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза / И.С. Стоменская, О.Ю. Кострова, Г.Ю. Стручко, Н.Ю. Тимофеева // *Медицинский альманах*. – 2017. – № 2 (47). – С. 96–98.

70. Lloyd-Donald P. Assessment of agreement and interchangeability between the TEG5000 and TEG6S thromboelastography haemostasis analysers: a prospective validation study / P. Lloyd-Donald, L. Churilov, F. Zia, R. Bellomo, G. Hart, P. McCall, J. Mårtensson, N. Glassford, L. Weinberg // *BMC Anesthesiology*. – 2019. – № 6. – P. 16–45.

71. Gill M. The TEG®6s on shaky ground? A novel assessment of the TEG®6s performance under a challenging condition / M. Gill // *J Extra Corpor Technol*. – 2017. – № 49 (1). – P. 26–29.

72. Neal M.D. A comparison between the TEG 6s and TEG 5000 analyzers to assess coagulation in trauma patients / M.D. Neal, E.E. Moore, M. Walsh et al. // *J Trauma Acute Care Surg*. – 2020. – № 88 (2). – P. 279–285.

73. Сайт компании «МедикалЭкспо». URL: <https://www.medicalexp.ru/prod/haemonetics/product-78504-720110.html> (дата обращения: 01.06.2022)

74. Hett D.A. Sonoclot analysis / D.A. Hett, D. Walker, S.N. Pilkington, D.C. Smith // *British Journal of Anaesthesia*. – 1995. – № 75. – P. 771–776.

75. Furuhashi M. Sonoclot coagulation analysis: new bedside monitoring for determination of the appropriate heparin dose during haemodialysis / M. Furuhashi, N. Ura, K. Hasegawa, H. Yoshida, K. Tsuchihashi, T. Miura, K. Shimamoto // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2002. – V. 17, № 8. – P. 1457–1462.

76. Сайт компании «Sienco». URL: <https://www.sienco.com/sonoclot-world/products/sonoclot-analyzers/> (дата обращения: 01.06.2022)

77. Macfarlane R.G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier / R.G. Macfarlane // *Nature*. – 1964. – № 202. – P. 498–509.

78. Macfarlane R.G. A thrombin generation test: the application in haemophilia and thrombocytopenia / R.G. Macfarlane, R. Biggs // J. Clin. Pathol. – 1953. – V. 6, № 1. – P. 3–8.

79. Pitney W.R. A simple method of studying the generation of thrombin in recalcified plasma; application in the investigation of haemophilia / W.R. Pitney, J.V. Dacie // J. Clin. Pathol. – 1953. – V. 6, № 1. – P. 9–14.

80. Hemker H.C. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential / H.C. Hemker, S. Wielders, H. Kessels, S. Béguin // Thromb. Haemost. – 1993. – V. 70, № 4. – P. 617–624.

81. Hemker H.C. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma / H.C. Hemker, P. Giesen, R. Al Dieri, V. Regnault, E. de Smedt, R. Wagenvoort, T. Lecompte, S. Béguin // Pathophysiol. Haemost. Thromb. – 2003. – V. 33, № 1. – P. 4–15.

82. Rodgers S.E. Evaluation of pre-analytical variables in a commercial thrombin generation assay / S.E. Rodgers, A. Wong, R.D. Gopal, B.J. Dale, E.M. Duncan, S.J. McRae // Thromb. Res. – 2014. – V. 134, № 1. – P. 160–164.

83. Сайт компании «TAInstruments». URL: <https://www.tainstruments.com/tga-5500/> (дата обращения: 01.06.2022).

84. Van Veen J.J. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? / J.J. van Veen, A. Gatt, M. Makris // Br. J. Haematol. – 2008. – V. 142, № 6. – P. 889–903.

85. Wolberg A.S. Trombin generation and fibrin clot structure / A.S. Wolberg // Blood Reviews. – 2007. – № 21 (3). – P. 131–142.

86. Наместников Ю.А. Тест генерации тромбина – интегральный показатель состояния системы свертывания крови / Ю.А. Наместников // Гематология и трансфузиология. – 2010. – Т. 55, № 2. – С. 32–39.

87. Вуймо Т.А. Анализ возможностей теста тромбодинамика при лабораторном контроле антикоагулянтной терапии / Т.А. Вуймо. – М.: Ньюдиамед, 2013. – 28 с.

88. Пантелеев М.А. Практическая коагулология / М.А. Пантелеев, С.А. Васильев, Е.И. Синауридзе, А.И., Воробьев Ф.И. Атауллаханов / под ред. А.И. Воробьева. – М.: Практическая медицина, 2011. – 192 с.

89. Сайт компании ООО «Гемакор». URL: <https://hemacore.com/> (дата обращения: 01.06.2022).

90. Демкин О.В. Физические принципы метода низкочастотной пьезотромбоэластографии для изучения реологических свойств цельной крови / О.В. Демкин, С.В. Мельничук, И.И. Тютрин, В.П. Демкин, В.В. Удут // Известия высших учебных заведений. Физика. – 2019. – № 62 (6). – С. 47–56.

91. Solovyev M.A. Innovation technology evaluation of effectiveness of antiagregates, anticoagulants, and fibrinolytics / M.A. Solovyev, V.V. Udut, I.I. Tutrin // Clinical & Experimental Cardiology. – 2014. – V. 5. – P. 196–199.

92. ГОСТ Р 56377-2015 Национальный стандарт Российской Федерации. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбоэмболических синдромов. – Москва: Стандартинформ, 2015. – 46 с.

93. Сайт компании ООО «Меднорд-Т». URL: <https://mednord-t.ru/> (дата обращения: 01.06.2022).

94. Галкин В.А. Вибрационная вискозиметрия и численный метод определения динамики гелеобразования / В.А. Галкин, А.В. Богословский // Сибирский журнал индустриальной математики. – 2016. – № 19. – С. 22–30.

95. Соловьев А.Н. Вибрационный метод измерения вязкости жидкостей / А.Н. Соловьев, А.Б. Каплун. – М.: Наука, 1970. – 140 с.

96. Аронов А.М. Разработка и внедрение новых медицинских изделий: учеб. пособие / А.М. Аронов, В.Ф. Пичугин, С.И. Твердохлебов. – Томск: Изд-во ТПУ, 2010. – 238 с.

97. Белов А.В. Микроконтроллеры AVR. От азов программирования до создания практических устройств / А.В. Белов. – СПб.: Наука и техника, 2017. – 544 с.

98. Брауде Э. Технология разработки программного обеспечения / Э. Брауде. – СПб.: Питер, 2004. – 655 с.

99. Вишневецкий В.Ю. Работа с Microsoft Office 2007: Access. Методическое руководство к выполнению лабораторных работ по курсу «Информационные технологии в приборостроении и медицинской технике» / В.Ю. Вишневецкий, И.Б. Старченко, В.С. Ледяева. – Ростов-на-Дону: Изд-во ЮФУ, 2015. – 24 с.
100. Кобринский Б.А. Медицинская информатика: учеб. пособие / Б.А. Кобринский, Т.В. Зарубина. – М.: ИЦ «Академия», 2009. – 192 с.
101. Малых В.Л. Системы поддержки принятия решений в медицине / В.Л. Малых // Программные системы: теория и приложения. – 2019. – № 10 (2). – С. 155–184.
102. Слизович Д.С. Прикроватный аппаратно-программный комплекс для оценки функционального состояния системы гемостаза / Д.С. Слизович, Ф.А. Губарев, И.И. Тютрин // Медицинская техника. – 2020. – № 3. – С. 10–13.
103. Интернет-сайт компании «Trinitybiotech». URL: <https://www.trinitybiotech.com/> (дата обращения: 13.05.2022).
104. Интернет-сайт компании «Becton Dickinson». URL: <https://www.bd.com/ru-ru> (дата обращения: 13.05.2022).
105. Интернет-сайт компании «НПО Ренам». URL: <http://www.renam.ru/> (дата обращения: 13.05.2022).
106. Интернет-сайт компании «Технология-Стандарт». URL: <https://tehnologia-standart.ru> (дата обращения: 13.05.2022).
107. Интернет справочник лекарственных средств «Видадь». URL: <https://www.vidal.ru/> (дата обращения: 13.05.2022).
108. Интернет-сайт НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга. URL: <https://www.tnimc.ru/o-tnimts/struktura/institut-farmakologii-i-regenerativnoy-meditsiny/> (дата обращения: 01.06.2023).
109. Певцов Е.Ф. Автоматизация физического эксперимента. Лабораторный практикум. Ч. 2. Основы проектирования схем с микроконтроллерами. Учебное пособие / Е.Ф. Певцов. – М.: МГТУ МИРЭА, 2013. – 65 с.
110. Демкин В.П. Исследование вязкоупругих характеристик жидкости методом низкочастотной пьезоэластографии / В.П. Демкин, С.В. Мельничук, Т.В.

Руденко, И.И. Тютрин, В.В. Удут // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 168, № 9. – С. 391–396.

111. Евстифеев А.В. Микроконтроллеры AVR семейства Tiny и Mega фирмы Atmel / А.В. Евстифеев. – М.: Издательский дом «Додека», 2004. – 558 с.

112. Фрунзе А.В. Микроконтроллеры? Это же просто / А.В. Фрунзе. – М.: Издательский дом «Скимен», 2002. – Т. 1. – 112 с.

113. Слизович Д.С. Программное обеспечение для тромбоэластографа «НПТЭГ Меднорд» / Д.С. Слизович, Ф.А. Губарев, Е.Л. Жуков // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 8–22.

114. Чистяков С.П. Случайные леса: обзор / С.П. Чистяков // Труды Карельского научного центра Российской академии наук. – 2013. – № 1. – С. 117–136.

115. Солдатов А.Н. Коммерциализация и правовая защита результатов интеллектуальной деятельности: учеб. пособие / А.Н. Солдатов / под ред. А.Н. Солдатов, С.Л. Минькова. – Томск: Томск. гос. ун-т, 2011. – 334 с.

116. ГОСТ Р 50444-2020 национальный стандарт российской федерации. приборы, аппараты и оборудование медицинские. – М.: Стандартинформ, 2020. – 31 с.

117. Свидетельство о регистрации № 2019615166. Система поддержки принятия решений «Вектор»: 2019613454: заявл. 01.04.2019: опубл. 19.04.2019 / Тютрин И.И., Жуков Е.Л., Слизович Д.С.

118. База данных показателей, характеризующих состояние гемостатического потенциала условно здоровых добровольцев сибирской популяции. Свидетельство № RU 2019620555. 01.04.2019 / Тютрин И.И., Жуков Е.Л., Слизович Д.С.

119. Тютрин И.И. Система принятия решения онлайн оценки гемостатического потенциала на основе нейронных сетей / И.И. Тютрин, В.В. Удут, Д.С. Слизович, В.Ф. Клименкова, М.Н. Шписман, Л.С. Котловская, Е.Л. Жуков,

Н.И. Гуляев, Д.А. Момот, О.А. Тарабрин // Анестезиология и реаниматология. 2022. – № 1. – С. 68–75.

120. Люшневская Ю.Д. Портативный оптический прибор для оценки агрегационной активности тромбоцитов / Ю.Д. Люшневская, Ф.А. Губарев, Д.С. Слизович // Медицинская техника. – 2022. – № 3. – С. 8–11.

121. Жуков Е.Л. Портативный прибор для экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза / Е.Л. Жуков, Ф.А. Губарев, И.И. Тютрин // Медицинская техника. – 2020. – № 5. – С. 35–38.

122. Тютрин И.И. Значимость персонифицированного мониторинга гемостатического потенциала у пациентки с сочетанием комбинированной тромбофилии и тромбоцитопатии в повышении эффективности экстракорпорального оплодотворения / И.И. Тютрин, В.Ф. Клименкова, Д.С. Слизович, О.Г. Шитикова, Е.А. Борзов // Акушерство и гинекология». – 2020. – № 12. – С. 249–254.

123. Тютрин И.И. Персонализированная коррекция расстройств системы гемостаза у пациентов с COVID-19 / И.И. Тютрин, О.Г. Шитикова, Д.С. Слизович, Е.А. Борзов, В.Ф. Клименкова, В.В. Удут // Клиническая и экспериментальная фармакология. – 2021. – № 11. – С. 3–8.

124. Тарабрин О.О. Ефективність персоніфікованого моніторингу гемостатичного потенціалу у пацієнток з тромбофіліями при невиношуванні вагітності в протоколах екстракорпорального запліднення / О.О. Тарабрин, В.Ф. Клименкова, И.И. Тютрин, Е.О. Борзов, Д.С. Слизович, Д.С. Володичев // Clinical Anesthesiology & Intensive Care». – 2020. – № 2 (16). – С. 10–15

125. База данных показателей, характеризующих состояние гемостатического потенциала условно здоровых беременных женщин. Свидетельство № RU 2019622415. 18.12.2019 / Тютрин И.И., Клименкова В.Ф., Бочков Ю.А.

126. Слизович Д.С. Аппаратно-программный комплекс для прикроватной оценки функционального состояния системы гемостаза // Сборник избранных

статей научной сессии ТУСУР. – Томск, 13–30 мая 2020 г.: в 2 частях. – Томск: В-Спектр, 2020. – Ч. 1. – 332 с.

127. Slizevich D. Portable analytical device for bedside monitoring of the functional state of the hemostasis system / D. Slizevich, E. Zhukov, F. Gubarev // 2022 International Siberian Conference on Control and Communications (SIBCON). – Tomsk, Russian Federation, 2022. – P. 1–5.

128. Tyutrin I.I. New technology for assessing platelet aggregation activity / I.I. Tyutrin, L. Li, F.A. Gubarev, E.L. Zhukov, D.S. Slizevich, Y.D. Liushnevskaya, I.S. Kalganov // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. – 2021. – V. 1019. 14th International Forum on Strategic Technology (IFOST 2019). – Tomsk, Russia, October 14–17, 2019. – 5 p.

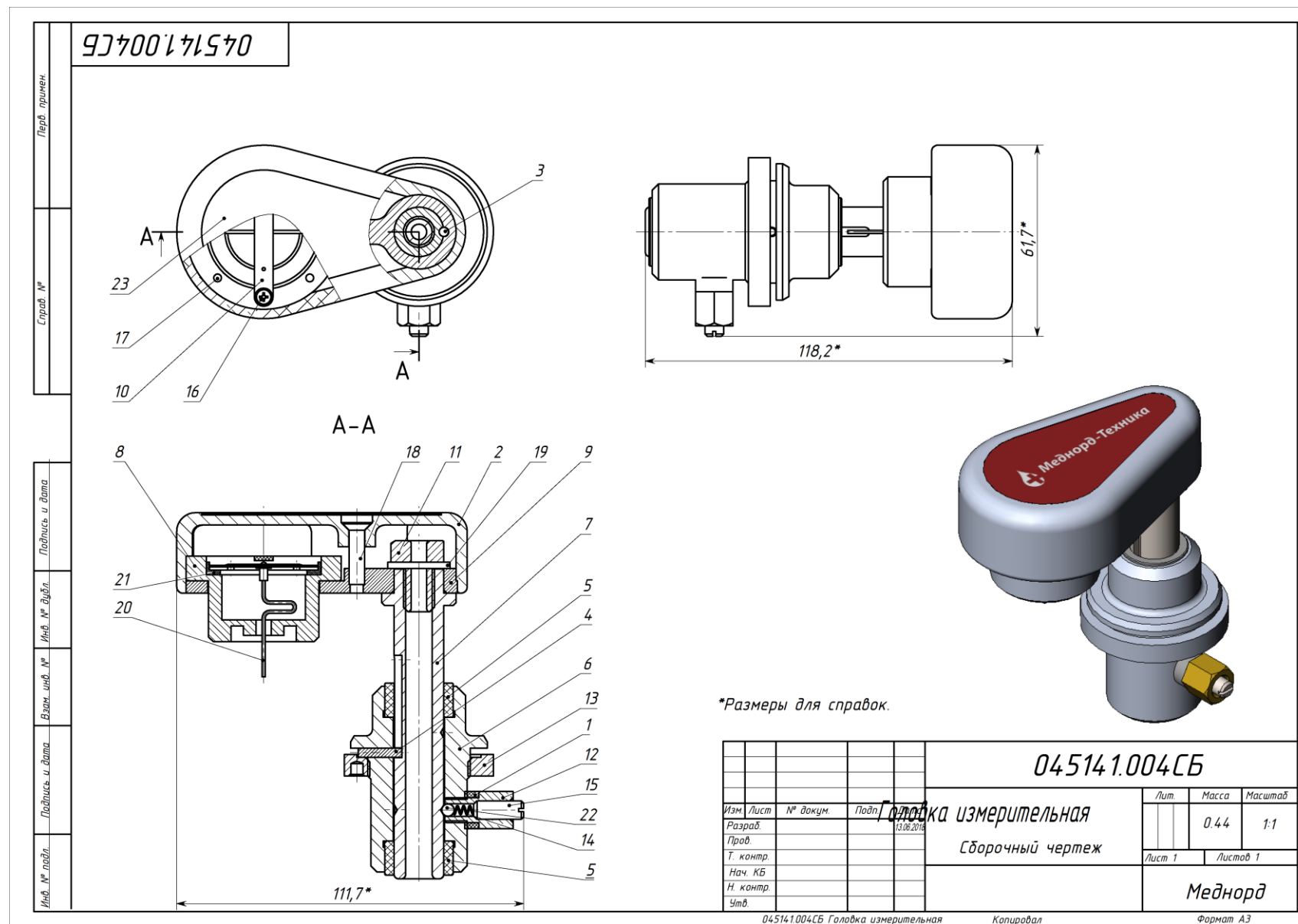
129. Патент № 2700000 Российская федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01). Способ определения аспиринорезистентности: 2019101085: заявл. 16.01.2019: опубл. 12.09.2019 / Тютрин И.И., Жуков Е.Л., Слизович Д.С.

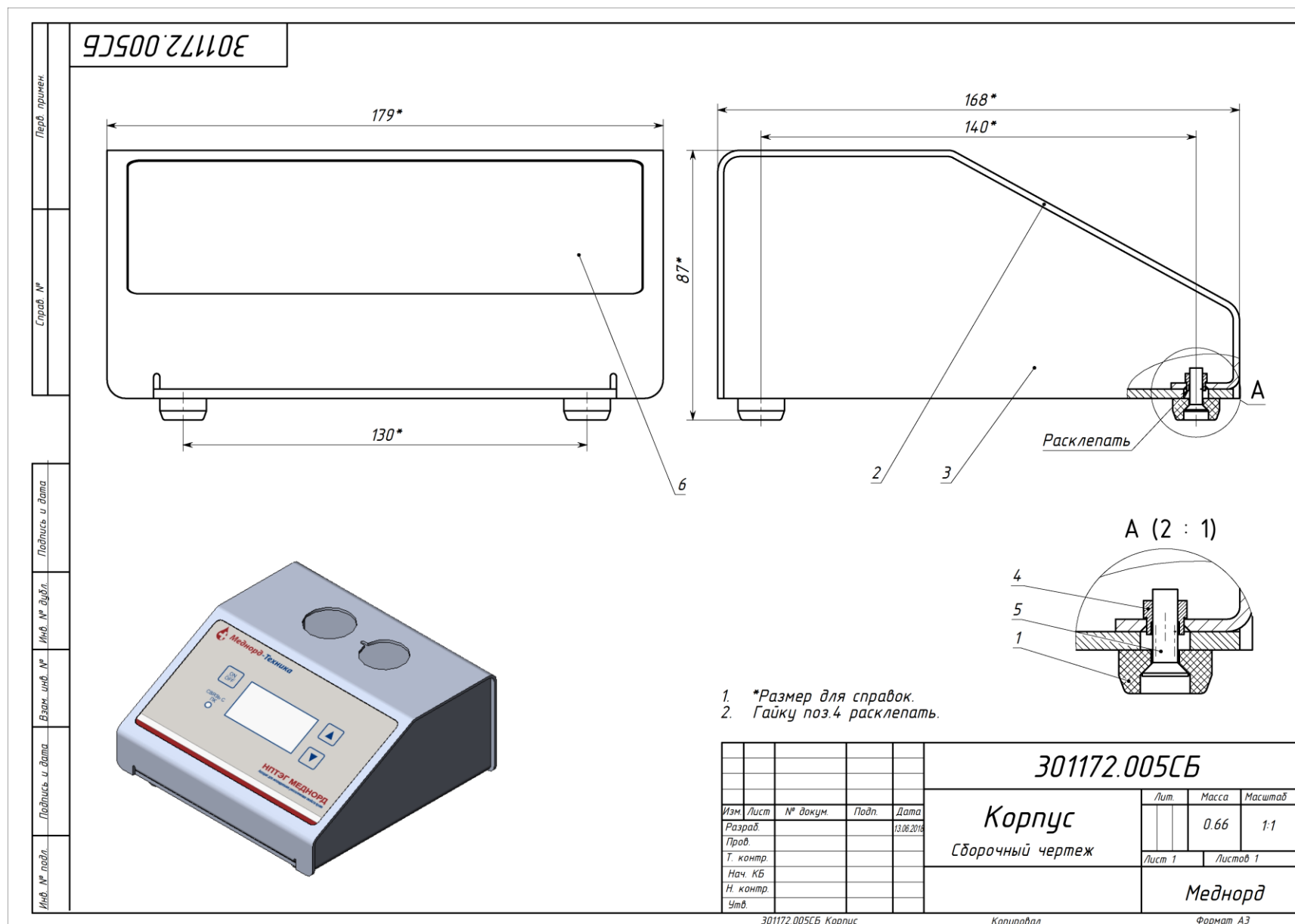
130. Патент № 2693939 Российская федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/86 (2006.01). Устройство и способ для экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза: 2018130863: заявл. 27.08.2018: опубл. 08.07.2019 / Тютрин И.И., Жуков Е.Л., Слизович Д.С.

131. Евразийский патент на изобретение № 037466, МПК G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/86(2006.01). Устройство и способ для экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза: 2018130863: заявл. 27.08.2018: опубл. 23.08.2019 / Тютрин И.И., Жуков Е.Л., Слизович Д.С.

132. Буланова А.А. Исследование реакции системы гемокоагуляции на тканевую гипоксию у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Буланова, А.Э. Аксененко, А.С. Бобровникова, Г.В. Дудко, Д.С. Слизович, Е.Б. Букреева, М.Н. Шписман, И.И. Тютрин // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 87–95.

Приложение 1. Сборочные чертежи





414318.001СБ

Перв. примен.

Справ. №

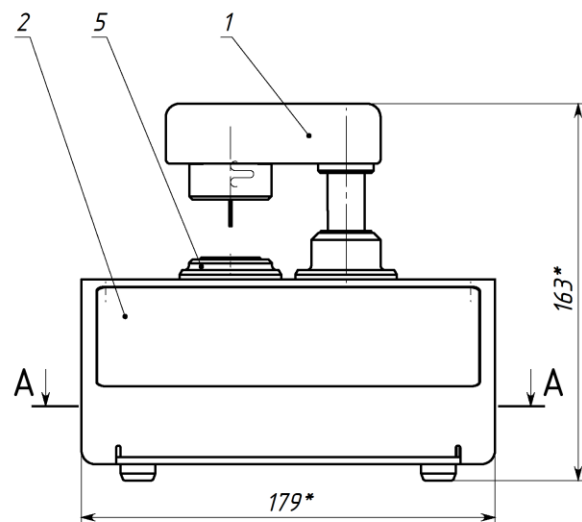
Подпись и дата

Инф. № дубл.

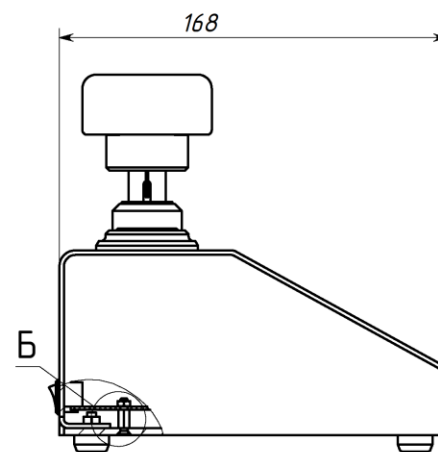
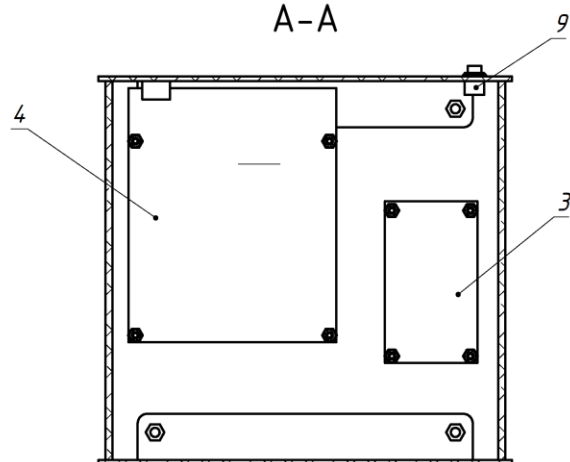
Взам. инв. №

Подпись и дата

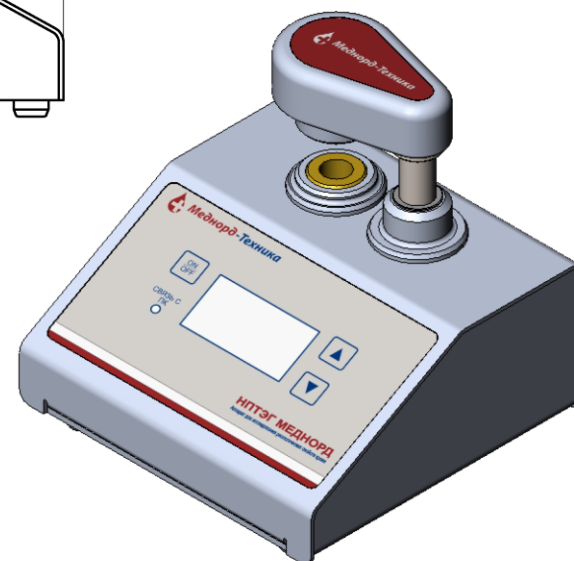
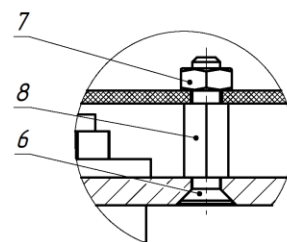
Инф. № подл.



A-A



Б (2 : 1)



*Размеры для справок.

					414318.001СБ		
Изм.	Лист	№ докум.	Подп.	Дата	Аппарат НПТЭГ "Меднорд" Сборочный чертеж		
Разраб.				13.06.2018			
Пров.					Лист 1		
Т. контр.					Листов 1		
Нач. КБ					Меднорд		
Н. контр.							
Утв.							

Приложение 2. Внедрение



УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ООО «Меднорд-Т»

Жуков Леонид Михайлович

«20» июля 2023 г.

АКТ

о использовании (внедрении) результатов

кандидатской диссертационной работы

Слизевича Дмитрия Сергеевича

Комиссия в составе:

председатель Жуков Леонид Михайловиччлены комиссии: Старченко Татьяна Борисовна, Нагорный Олег Андреевич, Зырянов Степан Владимирович.

составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы Слизевича Дмитрия Сергеевича «Аппаратно-программный комплекс для прикроватной оценки функционального состояния системы гемостаза», представленной на соискание ученой степени кандидата технических наук, использованы в разработке медицинского изделия НПТЭГ «Меднорд» компании ООО «Меднорд-Т» г. Томск.

Результаты диссертационной работы Слизевича Дмитрия Сергеевича:

- Сформулированы требования к разрабатываемому устройству.
- Разработано пользовательское программное обеспечение для тромбозластографа НПТЭГ «Меднорд»
- Разработан алгоритм обработки сигналов с пьезоэлектрического датчика
- Произведен анализ графиков НПТЭГ, стратификация состояний ГП, «обучение» нейронной сети
- Проведены серии доклинических экспериментов по исследованию свертываемости крови
- По результатам совместных разработок получено 3 патента и 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ

Заключение: Результаты диссертационной работы Слизевича Д.С. были использованы при создании нового медицинского изделия НПТЭГ «Меднорд».

Председатель комиссии:

Генеральный директор ООО «Меднорд-Т»

Жуков Л.М.

Члены комиссии:

Главный бухгалтер ООО «Меднорд-Т»

Старченко Т.Б.

Инженер, консультант ООО «Меднорд-Т»

Нагорный О.А.

Научный сотрудник ООО «Меднорд-Т»

Зырянов С.В.

УТВЕРЖДАЮ

Доктор медицинских наук, профессор,
 член-корреспондент РАН, заместитель
 директора по научной и лечебной работе,
 заведующий лабораторией физиологии,
 молекулярной и клинической фармакологии
 НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ

Удут В.В.

«11» сентября 2023 г.

АКТ

об использовании результатов
 диссертационной работы
 Слизевича Дмитрия Сергеевича

Результаты диссертационного исследования «Аппаратно-программный комплекс для прикроватной оценки функционального состояния системы гемостаза», представленные на соискание ученой степени кандидата технических наук, использованы при разработке медицинского изделия НПТЭГ «Меднорд».

Комиссия в составе:

Председатель: Удут Владимир Васильевич

члены комиссии: Котловская Лариса Юрьевна

Соловьев Максим Александрович

подтверждает, что разработанный в рамках диссертационного исследования Слизевича Д.С. комплекс программно-аппаратный для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови (тромбоэластограф) НПТЭГ «Меднорд» успешно прошел клинико-лабораторные испытания на базе НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ.

НПТЭГ «Меднорд», применяется в научной и клинической работе НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, для исследования функционального состояния системы гемостаза.

Председатель комиссии:



Удут В.В.

Члены комиссии:



Котловская Л.Ю.

Соловьев М. А.



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

от 11 декабря 2020 года № РЗН 2020/12855

На медицинское изделие

Комплекс аппаратно-программный для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови (тромбозластограф) НПТЭГ "МЕДНОРД"

Настоящее регистрационное удостоверение выдано

Общество с ограниченной ответственностью "Меднорд-Техника" (ООО "Меднорд-Т"), Россия, 634029, г. Томск, ул. Белинского, д. 38

Производитель

Общество с ограниченной ответственностью "Меднорд-Техника" (ООО "Меднорд-Т"), Россия, 634029, г. Томск, ул. Белинского, д. 38

Место производства медицинского изделия

ООО "Меднорд-Т", Россия, 634029, г. Томск, ул. Белинского, д. 38

Номер регистрационного досье № РД-33548/31992 от 05.06.2020

Класс потенциального риска применения медицинского изделия 2a

Код Общероссийского классификатора продукции по видам экономической деятельности 26.60.12.120

Настоящее регистрационное удостоверение имеет приложение на 1 листе

приказом Росздравнадзора от 11 декабря 2020 года № 11803
допущено к обращению на территории Российской Федерации.

**Врио руководителя Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения**



Д.В. Пархоменко

0053644

Приложение 3. Клинические примеры

Пример 1

Ниже представлен пример оцененных характеристик фибриногенеза у пациента В с ПТФС, 64 года, полученных на приборе АРП-01 М «Меднорд» до и через 2 часа медикаментозной гипокоагуляции, вызванной п/к введением 5000 Ед гепарината натрия (рисунок 35). Исследование проведено с соблюдением необходимых требований к забору крови – кровь бралась без жгута силиконизированным трехкомпонентным шприцем в объеме 1 мл. В течение периода времени, не превышающего 10 секунд, кровь помещалась в кювету, расположенную в термостате прибора, затем начиналось исследование. Кровь для исследования брали дважды – до приема лекарственного средства и спустя 2 часов после п/к введения гепарината натрия в дозе 5000 Ед. В таблице 12 представлены полученные результаты.

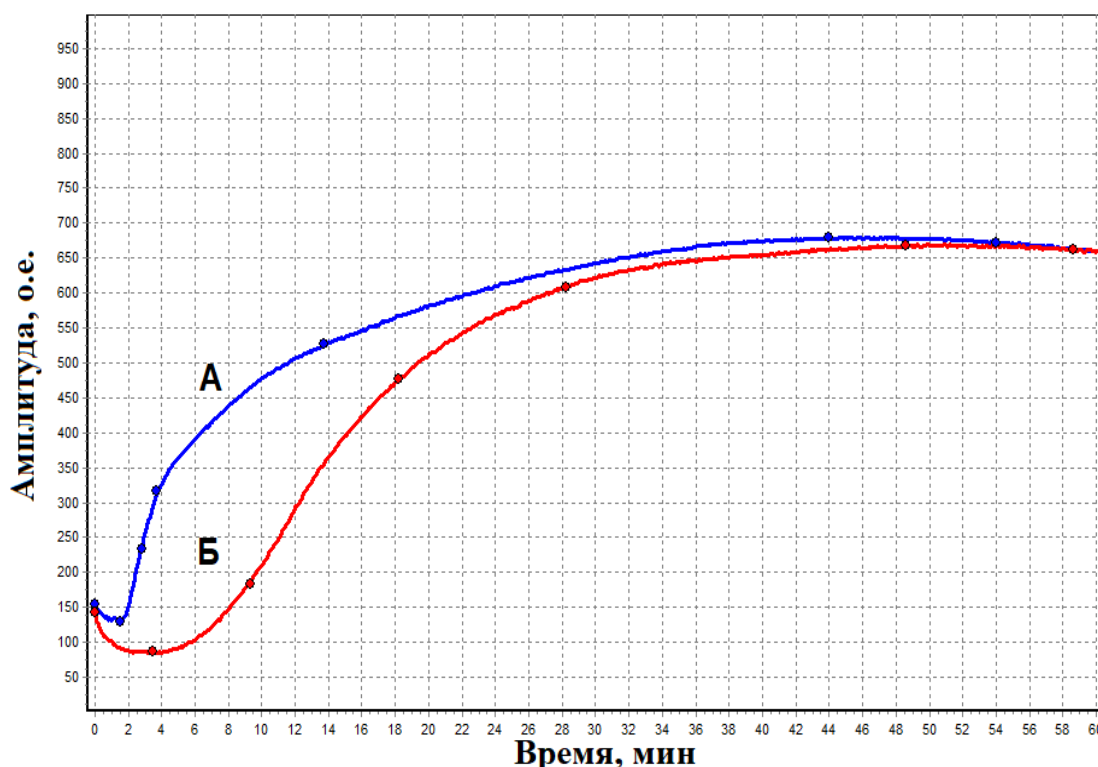


Рисунок 35. Кривые пьезотромбоэластограммы у пациента В с ПТФС, 64 года, до (кривая А) и после 2-х часов медикаментозной гипокоагуляции, индуцированной п/к введением 5000 Ед гепарината натрия (кривая Б), исследование аппаратно-программным комплексом АРП-01М «Меднорд»

Таблица 12. Показатели пьезотромбоэластограммы у пациента В с ПТФС, 64 года, до и после 2-х часов медикаментозной гипокоагуляции, индуцированной п/к введением 5000 Ед гепарината натрия (АРП-01М «Меднорд»)

Показатель	Фоновый уровень	2 часа с момента приема ЛС
T1, мин	1,5	3,5
T3, мин	3,7	18,2
T5, мин	44	48,6
ИКК, отн.ед.	16,67	10
КТА, отн.ед.	76,92	17,24
ИКД, отн.ед.	50,54	21,43
ИПС, отн.ед.	21	13,3
КСПА, отн.ед.	2,4	1,6
МА, отн.ед.	550	582
ИТС, отн.ед.	12,5	11,98
ИРЛС, %	1,45	1,03

После 2 часов медикаментозной гипокоагуляции, на начальных этапах гемокоагуляции у данного пациента выявлялось повышение в 2,3 раза суспензионной стабильности крови, оцениваемой показателем t1. При этом наблюдалось снижение интенсивности контактной коагуляции форменных элементов крови в 1,6 раз (показатель ИКК). Также на фоне приема гепарината натрия наблюдалось выраженное угнетение активности тромбина – в 4,46 раз, что отображалось динамикой показателя КТА. В результате этого было зафиксировано удлинение времени желирования крови в 4,9 раз (показатель t3). Было выявлено снижение интенсивности протеолитического (в 2,35 раз) и полимеризационного (в 1,57 раз) этапов фибриногенеза, что отражалось изменением значений показателей ИКД и ИПС соответственно. При этом особых различий в максимальной плотности сгустка (показатель МА) и времени ее

достижения (показатель t_5) выявлено не было, однако наблюдалась тенденция к снижению максимальной плотности сгустка и к удлинению времени ее достижения. Также в период медикаментозной гипокоагуляции было выявлено снижение литической активности крови в 1,4 раз (показатель ИРЛС) и снижение напряженности антикоагулянтного потенциала крови в 1,5 раза (показатель КСПА).

Пример 2

Следующий пример заключался в оценке изменений характеристик фибриногенеза у пациента Г с ПТФС, 61 года, полученных на аппаратно-программном комплексе для клинко-диагностических исследований реологических свойств крови (тромбоэластограф) НПТЭГ «Меднорд». Исследование выполнено также дважды, до и через 2 часа после приема лекарственного средства. Забор крови проводился способом, описанным выше. Полученные графики представлены на рисунке 36, а цифровые данные представлены в таблице 13.

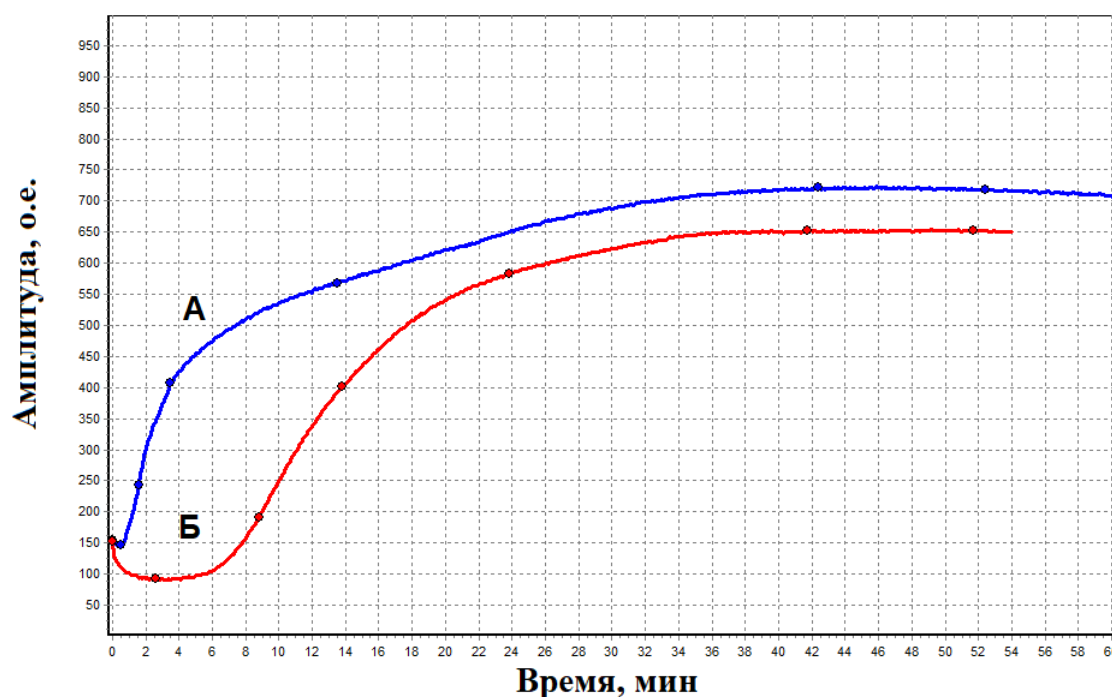


Рисунок 36. Кривые пьезотромбоэластограммы у пациента Г с ПТФС, 61 год, до (кривая А) и после 2-х часов медикаментозной гипокоагуляции (кривая Б),

индуцированной п/к введением 5000 Ед гепарината натрия, исследование на
АПК НПТЭГ «Меднорд»

Таблица 13. Показатели пьезотромбоэластограммы у пациента Г с ПТФС,
61 год, до и после 2-х часов медикаментозной гипокоагуляции,
индуцированной п/к введением 5000 Ед гепарината натрия (НПТЭГ
«Меднорд»)

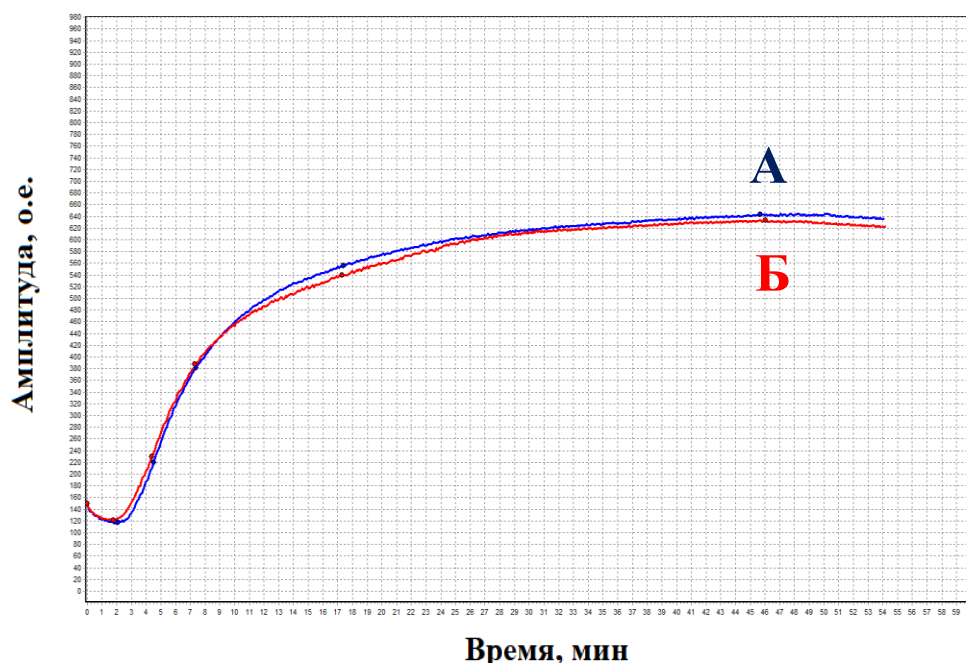
Показатель	Фоновый уровень	2 часа от момента приема ЛС
T1, мин	0,5	2,6
T3, мин	3,5	13,8
T5, мин	42,4	41,7
ИКК, отн.ед.	18	23,46
КТА, отн.ед.	90,91	16,13
ИКД, отн.ед.	74,57	22,46
ИПС, отн.ед.	16,1	18,1
КСПА, отн.ед.	4,6	1,24
МА, отн.ед.	576	561
ИТС, отн.ед.	13,58	13,45
ИРЛС, %	0,69	0

По истечении 2-го часа после применения гепарината натрия (п/к, 5000 Ед) начальные этапы гемокоагуляции у пациента характеризовались повышением суспензионной стабильности в 5,2 раз (показатель t1), которая сопровождалась повышением интенсивности контактной коагуляции форменных элементов крови в 1,3 раз (показатель ИКК). Наблюдалось выраженное угнетение активности тромбина, что отображалось динамикой показателя КТА, который во втором исследовании повышался в 5,6 раз. При этом фиксировалось удлинение времени желирования крови в 3,9 раз (показатель t3). Также наблюдалось выраженное снижение интенсивности протеолитического (в 3,3 раз, показатель

ИКД) и незначительное повышение интенсивности полимеризационного (в 1,12 раз, показатель ИПС) этапов фибриногенеза. При этом особых различий в максимальной плотности сгустка (показатель МА) и времени ее достижения (показатель t5) практически не выявлялось, однако наблюдалась тенденция к снижению максимальной плотности сгустка. Литической активности зафиксировано не было (ИРЛС=0), при этом наблюдалось снижение напряженности антикоагулянтного потенциала крови в 3,7 раз (показатель КСПА), что демонстрирует высокую чувствительность и специфичность метода.

Пример 3

Конкретный пример изучения характеристик фибриногенеза у пациента С с ПТФС, 59 лет, полученных с использованием АПК НПТЭГ «Меднорд» и его референтного аналога – АПК АРП-01М «Меднорд» – в исходном состоянии, представлен на рисунке 37.



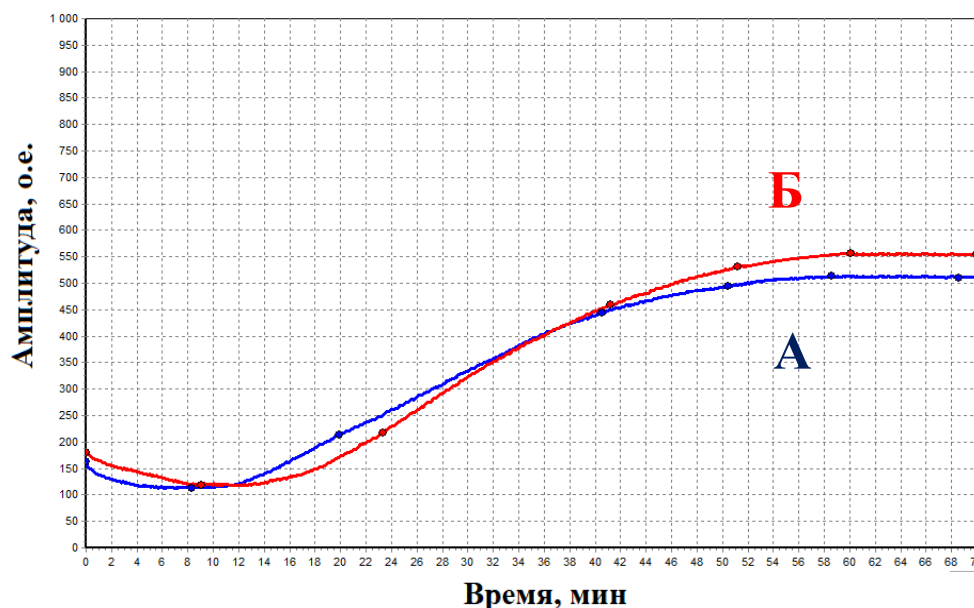
А – НПТЭГ АРП-01М «Меднорд» (Р.С. 2010/09767);

Б – НПТЭГ «НПТЭГ Меднорд» (ТУ 26.60.12-010-67002267-2017)

Рисунок 37. НПТЭГ пациента С с диагнозом ПТФС, 59 лет (фоновые значения)

Как видно из представленных результатов, кривые, регистрируемые сравниваемыми аппаратно-программными комплексами, идентичны.

На рисунке 38 представлен пример оцененных характеристик фибриногенеза у пациента С с ПТФС, 59 лет, полученных с использованием АПК НПТЭГ «Меднорд» и его референтного аналога – АПК АРП-01М «Меднорд», через 4 часа после п/к введения 0,4 мл клексана (Санофи-Авентис).



А – НПТЭГ АРП-01М «Меднорд» (Р.С. 2010/09767);

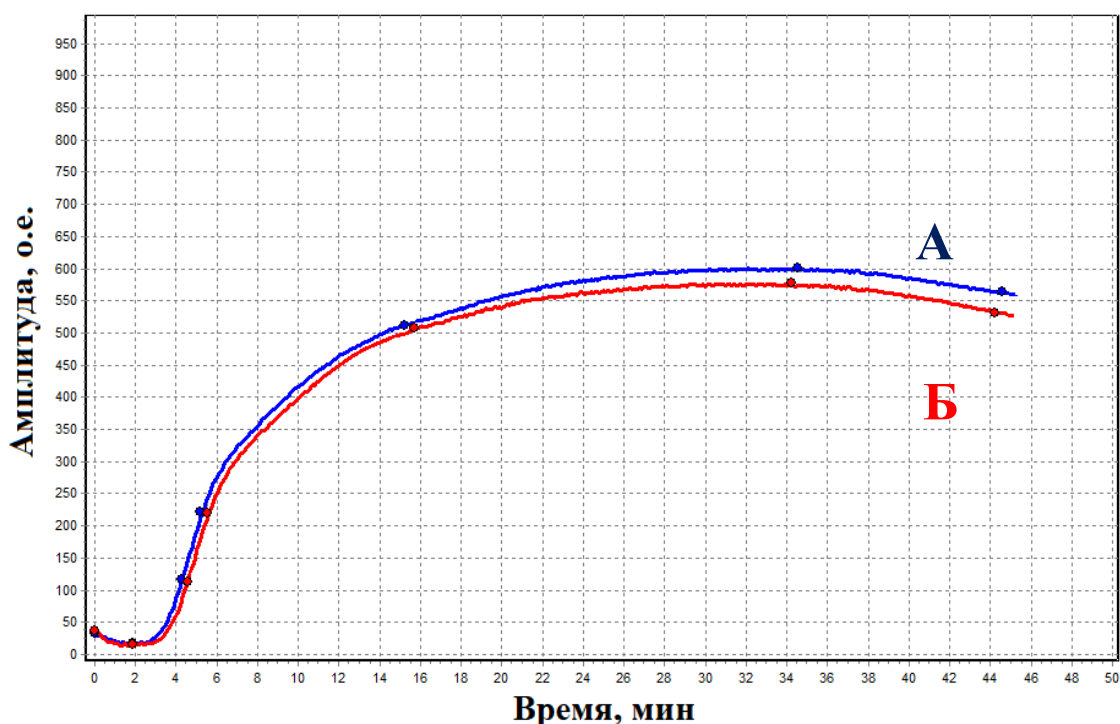
Б – НПТЭГ «НПТЭГ Меднорд» (ТУ 26.60.12-010-67002267-2017)

Рисунок 38. НПТЭГ пациента С с диагнозом ПТФС, 59 лет, зарегистрированные через 4 часа после п/к введения 0,4 мл клексана (Санофи-Авентис)

Как следует из характеристик зарегистрированных «кривых», отражающих состояние фибриногенеза пациента, в ответ на п/к введение 0,4 мл клексана (Санофи-Авентис) некоторый хронометрический сдвиг НПТЭГ оцениваемого прибора вправо связан в первую очередь с 20–25 сек. «запаздыванием» помещения испытуемого образца в кювету прибора. Выявленные амплитудные расхождения между регистрируемыми кривыми НПТЭГ испытуемого прибора и его референтного аналога не превышают 5 %.

Пример 4

Конкретный пример изучения характеристик фибриногенеза у пациента И с ПТФС, 61 год, полученных с использованием аппаратно-программного комплекса для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови (тромбоэластограф) НПТЭГ «Меднорд» и его референтного аналога – аппаратно-программного комплекса АРП-01М «Меднорд» – в исходном состоянии, представлен на рисунке 39.



А – НПТЭГ АРП-01М «Меднорд» (Р.С. 2010/09767)

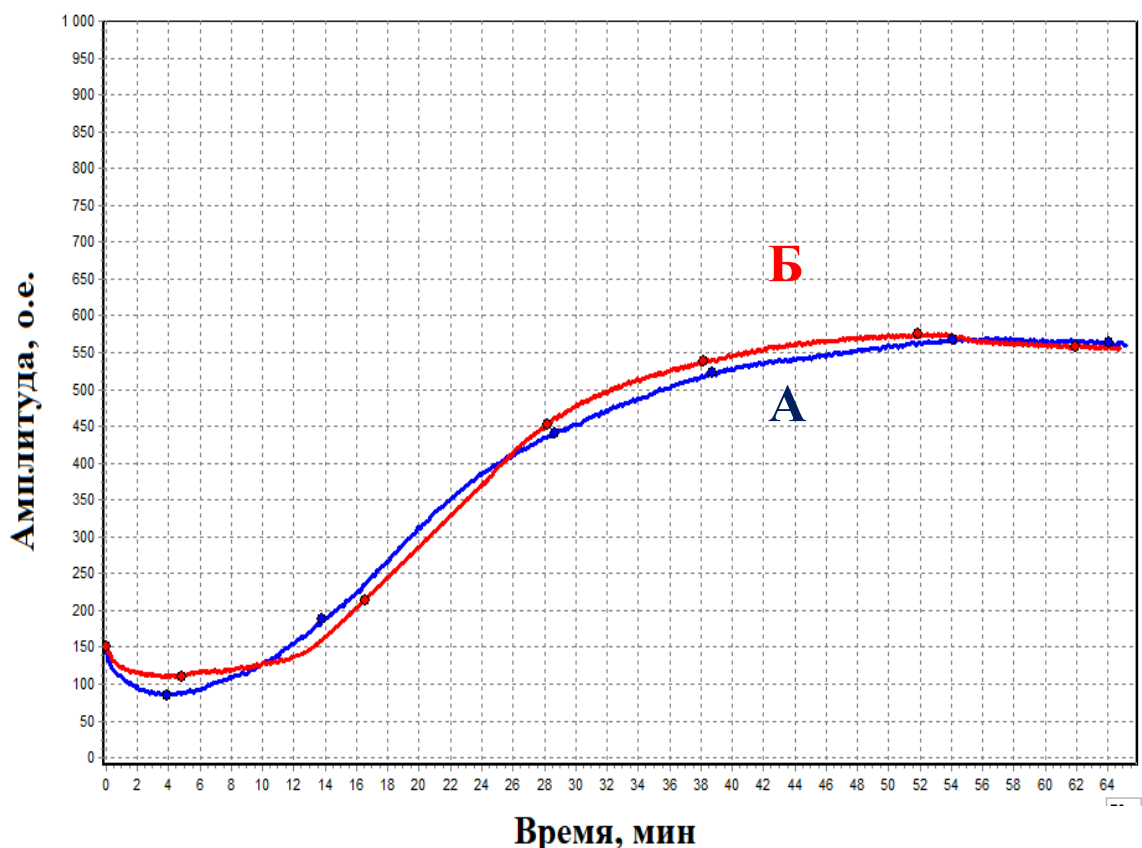
Б – НПТЭГ «Меднорд» (ТУ 26.60.12-010-67002267-2017)

Рисунок 39. НПТЭГ пациента И с диагнозом ПТФС, 61 год (фоновые значения)

Как следует из представленных результатов, кривые, регистрируемые сравниваемыми аппаратно-программными комплексами, практически идентичны.

На рисунке 40 представлен пример оцененных характеристик фибриногенеза у пациента И с ПТФС, 61 год, полученных с использованием

аппаратно-программного комплекса для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови (тромбоэластограф) НПТЭГ «Меднорд» и его референтного аналога – аппаратно-программного комплекса АРП-01М «Меднорд», через 4 часа после однократного приема 110 мг дабигатрана (Берингер Ингельхайм).



А – НПТЭГ АРП-01М «Меднорд» (Р.С. 2010/09767)

Б – НПТЭГ «НПТЭГ Меднорд» (ТУ 26.60.12-010-67002267-2017)

Рисунок 40. НПТЭГ пациента И с диагнозом ПТФС, 61 год, зарегистрированные через 4 часа после приема 110 мг дабигатрана

Как видно из характеристик зарегистрированных «кривых», отражающих состояние фибриногенеза испытуемого в ответ на однократный прием 110 мг дабигатрана (Берингер Ингельхайм), некоторый хронометрический сдвиг НПТЭГ оцениваемого прибора вправо связан в первую очередь с 20–25 сек. «запаздыванием» помещения испытуемого образца в кювету прибора. Выявленные амплитудные расхождения между регистрируемыми кривыми НПТЭГ испытуемого прибора и его референтного аналога не превышают 5 %.

Приложение 4. Сравнительный анализ различных методов исследования

Ниже представлены данные пациента кардиологического отделения до и после приема дабигатрана этексилата (таблица 14).

Таблица 14. Классическая коагулограмма до (А) и через 4 часа (Б) после приема дабигатрана этексилата

Метод исследования	Контроль	Результат (до)	Результат (после)
АЧТВ	28	39	40
ПВ	13,3	14,2	15,0
% по Квику	Более 60	86	75
МНО		1,1	1,1
ТВ	17	40	н.с.
Фибриноген	2,0–4,0	4,4	4,5
О-фенантролиновый тест	Менее 3,5	14	11,0
D-димер	Менее 500	66	68
АТIII	75–125	93	89

Как нами и предполагалось, в коагулограмме отсутствовали какие-либо значимые изменения. Дабигатрана этексилат практически не изменяет показатели, однако в инструкции по применению препарата указано, что его прием может увеличивать протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), что и подтвердилось нами.

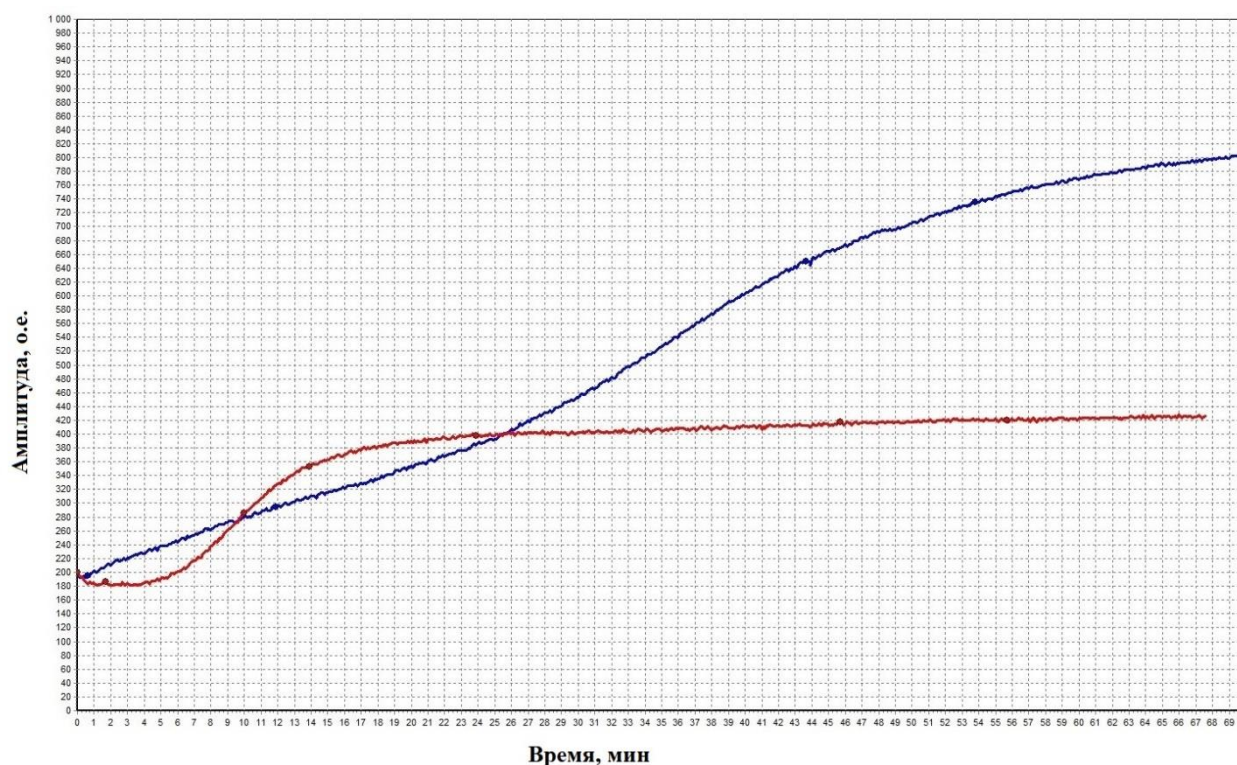
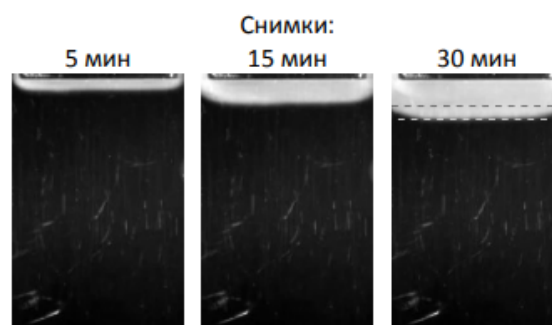
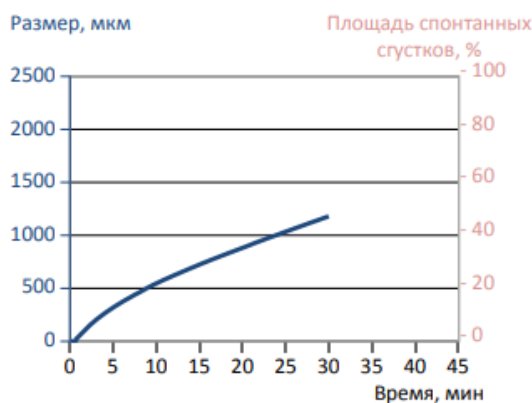


Рисунок 41. Запись НПТЭГ до (синий) и через 4 часа (красный) после приема дабигатрана этексилата (скриншот интерфейса «Гемо-5»)

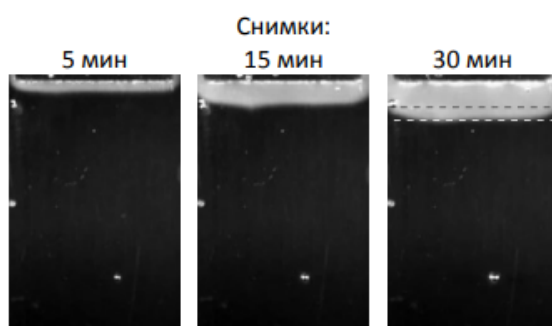
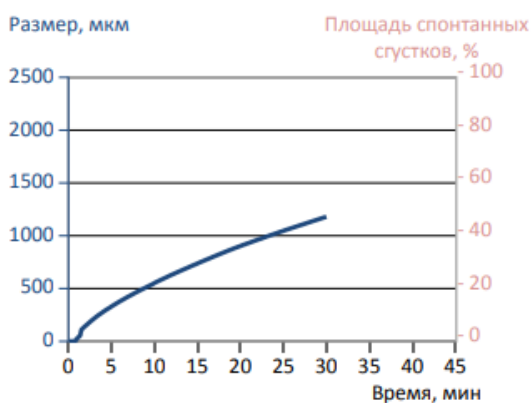
Фоновая запись НПТЭГ (рисунок 41, синий график) характеризуется структурной гиперкоагуляцией и хронометрической гипокоагуляцией. Агрегационная активность ФЭК повышена (t_1 , КСПА), время свертывания крови (t_3) 43 мин (!), интенсивность протеолитического этапа фибриногенеза снижена (ИКД), интенсивность полимеризационного этапа фибриногенеза в норме (ИПС) на фоне усиления суммарной противосвертывающей активности (КСПА) плотность сгустка повышена (МА). Исследование через 4 часа после приема характеризуется хронометрической нормокоагуляцией и структурной гипокоагуляцией. Агрегационная активность ФЭК повышена, время свертывания крови 14 мин, интенсивность протеолитического этапа фибриногенеза в норме, интенсивность полимеризационного этапа фибриногенеза снижена на фоне нормальной суммарной противосвертывающей активности плотность сгустка снижена.

параметры роста сгустка	ед.измерения	обозначения	показания пациента	норма
Скорость	мкм/мин	V	31	20– 29
Задержка роста	мин	Tlag	1,1	0,6– 1,5
Начальная скорость	мкм/мин	Vi	54,2	38– 56
Стационарная скорость	мкм/мин	Vst	31	20– 29
Размер сгустка через 30 мин	мкм	CS	1 183	800–1 200
Плотность	усл. ед.	D	30 589	15 000–32 000
Время появления спонтанных сгустков	мин	Tsp	отсутств.	отсутств.



А

параметры роста сгустка	ед.измерения	обозначения	показания пациента	норма
Скорость	мкм/мин	V	30,1	20– 29
Задержка роста	мин	Tlag	1,3	0,6– 1,5
Начальная скорость	мкм/мин	Vi	51,5	38– 56
Стационарная скорость	мкм/мин	Vst	30,1	20– 29
Размер сгустка через 30 мин	мкм	CS	1 184	800–1 200
Плотность	усл. ед.	D	29 779	15 000–32 000
Время появления спонтанных сгустков	мин	Tsp	отсутств.	отсутств.



Б

Рисунок 42. Результаты тромбодинамики до (А) и через 4 часа (Б) после приема дабигатрана этексилата (скриншот интерфейса)

В исследовании «Тромбодинамика» наблюдается небольшое уменьшение скорости образования и плотности сгустка (рисунок 42), однако отсутствует информация, на каком именно этапе гемокоагуляции происходят наибольшие изменения; изменения не так выражены, как на НПТЭГ.

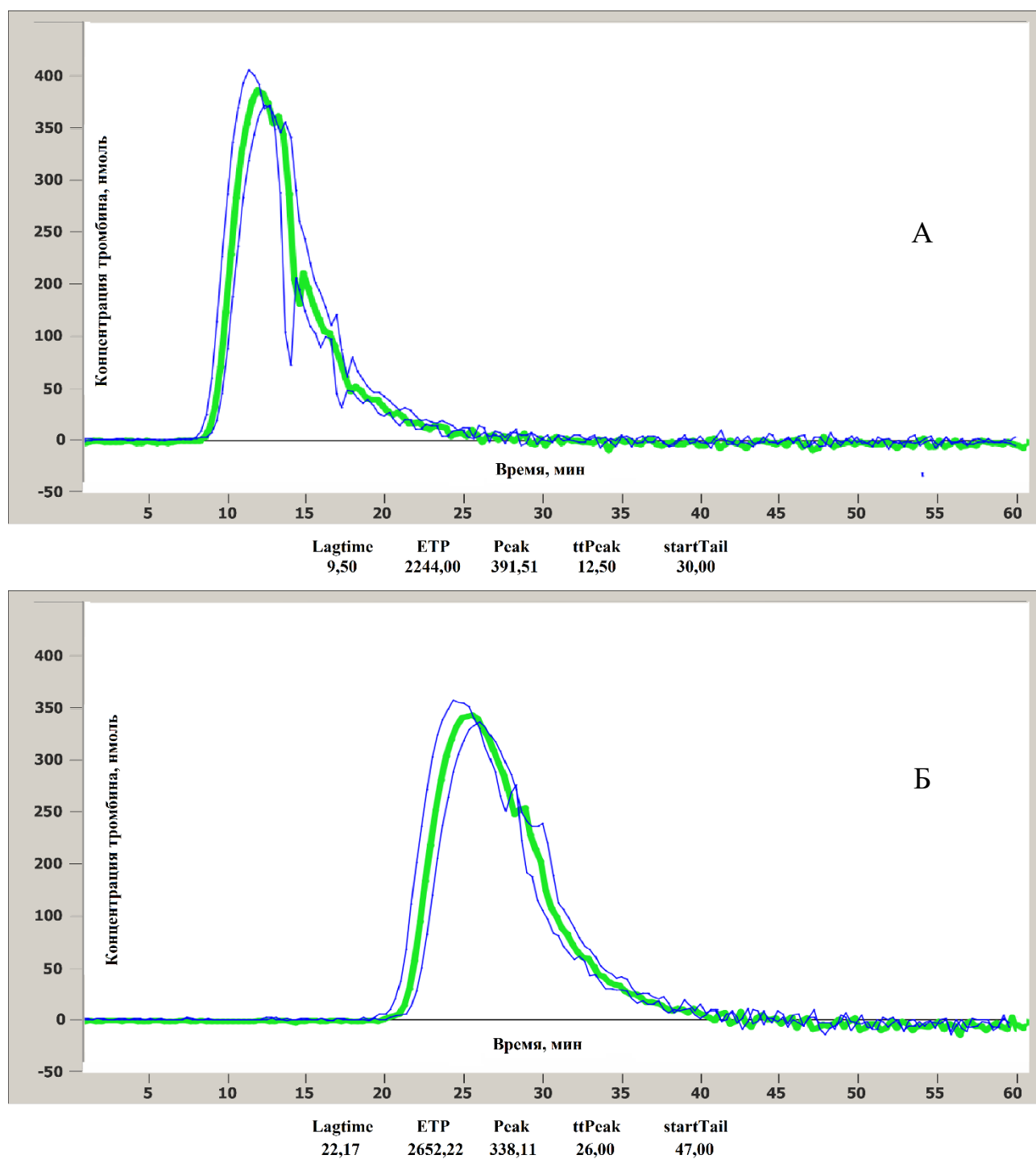


Рисунок 43. Результаты теста генерации тромбина до (А) и через 4 часа (Б) после приема дабигатрана этексилата

Результаты «Теста генерации тромбина» также указывают на замедление генерации тромбина при практически неизменном уровне концентрации (рисунок 43), соответственно, результаты указывают на смещение гемостатического потенциала в область гипокоагуляции.

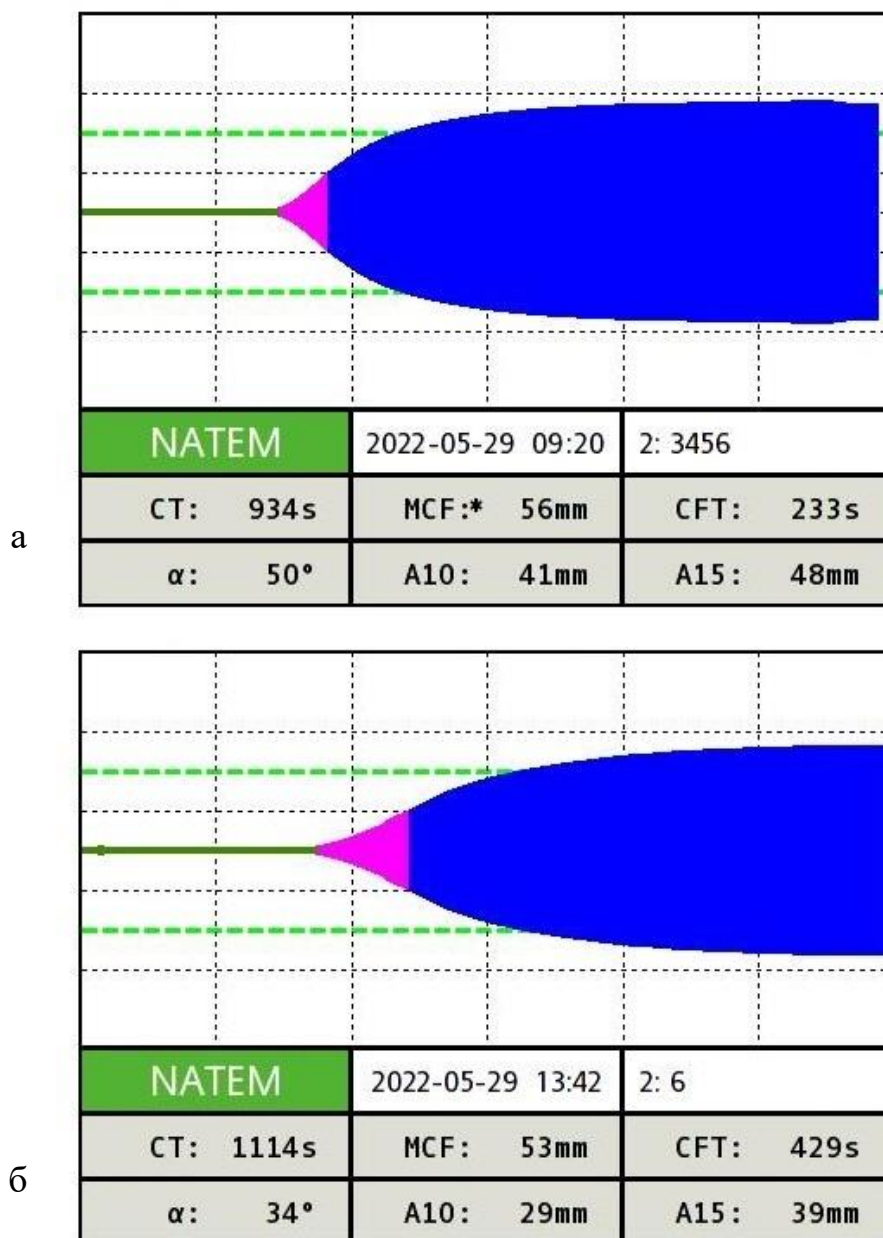


Рисунок 44. Результаты тромбоэластометрии до (а) и через 4 часа (б) после приема дабигатрана этексилата

Результаты тромбоэластометрии (рисунок 44) также указывают на гипокоагуляцию – замедление времени образования сгустка и снижение его плотности.