

Коагуляционный статус у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии на продленном режиме антикоагулянтной терапии

Шмидт Е. А.¹, Бернс С. А.^{1,2}, Пенская Т. Ю.¹, Жидкова И. И.¹, Груздева О. В.¹, Барбараш О. Л.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить состояние коагуляционного потенциала крови различными лабораторными методами у пациентов после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), приверженных к длительной антикоагулянтной терапии.

Материал и методы. Изучена кровь 23 пациентов с ТЭЛА, находящихся на режиме продленной антикоагулянтной терапии. Проведено исследование коагулограммы, D-димера, тромбоэластографии, тромбоэластографии и тест генерации тромбина.

Результаты. Тест генерации тромбина показывает значимое увеличение времени его образования, при этом максимальное количество тромбина, образовавшееся за данное время, вдвое меньше, чем референсные показатели. Отмечается незначительно повышенный показатель медианы скорости образования фибринового сгустка в тесте тромбоэластографии — 30,4 мкм/мин при показателе нормокоагуляции 20-29 мкм/мин. Результат тромбоэластографии также отражает гипокоагуляционное состояние крови, по показателям R, Angle α и CI.

Заключение. Применение интегральных методов оценки состояния тромбоцитарной готовности в сочетании с рутинной коагуло-

граммой дает полное представление о состоянии коагуляционного потенциала крови у пациентов после ТЭЛА, нуждающихся в продленной антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия, антикоагулянтная терапия, тромбоэластография, тест генерации тромбина.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/10-2021

Рецензия получена 03/11-2021

Принята к публикации 12/11-2021



Для цитирования: Шмидт Е. А., Бернс С. А., Пенская Т. Ю., Жидкова И. И., Груздева О. В., Барбараш О. Л. Коагуляционный статус у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии на продленном режиме антикоагулянтной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3093. doi:10.15829/1728-8800-2021-3093

Coagulation status in patients with pulmonary embolism receiving long-term anticoagulant therapy

Shmidt E. A.¹, Berns S. A.^{1,2}, Penskaya T. Yu.¹, Zhidkova I. I.¹, Gruzdeva O. V.¹, Barbarash O. L.¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the blood coagulation status by various laboratory methods in patients after pulmonary embolism (PE) receiving long-term anticoagulant therapy.

Material and methods. The blood of 23 patients with pulmonary embolism, who received long-term anticoagulant therapy, was studied. The study of coagulation profile, D-dimer, thrombodynamics, thromboelastography and thrombin generation test were carried out.

Results. The thrombin generation test shows a significant increase in the time of its formation, while the maximum amount of thrombin formed is half that of the reference values. There is a slightly increased median fibrin clot growth rate in the thrombodynamics test — 30,4 μ m/min with a normal coagulation rate of 20-29 μ m/min. The result of

thromboelastography also reflects the blood hypocoagulation, in terms of R, Angle α and CI.

Conclusion. Integral methods for assessing the thrombotic readiness in combination with a routine coagulation panel demonstrate a complete picture of blood coagulation potential in patients after pulmonary embolism requiring long-term anticoagulant therapy.

Keywords: venous thromboembolism, anticoagulant therapy, thrombodynamics, thromboelastography, thrombin generation test.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author: e.a.shmidt@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: e.a.shmidt@mail.ru

Тел.: +7 (905) 960-56-15

[Шмидт Е. А. — д.м.н., доцент, в.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-3215-2140, Бернс С. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Пенская Т. Ю. — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза, ORCID: 0000-0001-6548-0226, Жидкова И. И. — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-4819-5965, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

Shmidt E. A.* ORCID: 0000-0003-3215-2140, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Penskaya T. Yu. ORCID: 0000-0001-6548-0226, Zhidkova I. I. ORCID: 0000-0002-4819-5965, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

Received: 18/10-2021

Revision Received: 03/11-2021

Accepted: 12/11-2021

For citation: Shmidt E. A., Berns S. A., Penskaya T. Yu., Zhidkova I. I., Gruzdeva O. V., Barbarash O. L. Coagulation status in patients with pulmonary embolism receiving long-term anticoagulant therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3093. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3093

АКТ — антикоагулянтная терапия, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы, ТЭГ — тромбоэластография, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Введение

Ведение пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) регламентировано международными и отечественными клиническими рекомендациями, однако, как показали результаты российского регистра СИРЕНА (РосСийский Регистр пациеНтов с тромбоэмболией легочной Артерии), проведенного в 2018-2019гг, наблюдается хорошая приверженность к современным рекомендациям в плане диагностики ТЭЛА, в то время как медикаментозная терапия только в половине случаев соответствовала стандартам [1, 2]. Одной из наиболее острых проблем после перенесенной ТЭЛА является рецидивирующее течение заболевания. Частота рецидива в течение первого года наблюдения составляет 11%, при этом ~ половины всех случаев являются фатальными [3]. Самой весомой причиной развития рецидива ТЭЛА является отмена антикоагулянтных препаратов ранее 6 мес. у лиц с высоким риском рецидива заболевания. Продленная антикоагулянтная терапия (АКТ) показана ряду пациентов при наличии высокого риска рецидива ТЭЛА, однако не следует забывать о риске кровотечений при стойком ингибировании факторов свертывания крови. Изучение безопасности продленной АКТ становится приоритетной задачей в современных условиях вторичной профилактики рецидивирующего течения ТЭЛА. Внедрение в практику интегральных методов оценки плазменного и тромбоцитарного гемостаза — тромбоэластография (ТЭГ), тест генерации тромбина, тромбодинамика, позволяют осуществлять адекватный контроль приема антикоагулянтных препаратов. Однако, несмотря на схожие фундаментальные принципы измерений, результаты, получаемые при проведении интегральных методов, могут существенно различаться, недостаточно данных о сопоставлении интегральных тестов с результатами традиционных клоттинговых тестов (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, тромбиновое время), что может существенно влиять на тактику и продолжительность лечения пациентов с ТЭЛА [4-6].

Цель — изучить состояние коагуляционного потенциала крови различными лабораторными

методами у пациентов после перенесенной ТЭЛА, приверженных к длительной АКТ.

Материал и методы

Из регистра пациентов с ТЭЛА (n=185) были отобраны лица, которым показана продленная терапия антикоагулянтами >12 мес. после первичного эпизода ТЭЛА. В рамках поискового научного исследования 2020-419-18 “Изучение эффективности пероральных антикоагулянтов на основании оценки параметров динамики роста фибринового сгустка у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии” изучены 23 пациента, которые прошли 15-месячный период наблюдения, продолжая прием антикоагулянтных препаратов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие на участие. Все пациенты имели высокий риск рецидива тромбоэмболических осложнений.

Клиническая характеристика выборки пациентов с ТЭЛА представлена в таблице 1.

Материалом исследования являлась венозная кровь, взятая из кубитальной вены с помощью изолированной вакуэт-системы в утренние часы до приема пищи и лекарственных препаратов. Последний прием ривароксана был 24 ч назад, аписабана и дабигатрана — 12 ч назад и варфарина >15 ч назад.

Наиболее доступным методом является выполнение коагулограммы с определением стандартных параметров. Уровень D-димера определялся на универсальном автоматическом анализаторе CEVERON-ALPHA (Technoclon, Vienna, Австрия) с использованием стандартизированных тест-систем этой же фирмы.

С помощью теста генерации тромбина оценивали количественные и динамические характеристики образования тромбина в стандартной и бедной тромбоцитами плазме крови. Оценивали следующие параметры: *Lag time* (tLag, мин) — время инициации процесса свертывания крови, характеризует начало образования тромбина, достаточного для образования первых нитей фибрина; *Peak thrombin* (Peak, нмоль/л) — максимальное количество тромбина, образующееся в процессе его генерации в образце плазмы; *Time to peak* (tPeak, мин) — время, за которое в образце образуется максимальное количество тромбина; *ETP* (AUC, нмоль) — эндогенный тромбиновый потенциал, измеряется площадью под кривой генерации тромбина; скорость образования тромбина (V, нмоль/мин) рассчитывается как отношение Peak к разнице между tPeak и tLag, т.е. $V = \text{Peak} / (t\text{Peak} - t\text{Lag})$. Параметры tPeak и tLag отражают конечный и наиболее

функционально значимый результат — снижение генерации тромбина и последующего фибринообразования под действием антикоагулянтов [7–9].

Помимо этого, для контроля состояния плазменного гемостаза использовался метод динамической тромбофотометрии (воссоздание пространственного процесса образования сгустка от стенки сосуда вглубь плазмы). С этой целью применялась диагностическая лабораторная система “Регистратор тромбодинамики Т-2” компании ГемаКор (Россия). Для анализа доступны следующие показатели пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка: задержка роста сгустка (Tlag), скорость роста сгустка (V), начальная скорость (Vi) и стационарная скорость роста сгустка (Vst), а также размер сгустка через 30 мин (CS). Определяют также плотность сгустка (D) и время появления спонтанных сгустков (Tsp) [10].

Еще один метод, позволяющий оценить степень активности фибринолиза, как плазменной, так и тромбоцитарной компоненты системы свертывания — ТЭГ. Во время первой фазы свертывания крови (4–10 мин) образуется тромбокиназа, во вторую фазу формируется сгусток (длительность фазы 5–8 мин), а в третью фазу образуется фибрин, и кривая достигает максимальной амплитуды. Исследование ТЭГ выполняли с помощью тромбоэластографа TEG 5000 фирмы Haemoscope (США). Определяли следующие расчетные величины: R — время от момента начала анализа до образования первых нитей фибрина; K — время от момента начала образования сгустка до достижения фиксированного уровня прочности сгустка (максимальное образование фибрина); α — угол, построенный по касательной к тромбоэластограмме из точки начала образования сгустка, отображает скорость увеличения прочности фибриновой сети и характеризует уровень фибриногена в плазме; A — амплитуда в конкретный момент времени в ходе измерения; MA — максимальная амплитуда, отображающая максимальную прочность сгустка (на 80% обусловлена количеством и свойствами тромбоцитов, на 20% — количеством образовавшегося фибрина); RMA — прогнозируемая максимальная амплитуда, позволяющая выполнить раннюю диагностику дисфункции тромбоцитов еще до того момента, как максимальная амплитуда будет достигнута. RMA принимает следующие значения: 0 — показывает, что, скорее всего, MA достигнет хотя бы нижней границы диапазона нормальных значений; 1 — MA, скорее всего, не достигнет нижней границы диапазона нормальных значений; LY30 — выраженное в процентах отношение площади, ограниченной кривой тромбоэластограммы в течение 30 мин с момента достижения максимальной амплитуды к гипотетической площади той же кривой без признаков лизиса. Представляет собой характеристику процесса растворения сгустка — его лизиса; EPL — предполагаемый процент лизиса сгустка, представляет собой прогноз отношения амплитуды колебаний в момент времени, соответствующий 30 мин после достижения максимальной амплитуды к максимальной амплитуде, выраженный в процентах. Начинает рассчитываться через 30 сек после достижения максимальной амплитуды и постоянно обновляется на протяжении 30 мин до того момента, когда он становится эквивалентным LY30; CI — коагуляционный индекс, который характеризует коагуляционный потенциал крови пациента

Таблица 1

Клиническая характеристика общей группы пациентов с ТЭЛА

Клинический критерий	Пациенты с ТЭЛА, n=23
Средний возраст, годы	60 (42; 74)
Мужчины/женщины, n (%)	13/10 (56,5/43,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	22 (95,6)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	4 (17,4)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	7 (30,4)
Онкопатология в анамнезе, n (%)	2 (8,7)
ТЭЛА в анамнезе (до первичного эпизода), n (%)	14 (60,8)
Тромботическая терапия госпитально, n (%)	6 (26,1)
Апиксабан, n (%)	5 (21,7)
Ривароксабан, n (%)	12 (52,1)
Дабигатран, n (%)	3 (13,1)
Варфарин, n (%)	3 (13,1)

Примечание: ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

в целом. Нормальные значения коагуляционного индекса лежат в диапазоне между -3,0 и 3,0. Положительные значения вне этого диапазона (CI>3,0) указывают на то, что образец находится в состоянии гиперкоагуляции. Отрицательные значения (CI<-3,0) — в гипокоагуляции [11].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ MedCalcVersion 16.2.1 (Software Ltd., Бельгия). Качественные показатели представлены в виде частот и процентов, количественные показатели в виде медианы с указанием интерквартильного размаха (Q25–Q75). Сравнение в двух группах проводилось с помощью критерия Манна-Уитни для количественных данных. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p<0,05$.

Результаты

Анализ коагулограммы демонстрирует повышение значения медианы протромбинового времени 18,9 (16,1; 21,5) сек наряду с повышением показателя растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) 4,0 (3,5; 5,5) мг%, остальные показатели в пределах референсных значений (таблица 2).

Тест генерации тромбина в обедненной тромбоцитами плазме показывает увеличение времени образования тромбина в 2,5 раза, при этом максимальное количество тромбина, образованное за данное время вдвое меньше, чем референсные показатели. Показатель эндогенного тромбинового потенциала плазмы и скорость образования тромбина значимо не превышают референсные значения, демонстрируя небольшое повышение медианы показателей в исследуемой группе пациентов. В присутствии тромбоцитов в плазме крови в 2 раза увеличивается как скорость образования тромбина, так и его количество по сравнению с показателями в обедненной тромбоцитами плазме (12,1 (3,7; 15,2) vs 5,3 (2,3; 9,1) нмоль/мин и 115,7 (64,7; 146,1)

Таблица 2

Значения показателей коагулограммы, теста генерации тромбина, тромбодинамики и ТЭГ в выборке пациентов с ТЭЛА на продленном режиме АКТ

Параметр	Медиана	Q25	Q75	Референсные значения
Коагулограмма				
D-димер, нг/л	99,0	88,00	101,00	0-400,0
МНО	1,14	1,05	1,27	0,8-1,2
ПТИ, %	84,43	70,88	97,79	70-130
Тромбиновое время, сек	18,90	16,10	21,50	14,0-16,0
Фибриноген, г/л	3,40	2,80	4,20	1,8-4,5
РФМК, мг %	4,00	3,50	5,50	0-3,5
АЧТВ, сек	32,00	29,60	35,20	26-36
Антитромбин III, %	97,00	83,40	111,50	70-130
Протеин С, %	105,00	96,00	135,00	60-160
Тест генерации тромбина				
tLag без Тц, мин	7,40	6,10	10,50	2,8 (2,0; 3,4)
tPeak без Тц, мин	20,70	15,70	24,50	9,5 (8,9; 10,2)
Peak без Тц, нмоль/л	58,20	37,10	84,20	122,8 (115; 130)
AUC без Тц, нмоль	1564,50	1194,90	1892,30	1260 (1017; 1890)
VI без Тц, нмоль/мин	5,30	2,30	9,10	5,1 (4,2; 7,8)
tLag Тц +, мин	6,50	5,70	8,90	-
tPeak Тц +, мин	18,50	15,60	23,80	-
Peak Тц +, нмоль/л	115,70	64,70	146,10	-
AUC Тц +, нмоль	2678,00	1913,90	2841,40	-
VI Тц +, нмоль/мин	12,10	3,70	15,20	-
ТЭГ				
R, мин	9,50	8,90	11,80	5-7
K, мин	1,80	1,60	2,10	1-3
Angle α	64,70	58,90	66,40	53-630
МА, мм	66,10	63,10	71,00	59-68
PMA	0,00	0,00	0,00	-
G	611,40	259,60	778,30	-
EPL	0,00	0,00	4,00	-
A	64,40	60,90	69,90	-
CI	-1,10	-3,30	-0,40	-3; 3
LY30	0,00	0,00	1,00	-
LY60	6,85	1,60	12,10	-
A30	64,20	59,60	69,90	-
A60	57,00	51,70	62,30	-
CL30	99,60	96,30	100,00	-
CL60	87,30	80,30	94,30	-
CLT	11,20	9,40	25,10	-
TPI	55,30	45,30	67,10	-
TMA, мин	28,40	25,20	30,70	-
E	195,40	171,20	245,10	-
SP	8,65	7,90	9,90	-
Тромбодинамика				
V (скорость), мкм/мин	30,40	27,20	40,50	20-29
Vi (начальная скорость), мкм/мин	52,60	46,50	59,30	38-56
Vst (стационарная скорость), мкм/мин	30,00	27,20	31,90	20-29
Tlag (задержка роста), мин	1,20	1,00	1,50	0,6-1,5
CS (размер сгустка через 30 мин), мкм	1119,50	934,00	1172,00	800-1200
D (плотность сгустка), усл. ед.	22598,50	21626,00	23327,00	15000-32000
Tsp (время появления спонтанных сгустков), мин	0,00	0,00	0,00	отсутствует

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, ПТИ — протромбиновый индекс, РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы, ТМА — время достижения максимальной прочности сгустка, ТЭГ — тромбоэластография, AUC — площадь под кривой, Тц — тромбоциты.

vs 58,2 (37,1; 84,2) нмоль, соответственно) ($p < 0,05$), что указывает на влияние тромбоцитарного пути гемостаза на образование тромбов в условиях приема антикоагулянтных препаратов. На рисунке 1 продемонстрированы статистически значимые различия в пиковой концентрации тромбина в сыворотке крови у пациентов, принимающих различные антикоагулянты.

Отмечаются незначительно повышенные значения медианы скорости образования фибринового сгустка в тесте тромбодинамики — 30,4 мкм/мин при показателе нормокоагуляции 20–29 мкм/мин, остальные параметры, оцениваемые с помощью данного метода, — в пределах референсных значений.

Результат ТЭГ также отражает гипокоагуляционное состояние крови, т.к. увеличение времени реакции (R) > 9 мин свидетельствует о замедлении образования тромбопластина и тромбина. В настоящем исследовании медиана данного показателя составила 9,5 (8,9; 11,80) мин. Показатель Angle α указывает на умеренную активность фибриногена. CI в выборке исследуемых пациентов находится в пределах референсных значений в отрицательном диапазоне — 1,10 (-3,30; -0,40), что демонстрирует эффективность АКТ без опасности развития гипокоагуляционного состояния, приводящего к кровотечению.

Обсуждение

В ряде исследований доказано, что отказ от продленной АКТ после 6 мес. приема, приводит к повторному тромбозу глубоких вен нижних конечностей в 11% случаев, а рецидив ТЭЛА наблюдается в 4–5% случаев [12]. Результаты многоцентрового рандомизированного исследования PADIS-DVT (The Prolonged Anticoagulation During Eighteen Months versus Placebo After Initial Six-Month Treatment for a First Episode of Idiopathic Deep-Vein Thrombosis) показали эффективность продленной до 18 мес. АКТ по сравнению с 6-месячным периодом лечения после первого неспровоцированного тромбоза глубоких вен [13].

В настоящее время установлено, что пациенты с ТЭЛА должны получать терапию антикоагулянтами не < 6 мес. в зависимости от уровня риска рецидива ТЭЛА, при этом пролонгированная терапия пероральными антикоагулянтами снижает риск рецидива венозной тромбоэмболии (ВТЭ) на 90%, что может быть сопряжено с повышением риска кровотечений [14]. Однако следует принимать во внимание, что минимальный риск рецидива ВТЭ наблюдается при наличии крупного транзиторного хирургического фактора риска — 1% в первый год (3% — за 5 лет), несколько выше он при нехирургических неустраняемых факторах риска — 3% в 1-й год (15% — за 5 лет). Наибольший риск рецидива

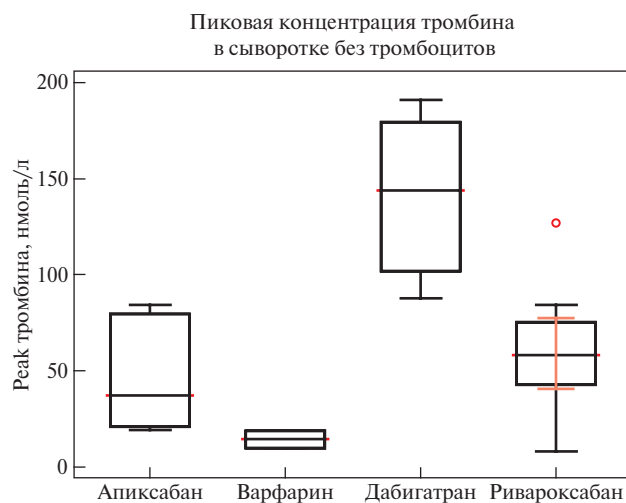


Рис. 1 Пиковая концентрация тромбина в обедненной тромбоцитами плазме у пациентов, принимающих различные антикоагулянты ($p = 0,005$).

имеют пациенты с “неспровоцированной” ТЭЛА и те, у кого фактор риска тромбоза продолжает действовать — 10% за 1 год (30% — за 5 лет). Таким образом, риск рецидива ВТЭ после перенесенной ТЭЛА может варьироваться от 15 до 30% в течение 5 лет после индексного события [14]. При этом исследования последних лет доказали, что риск рецидива ВТЭ вновь нарастает при отмене АКТ спустя 6–12 мес. [15]. В связи с этими данными с каждым годом увеличивается количество пациентов, у которых велик риск рецидива ВТЭ и потребность в пролонгированной терапии антикоагулянтами, при этом в современной научной литературе недостаточно сведений о возможности контроля эффективности и безопасности длительного приема АКТ.

В настоящее время пролонгированная терапия осуществляется с использованием сниженных доз апиксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) и ривароксабана 10 мг/сут., которые не уступают по эффективности стандартной лечебной дозе в отношении профилактики развития рецидива ТЭЛА [16]. В настоящем регистре, отражающем реальную клиническую практику, в качестве пролонгированной терапии 52,1% пациентов принимали ривароксабан, 21,7% пациентов — апиксабан, в 13,1% случаев — варфарин, а также в 13,3% случаев — дабигатран, что не вполне соответствует современным европейским клиническим рекомендациям [14].

Результаты лабораторного контроля, который был предметом изучения в представленном исследовании, показали повышение уровня тромбированного времени, что свидетельствует о замедлении превращения фибриногена в фибрин и является вполне ожидаемым на фоне приема антикоагулянтов у пациентов с ТЭЛА [17]. Повышение концентрации РФМК на фоне лечения антикоагулянтами было показано ранее в исследовании эффективно-

сти и безопасности пролонгированной АКТ у пациентов с ТЭЛА [18].

Установлено, что в качестве дополнительного критерия в отношении продления АКТ можно рассматривать уровень D-димера через 1 мес. после отмены антикоагулянтов. Однако доказательная база для данного подхода в настоящий момент недостаточна [19]. В настоящем исследовании на фоне пролонгированного приема антикоагулянтов повышение уровня D-димера выше референсных значений не отмечено, что указывает на эффективность данного подхода к терапии.

Современные пероральные антикоагулянты направлены на ограничение образования тромбина в крови, однако стандартные клоттинговые тесты (фибриноген, АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время) способны частично и опосредованно отразить процесс генерации тромбина, и при этом они не могут быть использованы для оценки эффективности и безопасности приема прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) [20, 21].

В исследовании Roeloffzen WW, et al. [22] была доказана несопоставимость параметров ТЭГ и коагулограммы. Исследователи опровергли аналогию между периодами R, K, МА и значениями АЧТВ, гематокрита, содержанием фибриногена. В проведенном нами исследовании показатель R, по данным ТЭГ, отражает умеренную гипокоагуляцию на фоне применения АКТ, подобные результаты были представлены Булановым А. Ю. [11]. В зарубежных исследованиях ТЭГ также изучается как ценный инструмент для исследования гемостаза и эффективности лечебных стратегий для пациентов, получающих ПОАК [23]. В исследовании у пациентов с ВТЭ сравнивалось влияние ПОАК на свойства сгустка в цельной крови с использованием каолинового теста ТЭГ и в плазме, полученной от пациентов с ТЭО. Установлены связи между проницаемостью фибринового сгустка плазмы и временем образования сгустка (R и K), временем достижения максимальной прочности сгустка, индексом коагуляции (CI), отражающим ее общий статус, при этом более высокие концентрации антикоагулянтов были связаны с замедлением образования сгустка цельной крови и с большим временем, необходимым для достижения максимальной прочности сгустка, а также с более проницаемыми сгустками. Исследователи предположили, что исследование ТЭГ может быть полезно для контроля коагуляционного потенциала крови у пациентов с ВТЭ, получающих пролонгированную АКТ [24].

Тест пространственной тромбодинамики обладает высокой чувствительностью, сравнимой с тестом генерации тромбина, и воспроизводимостью, сравнимой с АЧТВ. В ранее проведенных исследованиях установлено, что тест тромбодинамики более чувствителен в отношении контроля АКТ, чем

АЧТВ, и сравним с тестом генерации тромбина и ТЭГ [10, 25].

В настоящем исследовании пациенты имели повышенное значение скорости образования фибринового сгустка (V) несмотря на АКТ, причем показатель времени задержки роста сгустка (Tlag) был в пределах нормативных значений. В ранее проведенных исследованиях повышенное значение V наряду со снижением показателя Tlag рассматривалось как предиктор гиперкоагуляционного состояния плазмы, и пациентам была рекомендована усиленная АКТ [26]. В нашем исследовании ряд пациентов имели повышенные показатели скорости образования фибринового сгустка, однако увеличение дозы антикоагулянтного препарата в условиях пролонгированного лечения небезопасно. В литературе встречаются лишь единичные данные по оценке эффективности метода тромбодинамики при мониторинге терапии ПОАК. На фоне проводимой в течение двух мес. АКТ ривароксабаном и дабигатраном у пациентов с установленным тромбозом глубоких вен нижних конечностей отмечена нормализация показателя V, при этом антикоагулянтный эффект отражался в удлинении Tlag, в одном случае наблюдалось удлинение Tlag >9 мин, что было ассоциировано с развитием кровотечения [10]. В момент поступления больных с тромбозом глубоких вен с помощью теста тромбодинамики выявили гиперкоагуляцию у 57% пациентов, тогда как у 43% пациентов отмечалась нормокоагуляция. В другом наблюдении на фоне приема ривароксабана произошла транзиторная ишемическая атака, при этом показатель V находился в области гиперкоагуляции [27].

Тест генерации тромбина — один из самых точных методов оценки действия современных пероральных антикоагулянтов. В настоящем исследовании данный тест демонстрирует увеличение времени образования тромбина и фибринового сгустка. Похожие результаты получены в ранее проводимых исследованиях по сопоставлению эффективности ПОАК, где также установлено значительное подавление генерации тромбина [28, 29].

Не следует игнорировать тот факт, что в присутствии тромбоцитов, несмотря на прием антикоагулянтных препаратов, значимо увеличивается генерация тромбина, как показали результаты настоящего исследования. Это необходимо учитывать при разработке эффективной схемы лечения у пациентов с высоким риском тромбофилических состояний, которым необходима сочетанная терапия антикоагулянтными и антитромбоцитарными препаратами. Преимущество теста генерации тромбина состоит в оценке тромбинового потенциала, что наиболее актуально в кардиологической практике. На выборке пациентов, подвергшихся кардиохирургической реваскуляризации сердца, тест генера-

ции тромбина выявил наличие гипокоагуляционных сдвигов и тромбин-образующую функцию коагуляционного звена гемостаза [7].

Наибольший интерес представляет изучение с помощью рассмотренных в представленной статье методов оценки коагуляционного потенциала плазмы на расширенной выборке пациентов с ТЭЛА, принимающих различные виды антикоагулянтов.

Ограничения исследования. К значимым ограничениям настоящей работы можно отнести следующее:

— ограниченность количества участников исследования, не дающая в полной мере экстраполировать выводы на всех пациентов с ТЭЛА, принимающих антикоагулянты;

— представлены обобщенные данные распределения большинства показателей, входящих в состав коагулограммы и глобальных методов исследования гемостаза. В будущем после увеличения

числа наблюдений планируется детализировать эти данные для каждого вида перорального антикоагулянтного препарата.

Заключение

Результаты продемонстрировали эффективность АКТ, которая была оценена посредством теста генерации тромбина, ТЭГ и пространственной тромбодинамики. Применение интегральных методов оценки состояния тромбоцитической готовности в сочетании с рутинной коагулограммой дает полное представление о состоянии коагуляционного потенциала крови у пациентов после ТЭЛА, нуждающихся в продленной АКТ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Erlikh AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):3849. (In Russ.) Эрлих А. Д., Атаканова А. Н., Неешпапа А. Г. и др. Российский регистр острой тромбоэмболии легочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение стационаре. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849.
2. Schmidt EA, Berns SA, Neeshpapa AG, et al. Features of in-hospital clinical course of pulmonary embolism in patients of different age groups. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2423. (In Russ.) Шмидт Е. А., Бернс С. А., Неешпапа А. Г. и др. Особенности госпитального течения тромбоэмболии легочной артерии у пациентов различных возрастных групп. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2423. doi:10.15829/1728-8800-2020-2423.
3. Berns SA, Schmidt EA, Neeshpapa AG, et al. Adverse course of pulmonary embolism during the year of observation. Tromboz, Gemostaz i Reologiya 2020;3:21-8. (In Russ.) Бернс С. А., Шмидт Е. А., Неешпапа А. Г. и др. Неблагоприятное течение тромбоэмболии легочной артерии в течение года наблюдения. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020;3:21-8. doi:10.25555/THR.2020.3.0925.
4. Wikkels A, Wetterslev J, Møller AM, et al. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Anaesthesia. 2017;72(4):519-31. doi:10.1111/anae.13765.
5. Bulanov AY, Yatskov EL, Bulanov NV, et al. Thromboelastography: the clinical relevance of the functional fibrinogen test. Vestnik intensivnoj terapii. 2017;1:5-11. (In Russ.) Буланов А. Ю., Яцков Е. Л., Буланова Н. В. и др. Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген. Вестник интенсивной терапии. 2017;1:5-11. doi:10.21320/1818-474X-2017-1-5-11.
6. Korpallova B, Samos M, Bolek T, et al. Role of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry in the Management of Cardiovascular Diseases. Clin Appl Thromb. 2018;24(8):1199-207. doi:10.1177/1076029618790092.
7. Gruzdeva OV, Fanaskova EV, Akbasheva OE, et al. The advantage of the thrombin generation test for assessing the hemostasis potential in coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2017;62(9):545-52. (In Russ.) Груздева О. В., Фанаскова Е. В., Акбашева О. Е. и др. Преимущество теста генерации тромбина для оценки гемостазиологического потенциала при проведении коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. Клиническая лабораторная диагностика. 2017;62(9):545-52. doi:10.18821/0869-2084-2017-62-9-545-552.
8. Tripodi A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. Clin Chem. 2016;62(5):699-707. doi:10.1373/clinchem.2015.248625.
9. Vavilova TV. Anticoagulant activity of direct factor Xa inhibitors as a tool to ensure the effectiveness and safety of drugs intake. Kardiologiya. 2019;59(11S):28-35. (In Russ.) Вавилова Т. В. Антикоагулянтная активность прямых ингибиторов фактора Ха свертывания крови как инструмент обеспечения эффективности и безопасности приема препаратов. Кардиология. 2019;59(11S):28-35. doi:10.18087/cardio.n951.
10. Balandina AN, Serebriyskiy II, Poletaev AV, et al. Thrombodynamics — a new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. PLoS One. 2018;23(6):e0199900. doi:10.1371/journal.pone.0199900.
11. Bulanov AY. Tromboelastografiya v sovremennoi klinicheskoi praktike. Atlas TEG. Moscow: N'udiamed, 2015. 114 p. (In Russ.) Буланов А. Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике. Атлас ТЭГ. М.: Ньюдиамед, 2015. 114 с. ISBN: 978-5-88107-101-1.
12. Pronin AG. The Analysis of Long-Term Results and Quality of Life in Patients with Massive Pulmonary Embolism in the Course of Treatment with Thrombolytic and Anticoagulant Drugs. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2019;8(3):274-8. (In Russ.) Пронин А. Г. Анализ результатов лечения и качества жизни через 6 месяцев у пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии на фоне лечения тромболитическими и антикоагулянтными препаратами. Журнал им. Н. В. Склифосовского "Неотложная медицинская по-

- мощь". 2019;8(3):274-8. doi:10.23934/2223-9022-2019-8-3-274-278.
13. Couturaud F, Pernod G, Presles E, et al. Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis. The PADIS-DVT randomized clinical trial. *Haematologica*. 2019;104(7):1493-501. doi:10.3324/haematol.2018.210971.
14. ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism, developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), 2019. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3848. (In Russ.) Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS) 2019. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3848. doi:10.15829/1560-4071-2020-3848.
15. Terekhovskaya YuV, Okorokov VG, Nikulina NN. The current position of anticoagulants in acute PE: achievements, limitations, prospects. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I. P. Pavlova*. 2019;27(1):93-106. (In Russ.) Тереховская Ю. В., Окорокров В. Г., Никулина Н. Н. Современная позиция антикоагулянтов при острой ТЭЛА: достижения, ограничения, перспективы. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2019;27(1):93-106. doi:10.23888/PAVLOVJ201927193-106.
16. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv*. 2018;2:788-96. doi:10.1182/bloodadvances.2018017160.
17. Berns SA, Boyarintsev VV, Bulanov AY, et al. Violations of hemostasis in surgical patients. *Rukovodstvo dlja vrachej*. M.: GEOTAR-Media, 2021. 296 с. (In Russ.) Бернс С. А., Бояринцев В. В., Буланов А. Ю. и др. Нарушения гемостаза у хирургических больных. *Руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 296 с. ISBN: 978-5-9704-6395-6.
18. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non — vitamin K antagonist oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1128-39. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.065.
19. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*. 2016;149(2):315-52. doi:10.1016/j.chest.2016.08.1442.
20. Dolgov VV, Vavilova TV, Svirin PV. Laboratory diagnosis of hemostatic disorders. Tver: Triada; 2019. 400 p. (In Russ.) Долгов В. В., Вавилова Т. В., Свиринов П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Тверь: Триада, 2019. 400 с. ISBN: 978-5-94789-877-4.
21. Chojnowski K, Gorski T, Robak M, et al. Effects of Rivaroxaban Therapy on ROTEM Coagulation Parameters in Patients with Venous Thromboembolism. *J Adv Clin Exp Med*. 2015;24(6):995-1000. doi:10.17219/acem/42147.
22. Roeloffzen W, Kluin-Nelemans HC, Mulder AB, et al. In normal controls, both age and gender affect coagulability as measured by thrombelastography. *Anesth Analg*. 2010;110(4):987-94. doi:10.1213/ANE.0b013e3181d31e91.
23. Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, et al. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(5):665-73. doi:10.5858/arpa.2014-0170-OA.
24. Kopytek M, Zabczyk M, Natarska J, et al. Effects of direct oral anticoagulants on thromboelastographic parameters and fibrin clot properties in patients with venous thromboembolism. *J Physiol Pharmacol*. 2020;71(1). doi:10.26402/jpp.2020.1.03.
25. Koltsova EM, Balandina AN, Grischuk KI, et al. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery. *J Perinat Med*. 2018;46:251-60. doi:10.1515/jpm-2016-0333.
26. Balandina AN, Koltsova EM, Shibeko AM, et al. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2018;17(4):114-26. (In Russ.) Баландина А. Н., Кольцова Е. М., Шибек А. М. и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(4):114-26. doi:10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126.
27. Vuimo T, Belikov E, Litinskaya O, et al. Efficiency of Thrombodynamics for Analysis of Hemostasis in Case of Transitory Ischemic Attack after Radiofrequency Ablation in a Patient with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Am J Med Case Reports*. 2015;3:333-7. doi:10.12691/ajmcr-3-10-8.
28. Frost C, Song Y, Barrett YC, et al. A randomized direct comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban and rivaroxaban. *Clin Pharmacol: Adv App*. 2014;6:179-87. doi:10.2147/CPAA.S6113116.
29. Kreutz R, Persson PB, Kubitz D, et al. Dissociation between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily rivaroxaban and twice-daily apixaban: a randomized crossover study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):2017-28. doi:10.1111/jth.13801.