



УДК 616-035.1

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-12-20

МЕТОД ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ТРОМБОДИНАМИКИ КАК ИНСТРУМЕНТ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, Т.Ю. Пенская, О.В. Груздева, И.И. Жидкова, А.Г. Неешпапа, О.Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Результаты исследования вносят вклад в понимание процессов системы гемостаза после тромбоза легочной артерии на фоне приема антикоагулянтов.
- Полученные данные о связи повышенной скорости образования фибринового сгустка с рядом клинических факторов открывают перспективу для разработки системы оценки риска неблагоприятного течения заболевания в амбулаторном периоде у больных после тромбоза легочной артерии.

Актуальность	Тщательный мониторинг состояния системы гемостаза у пациентов с тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) с оценкой эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии является одной из важнейших задач.
Цель	Определить факторы, связанные с недостаточным снижением скорости образования фибринового сгустка у пациентов после ТЭЛА на фоне антикоагулянтной терапии.
Материалы и методы	В исследование включены 33 пациента. Для контроля состояния плазменного гемостаза использовали показатели коагулограммы и метод динамической тромбофотометрии («Регистратор тромбодинамики Т-2», «ГемаКор», Россия).
Результаты	Выявлено, что медиана скорости образования фибринового сгустка в общей выборке пациентов была в пределах нормы, однако у 13 пациентов (39,4%) наблюдались значения выше 29 мкм/мин. Установлено, что пациенты с недостаточным снижением скорости образования фибринового сгустка были значимо моложе ($p = 0,045$), при этом чаще имели массивную ТЭЛА в главных ветвях ($p = 0,015$) и высокое систолическое давление в легочной артерии ($p = 0,043$).
Заключение	Метод тромбодинамики характеризуется возможностью идентифицировать больных ТЭЛА с повышенным тромбогенным потенциалом на фоне антикоагулянтной терапии к концу госпитального этапа лечения. Высокая скорость образования фибринового сгустка к концу госпитального периода наблюдалась у более молодых пациентов с тромбозом главных ветвей легочной артерии и высокой легочной гипертензией.
Ключевые слова	Тромбоз легочной артерии • Тромбодинамика • Факторы риска

Поступила в редакцию: 02.10.2020; поступила после доработки: 28.10.2020; принята к печати: 09.11.2020

THROMBODYNAMICS AS A TOOL FOR MONITORING THE EFFECTIVENESS OF ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH PULMONARY EMBOLISM

S.A. Berns, E.A. Shmidt, T.Yu. Penskaya, O.V. Gruzdeva, I.I. Zhidkova, A.G. Neeshpapa, O.L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Для корреспонденции: Евгения Александровна Шмидт, e.a.shmidt@mail.ru; адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Evgeniya A. Shmidt, e.a.shmidt@mail.ru; address: 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The study contributes to the understanding of the hemostasis after pulmonary embolism during anticoagulation therapy.
- A novel relationship of the increased rate of fibrin clot formation with several clinical factors has opened new horizons to the development of a prognostic model of an unfavorable course of the disease in patients after pulmonary embolism in the outpatient period.

Background	Monitoring of hemostasis in patients with pulmonary embolism (PE) to assess the efficacy and safety of anticoagulant therapy is one of the most emerging needs in clinical practice.
Aim	To determine the factors associated with an insufficient decrease in the rate of fibrin clot formation in patients after pulmonary embolism receiving anticoagulation therapy.
Methods	33 patients were recruited in the study. To control plasma hemostasis, we measured coagulogram indices and performed dynamic thrombophotometry (T-2 Thrombodynamics Registrar, GemaCore, Russia).
Results	The median rate of fibrin clot formation in the general sample of patients was within the normal range. However, 13 patients (39.4%) had these values higher than 29 $\mu\text{m}/\text{min}$. Patients with an insufficient decrease in the rate of fibrin clot formation were significantly younger ($p = 0.045$), more often had massive PE of the main branches of the pulmonary artery ($p = 0.015$), and high systolic pulmonary artery pressure ($p = 0.043$).
Conclusion	Thrombodynamics allows identifying patients with PE and an increased thrombogenic potential under anticoagulation therapy by the end of the hospital stage. A high rate of fibrin clot formation by the end of the hospital period is observed in younger patients with thrombosis of the main branches of the pulmonary artery and high pulmonary hypertension.
Keywords	Pulmonary embolism • Thrombodynamics • Risk factors

Received: 02.10.2020; received in revised form: 28.10.2020; accepted: 09.11.2020

Список сокращений

ДЛА – давление в легочной артерии ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – острая окклюзия тромбом ветвей легочной артерии, сопровождающаяся острой правожелудочковой недостаточностью, – является одной из главных причин госпитализаций и смертности после инфаркта миокарда в Европе и России [1, 2]. Проведение тщательного и своевременного мониторинга состояния системы гемостаза у пациентов с ТЭЛА с оценкой эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии является одной из важнейших задач [3]. На сегодняшний день актуален персонализированный подход к выбору антикоагулянтного препарата и эффективной и безопасной дозы при помощи лабораторных методов, так как и избыточная, и недостаточная дозы препарата чреваты развитием осложнений [4]. Одним из таких подходов является метод пространственной тромбодинамики, который апробирован на выборках пациентов с различной патологией гемостаза, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями [5]. Так, авторы исследования, проведенного в терапевтическом

стационаре на выборке из 31 пациента с ТЭЛА, установили, что во всех случаях с помощью метода тромбодинамики регистрировалось образование спонтанных сгустков, что позволяет рассматривать данный способ как эффективный инструмент диагностики гиперкоагуляционных состояний [6]. Наиболее значимыми с позиции лечащего врача являются оценка эффективности лечебных подходов в госпитальном периоде у пациентов с ТЭЛА, а также формирование плана профилактики случаев рецидива ТЭЛА на амбулаторном этапе лечения. В связи с этим необходимо получение объективной информации о коагуляционном звене гемостаза у пациентов с ТЭЛА на фоне антикоагулянтной терапии и выявление проявлений резистентности к такому лечению.

Целью настоящего исследования было определить факторы, связанные с недостаточным снижением скорости образования фибринового сгустка у пациентов после тромбоэмболии легочной артерии на фоне антикоагулянтной терапии в госпитальном периоде.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

В исследование вошли 33 пациента с диагностированной по данным компьютерной томографии с контрастированием ТЭЛА, поступившие в стационар с характерной клинической картиной. Схема обследования пациентов включала сбор анамнеза и жалоб, оценку объективного статуса и определение прогностического индекса 30-дневной летальности у больных ТЭЛА (Pulmonary Embolism Severity Index, PESI). В последующем записывалась электрокардиограмма в 16 отведениях, определялись лабораторные показатели (общий и биохимический анализы крови, D-димер), коагулограмма, тропонин Т); проводились эхокардиография с определением размеров правого желудочка и давления в легочной артерии (ДЛА), цветное дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Для контроля состояния плазменного гемостаза использовали показатели коагулограммы и метод динамической тромбофотометрии. С этой целью применялась диагностическая лабораторная система «Регистратор тромбодинамики Т-2» «ГемаКор» (Россия), используемая для диагностики нарушений свертывания крови путем исследования в гетерогенной системе *in vitro* пространственно-временной динамики свертывания крови – тромбодинамики.

Процесс инициируется локализованным активатором свертывания в условиях, приближенных к физиологическим. Для исследования тромбодинамики образцы плазмы крови помещаются в каналы измерительной кюветы. Затем в каналы кюветы вводится специальная вставка-активатор, на торце которой иммобилизован активатор свертывания – тканевой фактор. Как только плазма крови соприкасается с активатором, запускается процесс свертывания и от иммобилизованного тканевого фактора начинает расти фибриновый сгусток. Процесс возникновения и роста фибринового сгустка регистрируется в режиме последовательной фотосъемки с помощью цифровой фотокамеры методом темного поля. Полученная серия фотоизображений позволяет зафиксировать, как меняются размеры, форма и плотность фибринового сгустка со временем. На основе полученных изображений рассчитываются численные параметры пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка, такие как 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).

Для оценки эффективной гипокоагуляции крови на фоне медикаментозного воздействия кровь для анализа забирали на 7–8-е сут. госпитального периода через 24 ч после последнего приема препарата.

Клиническая характеристика пациентов с ТЭЛА представлена ниже.

Показатель / Parameter	Пациенты с ТЭЛА / Patients with PE, n = 33
Средний возраст, годы / Mean age, years	62 (46; 67)
Мужчины/женщины / Men/women, n (%)	16/17 (48,5/51,5)
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	26 (78,8)
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	9 (27,3)
Ишемическая болезнь сердца / Cardiac ischemia, n (%)	7 (21,2)
Онкопатология в анамнезе / History of oncopathology, n (%)	5 (15,1)
ТЭЛА в анамнезе / History of PE, n (%)	8 (24,2)
Тромболитическая терапия госпитально / Hospital thrombolytic therapy, n (%)	13 (39,4)
Индекс PESI / PESI, Me (Q25; Q75), баллы / scores	113 (96,0; 122,0)

Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; PESI – индекс тяжести ТЭЛА.

Note: PE – pulmonary embolism, PESI – Pulmonary Embolism Severity Index.

Средний возраст пациентов составил 62 года, половой состав распределился пополам, наибольшее количество пациентов в выборке имели промежуточный (3-й класс) риск 30-дневной летальности по шкале PESI. Тромболитическую терапию получили около 40% пациентов, все больным проводили инфузию гепарина с момента установления диагноза. Выбор антикоагулянтного орального препарата осуществлял лечащий врач в отделении неотложной кардиологии со вторых суток госпитального периода: варфарин назначен 3 пациентам (9,1%), дабигатран – 16 (48,5%), ривароксабан – 14 (42,4%) пациентам. Назначение апиксабана не выявлено ни в одном случае. Все пациенты изучаемой выборки имели благоприятное течение заболевания в госпитальном периоде. В связи с пилотным характером исследования и назначением полных доз антикоагулянтных препаратов согласно клиническим рекомендациям терапия после получения результатов анализов не менялась.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ MedCalc, версия 16.2.1 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Определяли нормальность распределения данных методом Колмогорова – Смирнова. Качественные показатели представлены в виде частот и процентов, количественные показатели –

в виде медианы (Me) с указанием квартильного размаха [Q25; Q75]. Сравнение в двух группах проводили с помощью критерия Манна – Уитни для количественных данных. Качественные данные сравнивали по таблицам сопряженности 2×2 с использованием критерия Пирсона и точного критерия Фишера при количестве наблюдений в группе менее 5. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты

Оценка параметров крови у пациентов с ТЭЛА показала, что уровень гемоглобина и показателей коагулограммы был в пределах нормы. Обращает внимание уровень D-димера, который значительно превышал показатель нормы. Следует отметить, что кровь для исследования D-димера забирали в первые сутки установления диагноза ТЭЛА, в динамике исследование не повторялось. Остальные показатели коагулограммы и тромбодинамики изучали на 7–8-е сут. заболевания на фоне приема антикоагулянтной терапии. Выявлено, что медиана показателя V в общей выборке пациентов не вышла за пределы нормативных значений (табл. 1).

В то же время у части пациентов ($n = 13$; 39%) значения V превышали норму показателя (более 29 мкм/мин). При этом медиана и межквартильный

размах остальных параметров тромбодинамики не отличались от референсных значений.

С целью поиска факторов, ассоциированных с недостаточным снижением скорости образования фибринового сгустка, пациенты были разделены на две группы: в группу 1 ($n = 20$) вошли пациенты с показателем V на госпитальном этапе менее 29 мкм/мин, в группу 2 ($n = 13$) – со значением V более 29 мкм/мин (табл. 2).

Установлено, что пациенты с недостаточным снижением скорости образования фибринового сгустка были значимо моложе ($p = 0,045$), при этом чаще имели локализацию эмбола в главных ветвях легочной артерии ($p = 0,015$), а также высокое систолическое ДЛА ($p = 0,043$). В обеих группах пациентов наблюдался одинаково высокий уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов и фибриногена. Среди показателей тромбодинамики у пациентов группы II отмечен значимо больший размер сгустка через 30 мин, превышающий показатель нормы.

Следует отметить, что феномена недостаточной гипокоагуляции не наблюдалось ни у одного из пациентов, которые принимали варфарин. При этом наблюдалась тенденция к наименьшему снижению скорости образования фибринового сгустка на фоне приема варфарина (рисунки). В то же время гипокоагуляционное состояние крови со снижением

Таблица 1. Показатели коагуляции и тромбодинамики крови у пациентов с ТЭЛА
Table 1. Coagulation and parameters of blood thrombodynamics in patients with PE

Параметр / Parameter	Пациенты с ТЭЛА / PE patients	Референсный уровень / Reference level
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	132,0 (113,7; 143,2)	117,0–145,0
D-димер в момент госпитализации, нг/л / Admission D-dimer level, ng/L	4 590,0 (2 282,7; 5 000,0)	0–500
Международное нормализованное отношение / International normalized ratio	1,05 (1,0; 1,19)	0,85–1,25
АЧТВ, с / APTT, sec	31,5 (28,8; 35,1)	26,0–36,0
РФМК, мг, % / SFMCs, mg, %	8,7 (5,7; 14,0)	0–3,5
Протромбиновый индекс / Prothrombin index, %	92,5 (71,5; 99,0)	70,0–13,0
Тромбиновое время, с / Thrombin time, sec	16,05 (14,3; 21,0)	14,0–16,0
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	4,5 (3,7; 5,7)	2,0–4,0
Антитромбин III / Antithrombin III, %	100,0 (92,0; 110,5)	70,0–130,0
Протеин C / Protein C, %	101,0 (81,7; 121,0)	60,0–160,0
Параметры роста сгустка крови (тромбодинамика) / Blood clot growth parameters (thrombodynamics)		
Скорость (V), мкм/мин / Speed (V), $\mu\text{m}/\text{min}$	28,6 (26,9; 31,8)	20–29
Стационарная скорость (Vst), мкм/мин / Stationary speed (Vst), $\mu\text{m}/\text{min}$	28,6 (26,9; 31,8)	20–29
Начальная скорость (Vi), мкм/мин / Initial speed (Vi), $\mu\text{m}/\text{min}$	55,0 (49,1; 60,0)	38–56
Задержка роста (Tlag), мин / Growth retardation (Tlag), min	1,1 (1,0; 1,2)	0,6–1,5
Плотность сгустка (D), усл. ед. / Clot density (D), conventional units	25 696,0 (24 399,2; 28 578,2)	15 000–32 000
Размер сгустка через 30 мин (CS), мкм / Clot size after 30 min (CS), μm	1 148,0 (1 050,2; 1 289,2)	800–1 200
Время появления спонтанных сгустков (Tsp), мин / Time of appearance of spontaneous clots (Tsp), min	Отсутствует / Absent	

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.
Note: APTT – activated partial thromboplastin time; PE – pulmonary embolism; SFMCs – soluble fibrin-monomeric complexes.

показателя V менее 20 мкм/мин отмечено только у одного пациента на фоне приема варфарина; у остальных больных, принимавших пероральные антикоагулянты, подобного эффекта не выявлено.

Обсуждение

У пациентов с ТЭЛА используемые методы диагностики должны позволять проводить интегральную оценку состояния гемостаза, предупреждать о возможном развитии тромботических осложнений и осуществлять мониторинг не только безопасности, но и эффективности антикоагулянтной терапии [7]. Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали спорные моменты в отношении использования клоттинговых тестов состояния гемостаза в остром периоде ТЭЛА на фоне антикоагулянт-

ной терапии, назначаемой согласно современным рекомендациям [8]. Так, несмотря на недельный период использования антикоагулянтных препаратов в крови всех пациентов с ТЭЛА определялась высокая концентрация медианы растворимых фибрин-мономерных комплексов и фибрина. С одной стороны, данный факт может указывать на недостаточный эффект антикоагулянтов, с другой – готовность плазменного звена гемостаза к повторному образованию фибринового сгустка под влиянием факторов риска. Наглядными оказались результаты теста тромбодинамики, который зарекомендовал себя как эффективный инструмент оценки состояния гемостаза у пациентов с различной патологией [5, 9].

Согласно публикациям создателей изучаемого в данной статье метода, параметр V – основной в тесте

Таблица 2. Клинические и лабораторные факторы в группах больных ТЭЛА с нормальным и повышенным показателем скорости образования фибринового сгустка

Table 2. Clinical and laboratory factors in the groups of PE patients with normal and increased rate of fibrin clot formation

Параметр / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 20	Группа 2 / Group 2, n = 13	P
Тромболитическая терапия / Thrombolytic therapy, n (%)	7 (35,0)	3 (23,1)	0,700
Возраст, лет / Age, years	63 (61; 70)	46 (40,7; 65,5)	0,045
Индекс PESI, баллы / PESI, scores	108,5 (100; 116,5)	113,0 (85,0; 125,5)	0,923
Женский пол / Female, n (%)	11 (55,0)	5 (38,4)	0,481
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	5 (25)	2 (15,4)	0,675
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	13 (65)	9 (69,2)	1,000
Тромбоз сегментарных ветвей легочной артерии / Thrombosis of the segmental branches of the pulmonary artery, n (%)	13 (65)	11 (84,6)	0,263
Тромбоз долевых ветвей легочной артерии / Pulmonary artery lobar thrombosis, n (%)	15 (75)	8 (61,5)	0,461
Тромбоз главных ветвей легочной артерии / Thrombosis of the main branches of the pulmonary artery, n (%)	8 (40)	11 (84,6)	0,015
Тромбоз ствола легочной артерии / Pulmonary artery trunk thrombosis, n (%)	2 (10)	3 (23,1)	0,359
Инфаркт-пневмония / Necrotizing pneumonia, n (%)	7 (35)	4 (30,7)	1,000
ДЛА систолическое, мм рт. ст. / Systolic PAP, mm Hg	45 (35,0; 64,0)	57 (45,0; 67,0)	0,043
Прием дабигатрана / Dabigatran, n (%)	9 (45)	7 (53,8)	0,728
Прием ривароксабана / Rivaroxaban, n (%)	8 (40)	6 (46,2)	1,000
Прием варфарина / Warfarin, n (%)	3 (15)	0	–
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	133,0 (116,0; 146,0)	123,0 (109; 141,7)	0,333
Международное нормализованное отношение / International normalized ratio	1,06 (1,03; 1,25)	1,03 (0,98; 1,12)	0,249
АЧТВ, с / APTT, sec	33,3 (27,5; 37,1)	30,0 (28,9; 32,1)	0,514
РФМК, мг, % / SFMCs, mg, %	8,5 (4,1; 14,0)	9,0 (6,0; 13,2)	0,670
Протромбиновый индекс / Prothrombin index, %	90,0 (70,2; 95,7)	96,0 (83,2; 102,2)	0,192
Тромбиновое время, с / Thrombin time, sec	16,0 (13,9; 22,0)	17,0 (14,4; 19,7)	0,561
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	4,6 (3,9; 5,5)	4,5 (3,5; 5,8)	0,659
Антитромбин III / Antithrombin III, %	99,0 (88,0; 110,7)	105,0 (99,0; 109,7)	0,420
Протеин C / Protein C, %	100,5 (83,5; 123,0)	101,0 (78,7; 121,0)	0,965
Задержка роста (Tlag), мин / Growth retardation (Tlag), min	1,1 (1,0; 1,5)	1,1 (1,0; 1,1)	0,381
Плотность сгустка (D), усл. ед. / Clot density (D), conventional units	26 723,5 (24 786,5; 28 290,0)	25 190,0 (24 046,0; 29 946,0)	0,912
Размер сгустка через 30 мин (CS), мкм / Clot size after 30 min (CS), μm	1 078,5 (1 042,5; 1 147,0)	1 316,0 (1 221,5; 1 347,5)	<0,0001

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ДЛА – давление в легочной артерии; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; PESI – индекс тяжести ТЭЛА.
Note: APTT – activated partial thromboplastin time; PAP – pulmonary artery pressure; PESI – Pulmonary Embolism Severity Index; SFMCs – soluble fibrin-monomeric complexes.

тромбодинамики, высокочувствительный к изменениям гемостаза различной природы, при этом снижение уровня V происходит при терапии антикоагулянтами и тяжелом дефиците факторов внутреннего и общего пути свертывания крови. Параметр V_i (начальная скорость) более чувствителен к нарушениям во внешнем пути гемостаза, в то время как повышение V_{st} (стационарная скорость) показывает выраженную гиперкоагуляцию с множественным формированием спонтанных сгустков [3]. В представленном нами исследовании часть пациентов имели повышенное значение скорости образования фибринового сгустка несмотря на антикоагулянтную терапию. Данный вопрос поднимался в ряде публикаций, где повышенное значение V наряду со снижением показателя $Plag$ расценивалось как предиктор гиперкоагуляционного состояния плазмы и пациентам была рекомендована усиленная антитромботическая схема лечения [10, 11]. В свою очередь параметр $Plag$ может быть использован для контроля антикоагулянтной терапии, на фоне которой лаг-тайм удлиняется, однако в нашем исследовании данный показатель не выходил за пределы референсных значений. В течение 7–8 сут. применения антикоагулянтной терапии в связи с таким мощным тромбогенным состоянием, как клинически манифестированная ТЭЛА, показатели гемостаза не нормализовались, поэтому наиболее перспективным является изучение параметров тромбодинамики на третьем и шестом месяцах амбулаторного лечения.

В публикации Ю.В. Шатохина с соавт. (2017) показано, что метод тромбодинамики является одним из самых эффективных способов контроля антикоагулянтной терапии. Так, антикоагулянты непрямого действия (варфарин) не влияют на стадию инициации свертывания, однако коррелируют с пространственным ростом и скоростью образования сгустка. В то время как прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и фактора Ха (ривароксабан) влияют на процесс инициации роста, но показывают слабую связь

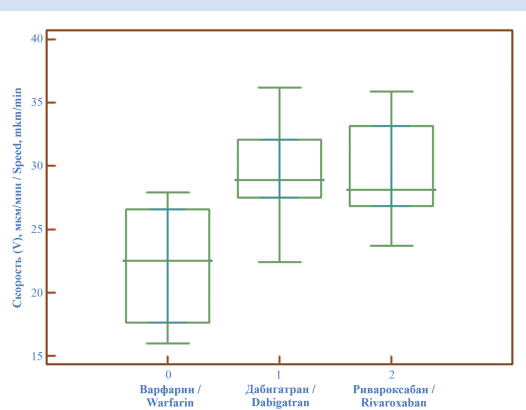
со скоростью образования фибринового сгустка [12]. Подобные результаты получены и в нашем исследовании, на основании чего можно утверждать, что тест тромбодинамики персонализированно оценивает эффект антикоагулянтной терапии и способен выявить не только гипокоагуляционные состояния, угрожающие кровотечением, но и недостаточный эффект препарата у отдельных категорий пациентов, что может привести к рецидиву ТЭЛА. Метод пространственной тромбодинамики показал чувствительность к гиперкоагуляционным состояниям и в исследовании Д.К. Гущина с соавт. (2018) на когорте послеоперационных пациентов. Продемонстрировано, что низкая частота гипокоагуляции в раннем послеоперационном периоде на фоне традиционной тромбопрофилактики определяет сохраняющийся высокий риск тромбоэмболических осложнений [13].

В другом исследовании на выборке пациентов, подвергшихся операционному вмешательству, определено увеличение начальной (V_i до $63,5 \pm 5,5$ мкм/мин) и стационарной (V_{st} до $35,3 \pm 4,7$ мкм/мин) скорости роста сгустков. Полученные данные теста тромбодинамики позволили точно оценить вероятность тромбоэмболических осложнений у 61,8% больных, усовершенствовать схемы профилактики в периоперационном периоде и минимизировать риски возникновения венозных тромбоэмболических осложнений при хирургическом лечении больных [14].

Результаты исследования А.Ю. Крылова с соавт. (2016) показали, что возникновение любых тромботических осложнений происходит на фоне гипокоагуляции при варфаринотерапии, при этом тест тромбодинамики продемонстрировал высокую эффективность в оценке состояния плазменного гемостаза и прогнозирования риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у больных с гиперкоагуляцией [15].

Полученные нами данные о связи высокой скорости образования фибринового сгустка с рядом клинических параметров позволяют выделить пациентов с вероятностью рецидивирования венозной тромбоэмболии. В группу риска вошли более молодые пациенты с массивной ТЭЛА и высоким систолическим давлением в легочной артерии. У данных пациентов наблюдался значимо больший размер сгустка через 30 мин, что свидетельствует о более мощной активации процесса тромбообразования. Данная категория пациентов должна подвергаться более тщательному мониторингу как системы гемостаза, так и снижения систолического давления в легочной артерии на амбулаторном этапе, так как недостаточный эффект лечения может привести к тяжелым последствиям в виде хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии.

Таким образом, метод тромбодинамики может выступать дополнительным инструментом оценки тромбогенного потенциала плазмы у пациентов с ТЭЛА как на госпитальном, так и амбулаторном этапах.



Скорость образования фибринового сгустка на фоне приема различных видов антикоагулянтов у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

The rate a fibrin clot formation during anticoagulation therapy in patients with pulmonary embolism

Эффективный контроль состояния гемостаза позволяет предотвратить повторные случаи ТЭЛА, которые в 36,5% случаев заканчиваются смертельным исходом [16]. Данный метод имеет ограничения в оценке всех звеньев гемостаза в связи с исключением из анализа, в отличие от других глобальных тестов, которые нашли применение в клинической практике, тромбоцитарного компонента крови [17]. Однако в случае оценки эффективности антикоагулянтной терапии метод пространственной тромбодинамики может быть широко применен как в госпитальном периоде, так и при амбулаторном наблюдении.

Ограничения исследования

Пилотный характер исследования, малое количество пациентов, наблюдательный тип исследования с отсутствием рандомизации при распределении вида антикоагулянта у пациентов с ТЭЛА.

Заключение

Идентификация повышенного тромбогенного потенциала плазмы у пациентов с ТЭЛА, получающих антикоагулянтную терапию, возможна с помощью метода пространственной тромбодинамики. Высокая скорость образования фибринового сгустка может быть расценена как недостаточный антикоа-

гулянтный эффект к концу госпитального периода лечения и связана с такими факторами как молодой возраст, тромбоз главных ветвей легочной артерии и высокая легочная гипертензия. Данные параметры позволяют определить пациентов с повышенным риском неблагоприятного течения заболевания в отдаленном периоде наблюдения.

Конфликт интересов

С.А. Бернс и О.Л. Барбараш входят в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Е.А. Шмидт заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Ю. Пенская заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Груздева заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.И. Жидкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Неешпапа заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках поискового научного исследования 2020-419-18 «Изучение эффективности пероральных антикоагулянтов на основании оценки параметров динамики роста фибринового сгустка у пациентов с тромбозом легочной артерии».

Информация об авторах

Бернс Светлана Александровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1002-1895

Шмидт Евгения Александровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3215-2140

Пенская Татьяна Юрьевна, научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6548-0226

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Жидкова Ирина Игоревна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4819-5965

Author Information Form

Berns Svetlana A., Ph.D., a leading researcher at the Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1002-1895

Shmidt Eugenia A., PhD, a leading researcher at the Laboratory of Circulation Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3215-2140

Penskaya Tatyana Yu., a researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6548-0226

Gruzdeva Olga V., Ph.D., the Head of the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Zhidkova Irina I., Ph.D., a researcher at the Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4819-5965

Неешпапа Анастасия Геннадьевна, кардиолог, аспирант федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6808-9959

Барбараш Ольга Леонидовна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Neeshpapa Anastasia G., M.D., a cardiologist, a postgraduate student at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6808-9959

Barbarash Olga L., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

БСА – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШЕА – вклад в концепцию и дизайн исследования, интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПТЮ – получение и интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГОВ – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЖИИ – получение и интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НАГ – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОЛ – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

BSA – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShEA – contribution to the concept and design of the study, data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

PTYu – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GOV – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ZhII – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

NAG – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петелина И.Ю., Зеленцова Я.В., Ирма Р.Н. Анализ больных с тромбоемболией легочной артерией. Устойчивое развитие науки и образования. 2018; 5:128-31.

2. Konstantinides S. V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Respiratory Journal*. 2019;54: 3. 1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019

3. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибек А.М., Купраш А.Д., Атауллаханов Ф.И. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018; 17 (4): 114–126. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126

4. Lipets E.N., Ataulakhanov F.I. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. *Thromb J*. 2015; 13: 4. doi: 10.1186/s12959-015-0038-0.

5. Шлык И.Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Медицинский вестник Юга России*. 2019; 10 (2): 48-54.

6. Поварова Т.В., Касовская Е.С., Ермакова Т.И. Тромбодинамика как инструмент прогнозирования тромбоемболии легочной артерии в практике кардиолога. Наследственная и приобретенная патология свертывания крови - тромбозы и кровотечения: диагностика, профилактика, лечение, экономика: материалы V межрегиональной научно-практической конференции;

03-04 марта 2020, Саратов. Под ред. Пучиньяна Д.М., Паршиной С.С. Саратов: изд-во Саратовский источник; 2020. с. 49-51.

7. Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Poletaev A.V., Polokhov D.M., Gracheva M.A., Koltsova E.M. et al. Thrombodynamics-A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS One*. 2018 Jun 28;13(6):e0199900. doi: 10.1371/journal.pone.0199900.

8. Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J*. 2019; 1-61 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

9. Будыкина Т.С., Гурьева В.М., Верховоломова Ф.Ю. Эффективный инструмент оценки состояния гемостаза во время беременности: тромбофотометрия динамическая (Тромбодинамика). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015; 15 (4):95-100.

10. Кремлёва Ю.М., Гарганчук Е.Н. Пространственная тромбодинамика как метод оптимизации антикоагулянтной терапии при операции каротидной эндартерэктомии. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2014;32 (1):168-169.

11. Паршина С.С. Глобальный тест тромбодинамики в диагностике и лечении больных сердечно-сосудистой патологией. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2016;6 (8): 1437-1438.

12. Шадохин Ю.В., Шлык И.Ф., Снежко И.В., Шадохина О.Н., Простов И.И., Бурнашева Е.В. и др. Новый метод исследования гемостаза – тромбодинамика (обзор литературы). Оптимизация диагностики и лечения заболеваний системы крови:

материалы межрегиональной научно-практической конференции гематологов с международным участием, Ростов-на-Дону, 24-25 ноября 2017. Ростов-на-Дону: изд-во Ростовский государственный медицинский университет; 2017. с. 34-39.

13. Гушин Д.К., Купряшов А.А., Зеленикин М.М. Оценка эффективности традиционной тромбопрофилактики у пациентов после унивентрикулярной коррекции методом "тромбодинамика". Новости сердечно-сосудистой хирургии. 2018; 2 (1):16-23.

14. Вагин И.В., Карипиди Г.К., Барышев А.Г., Савченко Ю.П., Базлов С.Б., Авакимян С.В. и др. Использование теста тромбодинамики в комплексном периоперационном мониторинге свертывающей системы крови у хирургических больных. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25 (6): 44-49.

15. Крылов А.Ю., Шулуток А.М., Прасолов Н.В., Петровская А.А., Хмырова С.Е. Коагулогические аспекты

лечения осложнений пролонгированной терапии варфарином. Ангиология и сосудистая хирургия. 2016; 22 (3): 33-40

16. Бернс С.А., Шмидт Е.А., Нагирияк О.А. Ведение пациентов с тромбозом легочной артерии в условиях кардиологического стационара с позиций современных рекомендаций Европейского общества кардиологов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;(4):90-96. doi 10.17802/2306-1278-2015-4-90-96

17. Фанаскова Е.В., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Тютрин И.И., Пенская Т.Ю., Учасова Е.Г., Дылева Ю.А., Барбараш О.Л. Возможность применения метода низкочастотной пьезотромбоэластографии для оценки гемостатического потенциала крови при операциях коронарного шунтирования на фоне длительной аспириротерапии. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16 (3): 145–155. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-145-155

REFERENCES

1. Petelina I.Ju., Zelencova Ja.V., Irimia R.N. Analysis of patients with pulmonary embolism. Ustojchivoe razvitie nauki i obrazovanija. 2018; 5:128-31 (in Russian).

2. Konstantinides S. V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Respiratory Journal. 2019;54: 3. 1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019

3. Balandina A.N., Kol'cova E.M., Shibeko A.M., Kuprash A.D., Ataulhanov F.I. Thrombodynamics: a new approach to the diagnosis of hemostatic system disorders. Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2018; 17 (4): 114–126 (in Russian).

4. Lipets E.N., Ataulkhanov F.I. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. Thromb J. 2015; 13: 4. doi: 10.1186/s12959-015-0038-0.

5. Shlyk I.F. Informative value of the thrombodynamics method in assessing the state of hemostasis in patients with ischemic heart disease. Medicinskij vestnik Juga Rossii. 2019; 10 (2): 48-54 (in Russian).

6. Povarova T.V., Kasovskaja E.S., Ermakova T.I. Thrombodynamics as a tool for predicting pulmonary embolism in the practice of a cardiologist. Nasledstvennaya i priobretennaya patologiya svertyvaniya krvi - trombozy i krvotecheniya: diagnostika, profilaktika, lechenie, ekonomika: materialy V mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii; 03-04 marta 2020, Saratov. Pod red. Puchin'yana D.M., Parshinoy S.S. Saratov: izd-vo Saratovskij istochnik; 2020. p. 49-51 (in Russian).

7. Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Poletaev A.V., Polokhov D.M., Gracheva M.A., Koltsova E.M. et al. Thrombodynamics-A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. PLoS One. 2018 Jun 28;13(6):e0199900. doi: 10.1371/journal.pone.0199900.

8. Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J. 2019; 1-61 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

9. Budykina T.S., Gur'eva V.M., Verholomova F.Ju. An effective tool for assessing the state of hemostasis during pregnancy:

dynamic thrombophotometry (Thrombodynamics). Rossijskiy vestnik akushera-ginekologa. 2015; 15 (4):95-100 (in Russian).

10. Kremlova Ju.M., Garganchuk E.N. Spatial thrombodynamics as a method for optimizing anticoagulant therapy during carotid endarterectomy. B'ulleten' Severnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2014;32 (1):168-169 (in Russian).

11. Parshina S.S. Global thrombodynamics test in the diagnosis and treatment of patients with cardiovascular pathology. B'ulleten' medicinskih internet-konferencij. 2016;6 (8): 1437-1438 (in Russian).

12. Shatohin Ju.V., Shlyk I.F., Snezhko I.V., Shatohina O.N., Prostov I.I., Burnasheva E.V. et al. A new method for the study of hemostasis – thrombodynamics (literature review) Optimizaciya diagnostiki i lecheniya zabojevanij sistemy krvi: materialy mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii gematologov s mezhdunarodnym uchastiem, Rostov-na-Donu, 24-25 noyabrya 2017. Rostov-na-Donu: izd-vo Rostovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet; 2017. p. 34-39 (in Russian).

13. Gushhin D.K., Kuprjashov A.A., Zelenikin M.M. Evaluation of the effectiveness of traditional thromboprophylaxis in patients after univentricular correction using the thrombodynamics method. Novosti serdechno-sosudistoj hirurgii. 2018; 2 (1):16-23 (in Russian).

14. Vagin I.V., Karipidi G.K., Baryshev A.G., Savchenko Yu.P., Bazlov S.B., Avakimyan S.V. et al. Using thrombodynamics test an integrated perioperative monitoring of blood coagulation in surgical patients. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2018; 25 (6): 44-49 (in Russian).

15. Krylov A.Yu., Shulutko A.M., Prasolov N.V., Petrovskaya A.A., Khmyrova S.E. Coagulation aspects of treatment of complications of prolonged therapy with warfarin. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2016; 22 (3): 33-40 (in Russian).

16. Berns S.A., Shmidt E.A., Nagimiyak O.A. Management of patients with pulmonary embolism in a cardiology hospital from the perspective of current guidelines of the European Society of Cardiology. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;(4):90-96. doi 10.17802/2306-1278-2015-4-90-96 (in Russian).

17. Fanaskova E.V., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Tyutrin I.I., Penskaya T.Yu., Uchasova E.G., Dyleva Yu.A., Barbarash O.L. The possibility of using low-frequency pezoelastography method for blood hemostatic potential assessment in coronary artery bypass surgery with prolonged aspirin therapy. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2017; 16 (3): 145–155. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-145-155 (in Russian).

Для цитирования: Бернс С.А., Шмидт Е.А., Пенская Т.Ю., Груздева О.В., Жидкова И.И., Неешпапа А.Г., Барбараш О.Л. Метод пространственной тромбодинамики как инструмент контроля эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом легочной артерии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(4): 12-20. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-12-20

To cite: Berns S.A., Shmidt E.A., Penskaya T.Yu., Gruzdeva O.V., Zhidkova I.I., Neeshpapa A.G., Barbarash O.L. Thrombodynamics as a tool for monitoring the effectiveness of anticoagulant therapy in patients with pulmonary embolism. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020;9(4): 12-20. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-12-20