



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79905** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**G01N 33/48** (2006.01)  
**A61K 31/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2012 10988</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Лисенко Віктор Йосипович (UA),</b> <b>Юрченко Ольга Петрівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>20.09.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ</b> <b>ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ,</b> вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>13.05.2013</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>13.05.2013, Бюл.№ 9</b>	

**(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ КОРЕКЦІЇ ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ З ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ**

**(57) Реферат:**

Спосіб диференційної корекції гемокоагуляційних порушень у хворих з гнійно-некротичними ускладненнями діабетичної стопи в періопераційному періоді здійснюють шляхом медикаментозної терапії. Попередньо проводять комплексний аналіз агрегатограми, коагулограми і, при визначенні у хворого гіпоагрегацію тромбоцитів і компенсаторну гіперкоагуляцію ферментативного гемостазу, призначають етамзилат натрію, аскорбінову кислоту, надропарин кальцію. До складу інфузійної терапії входить препарат на основі желатину. Хворим з гіперагрегацією тромбоцитів і гіперкоагуляцією ферментативного гемостазу призначають пентосан полісульфату, у випадку нормокоагуляції ферментативного гемостазу - клопідогрель, в предопераційну інфузійну підготовку хворих цієї підгрупи включають препарат ГЕК 3 покоління, хворі з відносною нормоагрегацією тромбоцитів отримують препарати, що стабілізують судинну стінку (етамзилат натрію, аскорбінова кислота), при укороченні АЧТЧ і гіперфібриногенемії - пентосан полісульфату, при підвищенні протромбінового індексу - надропарин кальцію.

**UA 79905 U**



Корисна модель належить до медицини, і може бути використана для корекції гемокоагуляційних порушень у хворих з гнійно-некротичними ускладненнями діабетичної стопи в періопераційному періоді.

Відомий спосіб профілактики гемокоагуляційних ускладнень, який включає призначення малих доз гепарину (Kakkar V.V. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentral trial. - Lancet, 1975, v. 2, p. 45-46).

Найбільш близьким та вибраним за прототип є використання комбінації гепарину та дигідроерготаміну в перед- та післяопераційному періодах (Павлова З.В., Варламова О.А., Масликова В.Н. и др. // Оценка эффективности дигитамина и дигитамина в сочетании с малыми дозами гепарина в профилактике послеоперационных тромбозов вен нижних конечностей у онкологических больных. - В кн. Поражения сосудистой стенки и гемостаз. - М.: 1983. - С. 310-312).

Недоліками перерахованих способів є те, що вони не враховують стан судинно-тромбоцитарного та ферментативного гемостазу, потребують щоденного гемокоагуляційного контролю, викликають тяжку постін'єкційну гепарин індуковану тромбоцитопенію та не впливають на антиактиватори плазміногену, які відіграють велику роль в початкових процесах тромбоутворення.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу диференційної корекції гемокоагуляційних порушень у хворих з гнійно-некротичними ускладненнями діабетичної стопи в періопераційному періоді, в якому за рахунок додаткового дослідження, досягається корекція гемокоагуляційних порушень з урахуванням виявлених порушень гемокоагуляції.

Поставлена задача вирішується в способі диференційної корекції гемокоагуляційних порушень у хворих з гнійно-некротичними ускладненнями діабетичної стопи в періопераційному періоді, який здійснюють шляхом медикаментозної терапії, згідно з корисною моделлю, попередньо проводять комплексний аналіз агрегатограми, коагулограми, і при визначенні у хворого гіпоагрегацію тромбоцитів і компенсаторну гіперкоагуляцію ферментативного гемостазу призначають етамзилат натрію, аскорбінову кислоту, надропарин кальцію, до складу інфузійної терапії входить препарат на основі желатину, хворим з гіперагрегацією тромбоцитів і гіперкоагуляцією ферментативного гемостазу призначають пентосану полісульфат, у випадку нормокоагуляції ферментативного гемостазу - клопідогрель, в передопераційну інфузійну підготовку хворих цієї підгрупи включають препарат ГЭК 3 покоління, хворі з відносною нормоагрегацією тромбоцитів отримують препарати, що стабілізують судинну стінку (етамзилат натрію, аскорбінова кислота), при укороченні АЧТЧ і гіперфібриногенемії - пентосан полісульфат, при підвищенні протромбінового індексу - надропарин кальцію.

Виявлення порушень первинного та вторинного механізмів гемостазу та їх взаємовідносин в різні стадії захворювання у хворих з гнійно-некротичними ускладненнями діабетичної стопи в періопераційному періоді є перспективним напрямком для патогенетичної інтенсивної терапії, що дозволить знизити число тромбоембологічних ускладнень.

За даними агрегатограми, коагулограми 138 хворих з гнійно-некротичними ускладненнями діабетичної стопи запропонована патогенетично обґрунтована корекція порушень гемокоагуляції в періопераційному періоді. Запропонований підхід достовірно знижує ризик виникнення тромбоембологічних ускладнень у даної категорії хворих.

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином. Функціональний стан тромбоцитів визначають за допомогою аналізатора агрегації тромбоцитів АР 2110 (Солар, Білорусь). В якості індуктора агрегації тромбоцитів використовують АДФ фірми "Технологія-Стандарт" в концентрації 2,5 мкМ. Враховують такі показники: ступінь агрегації (%), час агрегації (с), швидкість за 30 сек. (% / хв.), кількість тромбоцитів (\* 10<sup>9</sup> / л), тривалість кровотечі за Дюком (хв) до початку і після корекції.

Оцінка плазмового гемостазу ґрунтується на дослідженні рівня фібриногену, протромбінового індексу (ПТИ), активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), толерантності плазми до гепарину, часі згортання крові (ЧЗК).

Статистична обробка даних проведена з використанням непараметричного критерію Вілкоксона.

В залежності від виявлених порушень тромбоцитарно-судинного гемостазу (ТСГ) хворі розділені на 3 групи.

- 1-у групу склали 48 (54 %) пацієнтів, у яких виявлена гіпоагрегація (ступінь агрегації, 25,3±18,3 %; Me=22,0; час агрегації, 148,2±118,5 сек; Me=105, 0, швидкість агрегації-23, 3±17,5 % / хв.; Me=22,1; кількість тромбоцитів, 348,8±104,6 \* 10<sup>9</sup> / л; Me=360,7; тривалість кровотечі за Дюком -4, 55±0,2 хв.). Ці пацієнти мали тривалий анамнез захворювання, з синдромом ендогенної інтоксикації, про що свідчили зміни в клінічному аналізі крові (виражений

лейкоцитоз, нейтрофілі з токсичною зернистістю). При дослідженні ФГ (ПТІ, АЧТЧ, фібриноген, толерантність плазми до гепарину) отримані показники носили різноспрямований характер. У більшості випадків у хворих з гіпоагрегацією тромбоцитів виявлена гіперкоагуляція (підвищення ПТІ, зменшення АЧТЧ), ЧЗК склало  $7,33 \pm 0,2$  хв. Виявлена дисоціація в показниках ферментативного гемостазу характерна для розвитку початкової стадії ДВЗ-синдрому з хронічним перебігом. Індекси інтоксикації (Кальф-Каліфа і гематологічний показник інтоксикації), також були вище норми ЛІІ -  $2,3 \pm 0,5$ ; ГПІ -  $6,4 \pm 2$ .

- 2-у групу склали 16 (18,2 %) пацієнтів з гіперагрегацією (ступінь агрегації,  $92,6 \pm 25,3$  %;  $Me=94,2$ ; час агрегації,  $338,4 \pm 148,7$  сек;  $Me=356,3$ , швидкість агрегації,  $63,5 \pm 28,7$  % / хв.;  $Me=60,4$ ; кількість тромбоцитів,  $190,2 \pm 56,0 * 109 / л$ ;  $Me=196,3$ ; тривалість кровотечі за Дюком -  $2, 51 \pm 0,2$  хв.). У цих пацієнтів анамнез ГНОДС був більш коротким, синдром ендогенної інтоксикації менш виражений, ніж у пацієнтів 1-ї групи. У клінічному аналізі крові практично не було виявлено нейтрофілів з токсичною зернистістю, лейкоцитоз був менш виражений, ЛІІ,  $2,1 \pm 0,6$ ; ГПІ-5,  $5 \pm 2,9$ . У показниках коагулограми спостерігалася як гіпокоагуляція, так і

нормокоагуляція, ЧЗК-6,  $75 \pm 0,5$  хв.  
- 3-ю групу склали 24 пацієнта (27,3 % від загального числа), у яких показники ТСК наближались до норми (ступінь агрегації -  $61,8 \pm 13,0$  %;  $Me=61,4$ ; час агрегації -  $270,1 \pm 115,5$  сек;  $Me=255,6$ ; швидкість агрегації,  $51,7 \pm 21,5$  % / хв.;  $Me=54,2$ ; кількість тромбоцитів,  $237,7 \pm 89,1 * 109 / л$ ;  $Me=235,3$ , час кровотечі за Дюком -  $3,1 \pm 0,2$  хв.). У клінічному аналізі крові у даної групи хворих не виявлено нейтрофілів з токсичною зернистістю, лейкоцитоз помірний, ЛІІ-1,  $5 \pm 0,4$ ; ГПІ-3,  $4 \pm 1,2$ . Всі показники значно відрізнялися від показників, отриманих у хворих 1-ї групи ( $p < 0,05$ ). Показники ФГ відхилялися від норми, як в сторону гіпер, так і гіпокоагуляції в межах одного дослідження, ЧЗК-6,  $82 \pm 0,5$  хв.

Корекція порушень гемокоагуляції у хворих з ГНОДС проводилася з урахуванням виявлених порушень гемокоагуляції.

Пацієнтам 1-ї групи призначають дицинон  $12,5$  % по  $4$  мл  $3$  рази на добу протягом  $3-5$  днів, аскорбінову кислоту по  $300$  мг  $1$  раз на день.

Хворим з гіперкоагуляцією призначають фраксипарин  $0,2-0,3$  п/к протягом  $5$  діб. До складу передопераційної інфузійної терапії входить Гелофузин  $4$  %  $200$  мл. Після проведеного лікування достовірно ( $p < 0,001$ ) збільшилися ступінь агрегації до  $61,6 \pm 14,8$  %,  $Me=60,0$ ; час агрегації до  $343,2 \pm 124,6$  сек,  $Me=342,5$ ; швидкість агрегації до  $54, 1 \pm 46,3$  % / хв.;  $Me=48, 2$ ; кількість тромбоцитів -  $261,6 \pm 66,0 * 109 / л$ ;  $Me=254,3$ . Показники часу кровотечі за Дюком і ТСК змінилися не достовірно ( $3,63 \pm 0,1$ ;  $7,27 \pm 0,2$  хв.) відповідно.

Пацієнтам 2-ї групи, з гіперагрегацією тромбоцитів, при вкороченні АЧТЧ до  $28 \pm 2$  сек, гіперфібриногенемії до  $6,2 \pm 1,8$  г/л призначають Пентосан полісульфат (SP-54, ППС) по  $100$  мг  $1$  раз на день в/м в передопераційному періоді, з подальшим скасуванням препарату за добу до операції. В післяопераційному періоді протягом  $7-10$  днів використовують таблетовану форму (по  $2$  таб.  $2$  рази на день). Пацієнтам, у яких при дослідженні були виявлені гіперагрегація тромбоцитів і нормокоагуляція ФГ призначають Тромбонет (клопідогрель) по  $0,75$  мг  $1$  раз на день, венофундин  $6$  %  $250$  мл в / в крапельно, що входить до передопераційної підготовки.

В результаті значно знизився ступінь агрегації -  $65,9 \pm 10,9$  %;  $Me=66,8$ ; ( $p < 0,01$ ) збільшилася кількість тромбоцитів -  $242,2 \pm 68,9 * 109 / л$ ;  $Me=220,6$ , підвищився час агрегації -  $366,6 \pm 98,8$  сек;  $Me=384,5$ ; знизилася швидкість агрегації -  $47,3 \pm 13,3$  % / хв.;  $Me=43,8$  ( $p < 0,05$ ). Час кровотечі за Дюком і ТСК склали ( $4,19 \pm 1,1$ ;  $7,46 \pm 0,3$  хв.).

Пацієнти 3-ї групи отримували терапію в залежності від виявлених порушень ТСК і ФГ. При вкороченні АЧТЧ і гіперфібриногенемії призначають Пентосан полісульфат по  $50-100$  мг в/м  $1$  раз на день протягом  $5$  днів з переходом на таблетовану форму по  $2$  таб.  $2$  рази на день протягом місяця. При підвищенні ПТІ - фраксипарин  $0,3$  п/к на добу до операції і протягом  $3-5$  діб після операції. Для стабілізації судинної стінки в передопераційному періоді призначають дицинон  $12,5$  % по  $2$  мл  $3$  рази на день і аскорбінову кислоту  $300$  мг  $1-2$  разів на день, за  $1-2$  доби до операції. До складу передопераційної інфузійної терапії включають Гелофузин  $4$  %  $200$  мл, Венофундин  $6$  %  $250-500$  мл в / в крапельно.

У цієї групи хворих достовірно подовжився час агрегації -  $362,0 \pm 90,9$  сек.;  $Me=386,5$  ( $p < 0,01$ ), інші показники змінилися не достовірно: ступінь агрегації -  $66,8$  %;  $Me=68,6$ ; швидкість агрегації -  $42,1$  % / хв.;  $Me=37,0$ ; кількість тромбоцитів -  $227,0 * 109 / л$   $Me=218,8$ . Тривалість кровотечі за Дюком і ТСК відповідно ( $5,6 \pm 0,6$ ;  $7,4 \pm 0,4$  хв.) вставленим порушень ТСК і ПГ.

Приклад 1. Хворий В.,  $61$  р. Був прийнятий в МКЛ №  $2$  м. Харкова з діагнозом СДС змішана форма, ступінь ураження по Вагнеру ІІІ Б. Гангрена переднього відділу лівої стопи. Хронічна ішемія  $2$  ст. ЦД  $2$  тип, вторинноінсулінзалежний середнього ступеня тяжкості, компенсований. ІХС, стенокардія напруги, дифузний кардіосклероз СН  $2Б$  ст., ГХ  $1$ ст. З анамнезу: вважає себе

хворим протягом 2 міс., Коли з'явилося почервоніння, набряк, болючість в області 5 пальця лівої стопи, які згодом поширилися на передній відділ стопи, потім хворий відзначає підвищення температури тіла до 39° С, потемніння стопи. Показники агрегатограми: ступінь агрегації 12,1 % (56,1-73,8), час агрегації 1:5 хв: сек. (6: 28-10:18), швидкість за 30 сек 19,8 % / хв (28,8-48,8).

5 Кількість тромбоцитів 253,6 тис / мкл (180-360). Висновок: різке зниження функціональної активності тромбоцитів (гіпоагрегація) Коагулограма: ПТИ 90 % (85-105) фібриноген 5,2 (1,7-3,5), Толерантність плазми до гепарину 14 м (10-16), АЧТЧ 28с (35-45). Клин. ан. крові Нв 135 г / л, лейкоцитоз 14 (4-9 \* 10/9), ШЗ 35. ЛП 0,9 (0,3-1,5), ГПІ 1,44 ум.од. (0,6-0,8). Після проведеного лікування показники нормалізувались. Ступінь агрегації 61,9 %, час агрегації 3:19 хв: сек,

10 швидкість за 30 сек 50 % / хв, кількість тромбоцитів 192,2. ПТИ 76 %, фібриноген 4г / л, АЧТЧ 35с.

Приклад 2. Хвора Г., 56 р. була прийнята в клініку з діагнозом СДС змішана форма 3Б по Вагнеру остеомієліт 3-го пальця лівої стопи. ЦД 2 тип вторинноінсулін залежний, ІХС, стенокардія напруги, дифузний кардіосклероз СН 2А ст., ГБ 2ст.

15 З анамнезу: хворіє протягом 5днів, з'явилися набряк, почервоніння, біль, підвищення температури тіла до 38С. ЦД хворіє протягом 3 років.

Показники агрегатограми: ступінь агрегації 98,8 % (56,1-73,8), Час агрегації 3:33 хв: сек (6:28-10:18), швидкість за 30 сек. 52,0 % / хв (28,8-48,8), кількість тромбоцитів 208,6 тис / мкл (180-360). Висновок: гіперагрегація тромбоцитів. Коагулограма: ПТИ 92 %, фібриноген 9,6 г / л, толерантність плазми до гепарину 11хв., АЧТВ 42с. Клін. Ан. Крові: НВ 130 г / л, Лейкоцитоз 6,4 ШЗЕ 50, ЛПЗ 4, ГПІ 9,2 ум.од.

20 Після проведеного лікування ступінь агрегації 65,2 %, час агрегації 3:16, швидкість за 30 хв 53,8 % / хв, кількість тромбоцитів 201,3 тис / мкл ПТИ 85 % фібриноген 2,6 г / л, толерантність плазми до гепарину 14 хв, АЧТЧ 45с.

25 Приклад 3. Хворий Н., 72р. був прийнятий в клініку з діагнозом СДС ішемічна форма 4 А по Вагнеру, Акральний некроз 1-го пальця лівої стопи, лівої п'яточної області. ЦД 2 тип вторинно інсулінозалежний. З анамнезу: хворіє протягом 3 днів з'явилося потемніння 1-го пальця лівої стопи виразка лівої п'яткової обл. ЦД протягом 5 років. Агрегатограма: ступінь агрегації 65,3 %, час агрегації 4:10 хв, швидкість за 30 сек 71 % / хв, кількість тромбоцитів 212 тис / мкл.

30 Висновок: агрегатограма в межах відносної норми. Коагулограма ПТИ 100 %, фібриноген 2,6 г / л, толерантність плазми до гепарину 10 хв, АЧТЧ 32с, Клін. ан. крові 143г / л, Лейкоцитоз 7,5, ЛП 0,7, ДПІ 0,8. Після лікування показники покращилися. Ступінь агрегації 72,2 %, час агрегації 6:10 хв: сек, швидкість за 30 сек 45,5 % / хв, кількість тромбоцитів 180,6 тис / мкл. ПТИ 94 %, фібриноген 5,4 г / л толерантність плазми до гепарину 11 хв, АЧТЧ 37с.

35 Таким чином, диференційована корекція гемокоагуляційних порушень запропонованим способом дозволила понизити ризик тромбоемболічних ускладнень.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

40 Спосіб диференційної корекції гемокоагуляційних порушень у хворих з гнійно-некротичними ускладненнями діабетичної стопи в періопераційному періоді, який здійснюють шляхом медикаментозної терапії, який **відрізняється** тим, що попередньо проводять комплексний аналіз агрегатограми, коагулограми і, при визначенні у хворого гіпоагрегацію тромбоцитів і

45 компенсаторну гіперкоагуляцію ферментативного гемостазу, призначають етамзилат натрію, аскорбінову кислоту, надропарин кальцію, до складу інфузійної терапії входить препарат на основі желатину, хворим з гіперагрегацією тромбоцитів і гіперкоагуляцією ферментативного гемостазу призначають пентосану полісульфат, у випадку нормокоагуляції ферментативного гемостазу - клопідогрель, в предопераційну інфузійну підготовку хворих цієї підгрупи включають препарат ГЕК 3 покоління, хворі з відносною нормоагрегацією тромбоцитів отримують

50 препарати, що стабілізують судинну стінку (етамзилат натрію, аскорбінова кислота), при укороченні АЧТЧ і гіперфібриногенемії - пентосан полісульфату, при підвищенні протромбінового індексу - надропарин кальцію.

---

Комп'ютерна верстка І. Сковцова

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601