

# Коагуляційні властивості системи зсідання крові при гострій тромбоемболії легеневої артерії та їх зміни на тлі проведеної системної тромболітичної терапії в пацієнтів з різним ризиком госпітальної летальності

О.А. Коваль, О.М. Клигуненко, О.Ю. Муризіна

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

**Мета роботи** – оцінити динаміку змін коагуляційних властивостей крові в пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) до і після проведення системної тромболітичної терапії (ТЛТ), порівнюючи групи з високим і проміжним-високим ризиком.

**Матеріали і методи.** Проведене ініціативне контрольоване проспективне нерандомізоване дослідження результатів лікування 45 пацієнтів з первинним епізодом гострої ТЕЛА, яким здійснено ТЛТ у відділенні інтенсивної терапії. Досліджувану вибірку становили 29 (64 %) чоловіків і 16 (36 %) жінок віком у середньому ( $55,6 \pm 13,6$ ) року. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2014) проведена стратифікація на нестабільних пацієнтів з високим ризиком з гіпотонією або епізодом синкопе (1-ша група, 28 (62 %) осіб) і пацієнтів з нормальним артеріальним тиском з проміжним-високим ризиком (2-га група, 17 (38 %) осіб) і значним двобічним емболічним навантаженням, верифікованим мультidetекторною спіральною комп'ютерною томографією в ангіорежимі ( $U_{1-2}=2,2$ ;  $r=0,33$ ), ознаками дисфункції правого шлуночка і позитивними біомаркерами пошкодження міокарда. Ризик 30-денної летальності за PESI відповідає V (IV) класу: в 1-й групі – ( $152 \pm 19$ ) балів, у 2-й – ( $138,0 \pm 9,7$ ) бала ( $p_{1-2} < 0,01$ ).

**Результати та обговорення.** В обох групах виявлена подібна ( $p_{1-2} > 0,25$ ) первинна прокоагуляційна спрямованість змін за показниками тромбіноутворення обох ланок активації гемокоагуляції: протромбіновий час збільшений до  $19,8$  [ $16$ ;  $23$ ] с, протромбіновий індекс – до  $96,1$  [ $86$ ;  $106$ ] %. Зменшення активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) до  $23,5$  [ $21$ ;  $24$ ] с підтвердило визначену спрямованість гемостазу шляхом контактної коагуляції. Виявлено збільшений вміст основного коагуляційного субстрату фібриногену – до  $4,3$  [ $4,1$ ;  $4,5$ ] г/л ( $p_{1-2}=0,25$ ) і маркерів тромбінемії: розчинного фібрину – до  $17,0$  [ $16$ ;  $18$ ] мг, D-димеру – до  $5214$  [ $3605$ ;  $5643$ ] нг/мл. Початково пригнічена системна фібринолітична активність – значення спонтанного фібринолізу зменшені до  $9,5$  [ $6,0$ ;  $12,2$ ] %, власна ретракція – до  $31,9$  [ $26,1$ ;  $36,1$ ] %. На 5-ту добу після проведеної ТЛТ на тлі базисної терапії динаміка виявилася насамперед підвищенням ( $Z=5,62$ ;  $p < 0,00001$ ) значень АЧТЧ до ( $46,1 \pm 6,0$ ) с ( $p_{1-2}=0,36$ ), протромбінового часу – до  $22,9$  ( $18$ – $26$ ) с, рівень фібриногену зменшився до  $3,5$  г/л. Незважаючи на сприятливі зміни, залишалися збільшеними маркери тромбінемії – значення фібрину зменшилися ( $Z=3,03$ ;  $p < 0,001$ ) до  $13,7$  мг, але перевищували верхню межу референтного діапазону в обох групах ( $p_{1-2}=0,21$ ). Збільшилися значення спонтанного фібринолізу до  $11,9$  % [ $9,9$ ;  $12,4$ ], власної ретракції ( $Z=2,64$ ;  $p < 0,01$ ) – до  $32,0$  % [ $27,9$ ;  $33,0$ ], при цьому залишаючись значно зниженими за референтні, що засвідчує збереження високого ризику рецидиву тромбоемболічних подій.

**Висновки.** У пацієнтів з гострою ТЕЛА, незалежно від наявності високого або проміжного-високого ризику, за даними коагулограми спостерігається однаковий за силою та спрямованістю прокоагулянтний стан гемостазу, пригнічення фібринолітичної активності, зменшення щільності згустка *in vitro*. На 5-ту добу після ТЛТ на тлі базисної антикоагулянтної терапії: попри певний рівень «терапевтичної» антикоагуляції, зберігається достатньо високий рівень маркерів тромбінемії, пригнічення фібринолізу та ретракції. Наявність однакових за силою та спрямованістю коагуляційних змін, особливо виснаження фібринолітичних механізмів гемостазу, позитивний клінічний вплив ТЛТ у групі з проміжним-високим ризиком засвідчують доцільність проведення ТЛТ у цій групі хворих.

**Ключові слова:** гостра тромбоемболія легеневої артерії, стратифікація ризику, система зсідання крові, системна тромболітична терапія.

Серед додаткових маркерів, які можуть вплинути на прогноз, останні європейські рекомендації 2019 р. [9] більше звертають увагу на детальну оцінку гемодинамічного стану та його наслідків. Пропонується визначати рівень лактату, нещодавно – копептину; розраховувати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), визначати вміст NGAL – ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, для оцінки функції нирок; згідно з даними великого метааналізу 18 616 хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) має значення гіпонатріємія [9]. Коагуляційним змінам у хворих з гострою ТЕЛА окремого значення не надається, але велику увагу почали приділяти супутній патології з активацією тромбозапальної відповіді на формування постемболічної хронічної легеневої артеріальної гіпертензії, що свідчить про важливість оцінки цих змін для визначення доцільності проведення системної тромболітичної терапії (ТЛТ) у хворих з проміжним ризиком та подальшої інтенсивності й тривалості антикоагуляційної терапії [8–10].

Ці рекомендації [9] ще раз підтвердили, що ТЛТ є одним із основних терапевтичних заходів, який поліпшує безпосередній та віддалений прогноз хворих [1, 2, 8, 9, 16]. З огляду на це, строки її проведення від початку симптомів залишаються розтягнутими: від 48 годин до навіть 14 діб [8–10, 14, 16]. Також важливими для підтвердження доцільності ТЛТ у хворих з проміжним-високим ризиком є результати деяких нещодавніх досліджень та метааналізу впливу ТЛТ при ТЕЛА, що в цілому виявили зниження 30-добової летальності, пов'язаної з ТЕЛА (на 50 %) та загальної (на 60 %) [6, 15, 16].

У групу подальшого спостереження було залучено тільки 62 % хворих, особливості коагуляційних змін не визначалися. Але ці зміни важливо вивчати також і з точки зору запобігання виникненню геморагічних ускладнень у гострий період, які є основним стримувальним фактором використання ТЛТ, особливо у хворих з проміжним-високим ризиком, оскільки вона ускладнюється тяжкими кровотечами в 9,9 % та інтракраніальними кровотечами у 1,7 % [4, 12, 13].

Останнім часом у пацієнтів з ТЕЛА спостерігається збільшення частоти рецидивів тромбоемболічних подій [3, 5, 8, 9, 12]. Схильність до рецидиву ТЕЛА виявилася асоційованою з певним фенотипом і зміненими властивостями фібринового згустка, зокрема утворенням більш компактних тромбів, які мають порушення сприйнятливості до лізису [7, 11, 17, 19]. При цьому вивчення змін коагуляційних властивостей крові, враховуючи зміни парадигми тривалості антикоагуляції та використання прямих оральних антикоагулянтів, залишається недостатнім [5, 11, 17, 19].

Виходячи з цього, слід констатувати, що визначення основних коагуляційних показників і сьогодні має значення для додаткової оцінки хворих з ТЕЛА, як щодо доцільності проведення ТЛТ у хворих з проміжним-високим ризиком, так і навіть більше – активності в них тромбозапальної відповіді в гострий період і для подовженої антикоагулянтної терапії в майбутньому.

**Мета роботи** – оцінити динаміку змін коагуляційних властивостей крові в пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневої артерії до і після проведення системної тромболітичної терапії, порівнюючи групи з високим і проміжним-високим ризиком.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Представляємо результати ініціативного контрольованого проспективного нерандомізованого дослідження, заснованого на даних лікування 45 пацієнтів з гострою ТЕЛА у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) № 1 КЗ «Клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДОР у період від січня 2015 р. до березня 2018 р. Досліджувана вибірка представлена 29 (64 %) чоловіками та 16 (36 %) жінками (табл. 1). Середній вік пацієнтів –  $(55,6 \pm 13,6)$  року (нижній квантиль – 46, верхній квантиль – 65; мінімум – 30, максимум – 75).

У всіх пацієнтів епізод ТЕЛА визначений як первинний; даних про онкопатологію не було. Тривалість госпітального терапевтичного вікна до проведення ТЛТ становила близько доби, була меншою ( $p < 0,01$ ) у 2-й групі через те, що певна кількість пацієнтів цієї групи надходила вже з підозрою на ТЕЛА і певними проведеними дослідженнями. Тривалість коливання часу загального терапевтичного вікна – від 2 до 4 діб – пояснювалася насамперед запізненим зверненням пацієнтів по медичну допомогу.

Критерії залучення в дослідження: пацієнти з високим і з проміжним-високим ризиком з гострою ТЕЛА, підтвердженою КТ-ангіографією, результати якої вказували на наявність тромбу щонайменше сегментарного, навіть більш проксимального рівня, що відповідало значному емболічному навантаженню. Критерії виключення: абсолютні протипоказання до проведення системної ТЛТ, критичний некомпенсований стан пацієнта при надходженні до ВІТ. Пацієнтів з перебігом обструктивного шоку, зумовленого ТЕЛА, не залучено до аналізу даних представленого клінічного спостереження.

Розподіл груп здійснено відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2014 р. методом визначення ризику ранньої смерті (PESI).

Таблиця 1

**Характеристика пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневої артерії, пролікованих у відділенні інтенсивної терапії з проведеною тромболітичною терапією**

Показник	1-ша група (n=28)	2-га група (n=17)	U-test Манна – Уїтні
Вік, роки	60,6 (48–67)	58,5 (32–75)	U=2,48; p=0,23
Чоловіки	23 (82 %)	14 (82 %)	U=85,1; p=0,26
Жінки	5 (18 %)	3 (18 %)	
Зріст, см	175 [165; 177]	174 [168; 182]	U=35,5; p=0,43
Маса тіла, кг	88 [72; 94]	91 [76; 101]	U=35,5; p=0,41
Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup>	2,06 [1,91; 2,25]	2,09 [1,99; 2,15]	U=51,5; p=0,94
Терапевтичне вікно до ТЛТ, год	24 (18–73)	36 (24–96)	U=39,1; p<0,01
Ліжко-день у ВІТ	3 [3,3; 4]	3 [2,5; 3]	U=92,4; p=0,39
Ліжко-день у стаціонарі	17,5 [14; 21]	16,2 [13; 18]	U=87,5; p=0,31

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як медіана [нижній квартиль; верхній квартиль] та як медіана (мінімальне – максимальне значення).

До 1-ї групи (n=28) увійшли пацієнти з гострою ТЕЛА з високим ризиком, з гіпотонією або епізодом синкопе на тлі гіпотонії (табл. 1). Гемодинамічна нестабільність, найчастіше її короткотривалий епізод, була зумовлена саме обструкцією гілок легеневої артерії (ЛА) і розвивалася у хворого ще на догоспітальному етапі, усувалася як при наданні первинної медичної допомоги бригадами швидкої медичної допомоги, так і під час госпітального лікування. Проте визначалася неоднаковість часу гіпотонії в групі: від епізоду зниження артеріального тиску до гіпотензії, яка тривала кілька годин.

2-га група (n=17) – пацієнти з нормальним рівнем артеріального тиску, з гострою ТЕЛА та з проміжним-високим ризиком. Перебіг гострої ТЕЛА в цій групі тривав без гіпотонії.

Кінцева первинна точка проведеного дослідження – госпітальна летальність. Вторинні точки: клінічний перебіг ТЛТ, ступінь кардіореспіраторних порушень за 24 та 36 год після ТЛТ. Загальний ліжко-день у стаціонарі становив (16,6±3,6) (нижній квартиль – 14, верхній квартиль – 20; мінімум – 10, максимум – 23) доби, у ВІТ – 3,0±1,3 (нижній квартиль – 2, верхній квартиль – 4; мінімум – 2, максимум – 8) доби. Ці показники були подібними в обох групах.

Діагностичну і лікувальну програму здійснювали відповідно до Рекомендацій з діагностики та лікування ТЕЛА [9]. У всіх пацієнтів ТЕЛА була візуалізована за допомогою мультidetекторної спіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) легень у ангіорежимі з болюсним підсиленням ЛА

йогексомом (томогексол, «Фармак», Україна) 300 мг йоду/100 мл на спіральному комп'ютерному томографі Toshiba Activion-16 за протоколом Thorax НСТ 5 mm Sure Start.

Госпітальний тромболізис проведений у ВІТ 29 пацієнтам стрептокіназою в короткотривалому режимі (1 500 000 МО протягом 2 год); 16 пацієнтам – тканинним активатором плазміногену – альтеплазою (загальна доза 100 мг вводилася впродовж 2 год: 10 мг як внутрішньовенний болюс – 1-2 хв, надалі – 90 мг як внутрішньовенна інфузія протягом 2 год).

Стартова антикоагуляція проведена нефракціонованим гепарином, еноксапарином упродовж 5 діб з подальшим переходом на ривароксабан, згідно з інструкцією до препарату.

Усі лікарські засоби призначені відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2014) та Українського товариства кардіологів (2016). Застосовано загальноприйняті методи клінічного, лабораторного й інструментального обстежень. ШКФ розрахована за формулою Кокрофта – Голта. При проведенні тестів були дотримані загальні вимоги до лабораторного дослідження системи гемостазу: стандартизація забору крові та її стабілізація, обробка лабораторного посуду. Коагулограма передбачала загальноприйняті хронометричні тести, в яких моделюють процес зсідання *in vitro*. Забір крові у всіх пацієнтів здійснений з ліктьової вени силіконованою голкою з широким просвітом (внутрішній діаметр 1,0–0,8 мм) переважно без шприца, самопливом. Кров стабілізована розчином цитрату натрію

Таблиця 2

**Результати первинного обстеження пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневої артерії після госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, медіана (мінімум – максимум) <sup>1</sup>**

Показник	Референтний інтервал	1-ша група (n=28)	2-га група (n=17)	U-test Манна – Уїтні
CAT, мм рт. ст.	110–139	120 (100–120)	134 (110–140)	U=85; p=0,61
ЧСС за 1 хв	60–80	106 (86–112)	92 (80–110)	U=7,9; p=0,011
SpO <sub>2</sub> , %	96–99	91 (90–94)	92 (90–95)	U=38,5; p=0,37
ЧДР за 1 хв	12–16	31 (26–36)	29 (25–31)	U=55,5; p=0,66
Глікемія, ммоль/л	3,5–5,5	7,62 (6,15–8,95)	6,1 (3,8–6,9)	U=6,2; p=0,009
Гемоглобін, г/л	120–140	140 (136–148)	146 (142–155)	U=33,4; p=0,35
Лейкоцити, · 10 <sup>9</sup> /л	4,0–9,0	9,5 (6–10)	7,6 (6,2–8,5)	U=8,5; p=0,019
Паличкоядерні нейтрофіли, %	1–3	3 (2–5)	3 (2–4)	U=46; p=0,81
MNB	0,9–1,5	–	1,25 (1,10–1,47)	–
Креатинін сироватки, мкмоль/л	60–106	117 (89–124)	95 (80–125)	U=74; p=0,41
ШКФ, мл/хв	90–120	70 (68–75)	86 (66–114)	U=19; p=0,017

<sup>1</sup> Розрахунок проведений за максимально зміненими значеннями параметра.

3,8 % (0,109 моль/л) у співвідношенні 9 : 1, при значеннях гематокриту пацієнта 0,35–0,49. Матеріал для коагулологічного дослідження – цитратна плазма, яка містить компоненти системи зсідання й отримана після центрифугування цитратної крові упродовж 15 хв при 2000–2500 об/хв (1200–1500 g). Час дослідження – не більше 1-2 год від забору крові.

Результати дослідження системи зсідання крові представлені нами за класичною схемою «каскадної» білково-орієнтованої моделі (R. Biggs, R.G. MacFarlane, 1964; E.W. Davie, O.D. Ratnoff, 1964; R.F.A. Zwaal, 1978), яка є традиційною для інтерпретації базових коагуляційних тестів, де штучно відтворені умови активації фактора X і утворення протромбіназного комплексу за зовнішнім (протромбіновий час та міжнародне нормалізоване відношення, МНВ) або внутрішнім контактним (активованій частковий тромбoplastиновий час, АЧТЧ) шляхом. Фібриноутворення визначали за рівнем фібриногену (метод Clauss). Процеси посткоагуляційної фази відображені в показниках спонтанного фібринолізу та ретракції згустка, що розпочинаються одразу після утворення фібрину. D-димер визначений автоматизованим імунотурбідиметричним методом через мікрولاتексну аглютинацію з фотометричною реєстрацією реакції. У всіх методах дослідження D-димеру використовуються моноклональні антитіла саме до ізотопів на D-димер, які водночас не взаємодіють із фібриногеном.

Статистичне опрацювання результатів дослідження здійснено за допомогою пакета статистичного аналізу Statistica (StatSoft, 6.1). Проведені статистичні процедури в модулі Nonparametric Statistics: для порівняння двох незалежних груп використано критерій однорідності – U-test Манна – Уїтні. Для визначення різниці ознак до і після лікування, безперервно розподілених випадкових величин двох пов'язаних змінних – Z-критерій знаків. Описова статистика кількісних ознак представлена у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±δ); медіани та квартиль (нижній квартиль; верхній квартиль); медіани та мінімального і максимального значення.

Дослідження відповідає принципам Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації лікарів, етичним та морально-правовим вимогам згідно з Наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., а також затверджене локальним етичним комітетом КОШМД.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз результатів дослідження продемонстрував статистичну подібність у пацієнтів обох груп за універсальними клінічними показниками: систолічний артеріальний тиск (САТ), частота скорочень серця (ЧСС), частота дихальних рухів (ЧДР), сатурація крові киснем (SpO<sub>2</sub>) (табл. 2). Одразу при госпіталізації пацієнта спостерігали

Таблиця 3

**Прогнозування перебігу тромбоемболії легеневої артерії і характер ураження легеневих судин за даними мультidetекторної спіральної комп'ютерної томографії**

Показник		1-ша група (n=28)	2-га група (n=17)	U-test Манна – Уїтні
PESI, бали (оригінальна версія)	Референтний інтервал < 65	152±19 128–178	138,0±9,7 119–145	U <sub>1-2</sub> =1,4; p<0,01
	Клас	V (IV)	V (IV)	
Бік ураження легень	Двобічне	24 (86 %)	14/82 %	U <sub>1-2</sub> =2,2; p=0,33
	Тромб-наїзник <sup>1</sup>	1 (3,6 %)	–	
	Однобічне	4 (14 %)	3 (9,4 %)	
Дефекти наповнення у просвіті судин	У головних легеневих стовбурах з переходом на часткові артерії	20 (76 %)	12 (71 %)	U <sub>1-2</sub> =3,1; p=0,23
	У часткових судинах з переходом на сегментарні артерії	7 (24 %)	5 (29 %)	
Характер контрастування судини	Повністю перекриває просвіт судини	18 (64 %)	9 (53 %)	U <sub>1-2</sub> =0,58; p=0,75
	Перекриває просвіт судини на 2/3 або 1/3	10 (36 %)	8 (47 %)	

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді  $M \pm \delta$ , мінімального і максимального значення.

<sup>1</sup> За характером контрастування судин тромб-наїзник віднесений до двобічного ушкодження.

тахіпноє в положенні лежачи, тахікардію, гіпоксемію; за лабораторними дослідженням – «стресорну» гіперглікемію, підвищення рівня гематокриту через «терапевтичну» втрату плазми і формування гіповолемії, незначний лейкоцитоз без нейтрофільного зсуву.

За результатами статистичного аналізу визначено, що на початку в 1-й групі були меншими рівні САТ і гемоглобіну, більшими – ЧСС, рівень глікемії і лейкоцитозу; рівень креатиніну в сироватці крові дорівнював значенням верхньої межі референтного діапазону. ШКФ була зменшеною, що відображало наявність гострого порушення ниркової функції і, відповідно, ризику формування синдрому пошкодження нирок: за критерієм RIFLE – стадія ризику, за AKIN – 1-ша стадія. Проте в 1-й групі, у пацієнтів якої зареєстровані епізоди гострих гемодинамічних розладів, а саме серцево-судинної недостатності, ступінь вираження порушень був вищим ( $p_{1-2}=0,037$ ), ніж у 2-й групі – у пацієнтів з нормальним рівнем артеріального тиску. У хворих 1-ї групи при госпіталізації ознаки гострої системної запальної відповіді (ССЗВ) були більш вираженими ( $p=0,01-0,18$ ), на відміну від 2-ї групи, в якій терапевтичне вікно було тривалішим ( $p<0,01$ ), але при цьому у всіх пацієнтів спостерігалася подібна ( $p=0,36$ ) гіпоксемія. Проведений статистичний аналіз рангової кореляції Спірмена виявив позитивний зв'язок

помірної сили між кількістю лейкоцитів при надходженні й рівнем фібриногену ( $p=0,62$ ;  $p<0,002$ ) та фібрину ( $p=0,64$ ;  $p<0,003$ ).

Аналіз показників, за якими здійснювали прогнозування перебігу ТЕЛА (табл. 3), виявив, що кількість балів за PESI була вищою ( $p<0,01$ ) у 1-й групі в межах об'єднаних IV і V класів, з високим (до 11 %) і дуже високим (до 24,5 %) ризиком 30-денної смерті.

В обох групах було визначено подібну ( $p=0,33$ ) двобічну (у 82–86 % пацієнтів) емболізацію в головних стовбурах ЛА (71–76 %) з переходом на часткові артерії при повному перекриванні просвіту судин у 53–64 % пацієнтів.

За даними первинної діагностичної МСКТ, розміри правого шлуночка (ПШ) були більшими ( $U=3,0$ ;  $p<0,05$ ) у 1-й групі – 44,3 (42–55) мм проти 41,5 (38,5–51) мм у 2-й групі, а ширина стовбура ЛА гранично меншою ( $U=3,8$ ;  $p<0,05$ ) – 28,5 (23–28) мм проти 32,5 (30,5–34,7) мм. В обох групах були подібними: поперечний розмір лівого шлуночка (ЛШ) – 31 (28–47) мм ( $U=31,5$ ;  $p=0,89$ ), ширина лівої ЛА – 24,8 (23–28) мм ( $U=14,5$ ;  $p=0,85$ ).

За даними ехокардіографії визначено первинне патологічне збільшення правих відділів серця, рівня систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) і кінцеводіастолічного об'єму (КДО) ЛШ зі збереженням фракції викиду (ФВ) ЛШ.

СТЛА був збільшеним до 50–55 [31; 80] мм рт. ст. ( $U=11,5$ ;  $p=0,76$ ), перевищуючи нормативні значення (до 20 мм рт. ст.) більше ніж удвічі. КДО в обох групах був збільшеним до 93,5 [62; 122] мл ( $U_{1-2}=26$ ;  $p=0,44$ , значення норми – 55–75 мл). Вихідна ФВ ЛШ була подібною ( $U_{1-2}=33,5$ ;  $p=0,34$ ) і дорівнювала 61 [59; 65] % у розрахунку за Тейхольцем; ударний індекс незначно перевищував нижню межу референтного діапазону (25–50) – 34,1 [32; 36] мл/м<sup>2</sup> ( $U_{1-2}=18,5$ ;  $p=0,45$ ). Діастолічний розмір ПШ збільшений до 2,85–3 [2,85; 3,2] см ( $U_{1-2}=35,5$ ;  $p=0,96$ ) і статистично значуще перевищував верхню межу референтного діапазону (0,5–2 см). Площа правого передсердя (ПП) дорівнювала 17,5–18,8 [15,2; 19,8] см<sup>2</sup> ( $U_{1-2}=46$ ;  $p=0,44$ ), а індекс площі ПП (ППП) – 8,30–9,05 [7,5; 9,9] ( $U_{1-2}=34$ ;  $p=0,28$ ), на межі верхніх референтних значень (ПП – 8,3–19,5 см<sup>2</sup>, ППП – 5,5–9,3). При цьому ознакою перенавантаження ПШ було також підвищення КДО ПШ до 94 [62; 110] мл ( $U_{1-2}=26$ ;  $p=0,44$ ).

Після проведення ТЛТ найбільші й значущі зміни, майже на 20 %, одразу виявлялися зменшенням гіпоксемії, тахіпное, тахікардії. На початку ТЛТ, порівняно з показниками при госпіталізації до ВІТ, у 1-й групі САТ підвищився ( $Z=2,61$ ;  $p=0,09$ ) до 120 (114–120) мм рт. ст., проте залишався меншим ( $U_{1-2}=1,4$ ;  $p<0,01$ ), ніж у 2-й групі – 132 (110–140) мм рт. ст. Зберігалася міжгрупова різниця ( $U_{1-2}=22,5$ ;  $p<0,001$ ) за ЧСС: у 1-й групі – 110 (103–122) за 1 хв, у 2-й – 105 (98–122). Одразу після ТЛТ спостерігали зменшення ( $p<0,0001$ ) тахіпное у 1-й групі ( $Z=4,36$ ;  $p<0,0001$ ) до 25 (22–26) рухів за 1 хв, у 2-й ( $Z=3,01$ ;  $p<0,001$ ) – до 28 (24–32) рухів за 1 хв, при одночасному сприятливому збільшенні показника SpO<sub>2</sub>: у 1-й групі ( $Z=3,93$ ;  $p=0,00001$ ) до 94 (93–96) %, у 2-й ( $Z=2,84$ ;  $p<0,0001$ ) – до 93 (91–95) %. ЧСС зменшилася у 1-й групі ( $Z=3,88$ ;  $p<0,0001$ ) до 106 (86–112) за 1 хв, у 2-й ( $Z=3,21$ ;  $p<0,0001$ ) – до 87 (80–110) за 1 хв.

Через 12 год після ТЛТ ( $Z=3,72$ – $3,98$ ;  $p<0,00001$ ) у більшості пацієнтів обох груп у межах референтного діапазону вже реєструвалися значення SpO<sub>2</sub> – 95–96 (93–97) % ( $U_{1-2}=0,85$ ;  $p=0,56$ ), ЧСС – 75–80 (64–88) за 1 хв ( $U_{1-2}=53,1$ ;  $p=0,89$ ), ЧДР – 22 (20–28) за 1 хв ( $U_{1-2}=85$ ;  $p=0,61$ ). В обох групах ( $U_{1-2}=85$ ;  $p=0,61$ ) САТ дорівнював 120 (110–130) мм рт. ст.

На 8-му–10-ту добу після проведення ТЛТ на тлі базисної терапії відновлювалися і були подібними ( $U_{1-2}=39,2$ – $13,1$ ;  $p_{1-2}>0,25$ ) значення SpO<sub>2</sub>, САТ, ЧДР, ЧСС. Зменшилися рівень глікемії ( $Z=2,27$ ;  $p=0,021$ ) до 3,9–5,5 ммоль/л ( $U_{1-2}=33,4$ ;  $p=0,25$ ) та кількість лейкоцитів ( $Z=1,84$ ;  $p=0,062$ ) – до 7,0 [6,2; 8,9]·10<sup>9</sup>/л, без нейтрофільного паличкоядерного зсуву ( $Z=0,51$ ;  $p=0,66$ ) – 1–2 % ( $U_{1-2}=26$ ;  $p=0,81$ ).

Повторна ехокардіографія, проведена через 10–12 діб, відобразила сприятливі зміни в параметрах центральної гемодинаміки: зменшився тиск у ЛА, КДО ПШ і, відповідно, розміри правих відділів серця, при цьому збільшувалася ФВ. В обох групах зменшився ( $Z=2,48$ ;  $p<0,01$ ) і практично нормалізувався СТЛА – до 26,4–27 [23; 32] мм рт. ст. ( $U_{1-2}=10,2$ ;  $p=0,81$ ), при певному (у 11 %) але статистично не значущому ( $Z=1,22$ ;  $p=0,22$ ) зменшенні ( $Z=2,58$ ;  $p<0,01$ ) розміру ПШ до 2,8 [2,6; 3,0] см ( $U_{1-2}=45,2$ ;  $p=0,77$ ); КДО ( $Z=2,14$ ;  $p=0,02$ ) – до 80 [60; 89] мл/м<sup>2</sup> ( $U_{1-2}=29$ ;  $p=0,27$ ), проте ці параметри ще перевищували верхню межу референтного діапазону ((78±11) мл/м<sup>2</sup>). Спостерігалася зменшення ( $Z=2,4$ ;  $p<0,01$ ): ПП – до 17,0 [15; 18,3] см<sup>2</sup> ( $U_{1-2}=32$ ;  $p=0,31$ ), ППП – до 7,70–8,8 [7,3; 9,9] см<sup>2</sup> ( $U_{1-2}=31,4$ ;  $p=0,36$ ). ФВ збільшилася ( $Z=2,31$ ;  $p=0,018$ ) до 64 [55,7; 68] % ( $U_{1-2}=34,5$ ;  $p=0,15$ ), ударний індекс ( $Z=2,81$ ;  $p<0,001$ ) – до 34,5 [32; 39] мл/м<sup>2</sup> ( $U_{1-2}=16,5$ ;  $p=0,53$ ). При цьому КДО сприятливо знизився ( $Z=2,92$ ;  $p<0,001$ ) до 81 [60; 82] мл ( $U_{1-2}=31,5$ ;  $p=0,27$ ).

Підсумовуючи ці дані, можна стверджувати, що обидві групи суттєво відрізнялися між собою за вихідною тяжкістю клінічного стану (епізоди пригнічення гемодинаміки, порушення функції нирок, ознаки ССЗВ) до проведення ТЛТ і водночас мали абсолютно порівнянну позитивну динаміку після проведення ТЛТ. Одразу після госпіталізації пацієнтів до ВІТ визначено показники гемостазу і встановлено, що вони були в межах референтного діапазону (табл. 4), але виявлені чіткі негативні тенденції змін.

Так, виявлена первинна прокоагуляційна спрямованість змін подібна ( $p_{1-2}>0,25$ ) в обох досліджуваних групах. Показники тромбіноутворення обох ланок активації гемокоагуляції збільшені до верхньої межі референтного діапазону. Зменшення АЧТЧ в обох групах ( $p_{1-2}=0,36$ ) за нижню межу референтного діапазону підтвердило прокоагуляційну спрямованість шляхом контактної активації коагуляції. Поряд з цим спостерігали чітку тенденцію до збільшення вмісту фібриногену – основного коагуляційного субстрату, який перевищував верхню межу референтного діапазону ( $p_{1-2}=0,25$ ). На тлі верифікованого патологічного тромбоутворення були значно збільшеними маркери тромбінемії: розчинний фібрин – майже вдвічі, D-димер – у кілька разів, відображаючи одночасне надмірне тромбоутворення *in vivo* та супутній фібриноліз, що відбувся. Процеси, які характеризують посткоагуляційну фазу, окреслили первинне пригнічення системної фібринолітичної активності – значення спонтанного фібринолізу були зменшеними до 60 % від належних. Одночасно виявилися порушеними властивості згустка – належного ущільнення *in vitro* не відбу-

Таблиця 4

**Показники системи зсідання крові у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії після госпіталізації у відділення інтенсивної терапії і до проведення тромболітичної терапії<sup>1</sup>**

Показник	Референтні значення, референтний інтервал	1-ша група (n=28)	2-га група (n=17)	U-test Манна – Уїтні
<b>Судинно-тромбоцитарний</b>				
Гематокрит	38,6±1,3 Чол. 40–48 Жін. 36–42	44,6 [41; 49]	42,5 [40; 44]	U=74; p=0,18
Тромбоцити, · 10 <sup>9</sup> /л	286±20 Чол. 200–400 Жін. 180–320	240 [205; 242]	266 [228; 312]	U=26,5; p=0,20
<b>Плазмовий коагуляційний</b>				
Фаза II. Тромбіноутворення зовнішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу				
Протромбіновий час, с	17,5±1,2 15–20	19,1±1,6 17–22	19,8±2,1 16–23	U=77; p=0,35
Протромбіновий індекс, %	92,6±1,5 80–100	95,1 90–110	96,1 86–106	U=9,3; p=0,50
<b>Тромбіноутворення внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу</b>				
АЧТЧ, с	32,1±0,5 25,9–38,2	22,8±2,3	23,5±2,4	U=71; p=0,36
Фаза III. Фібриноутворення				
Фібриноген за Clauss, г/л	2,6±0,15 2–3,5	4,5 [3,75; 5,0]	4,0 [3,5; 5,0]	U=78,5; p=0,25
Фібрин, мг	10,1±0,5 9–12	17,6 [15; 20]	16,1 [14; 20]	U=74,5; p=0,29
Фібриноліз				
Спонтанний фібриноліз, %	15,5±0,68	9,5 [7,1; 14,8]	8,5 [6,1; 10,8]	U=31,5; p=0,080
D-димер, мкг/л	219±30	4433 [1730; 6226]	5214 [3353; 7166]	U=33,0; p=0,53
<b>Гемостатичні властивості згустка</b>				
Власна ретракція, %	38,3±0,9	32,9 [30,1; 37,3]	30,3 [26,1; 34,6]	U=81; p=0,45
Загальний % фібринолізу/ретракції	53,8±0,77	28,8 [23,5; 42,7]	29,4 [25,3; 35,2]	U=58,5; p=0,27

Показники наведено у вигляді M±δ, а також як медіана [нижній квартиль; верхній квартиль] та як мінімальне – максимальне значення. <sup>1</sup> Використано ідею наведення даних коагулограми за Є.П. Івановим (1980, 1991).

валося – власна ретракція була зменшеною за нижню межу референтного діапазону. Це пояснює отримані нами дані про підвищення майже вдвічі рівня розчинного фібрину, який не може бути розчинним через відсутність факторів, що мають його гідролізувати.

Отже, попри значно вираженіші клінічні вияви в 1-й групі, ступінь прокоагулянтних змін, особли-

во одночасне порушення кінцевих стадій гемостазу, а саме – послаблення процесів ретракції згустка та фібринолізу, був однаковим, що свідчить про передумови формування синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання в обох групах. Визначена односпрямованість та подібна вираженість прокоагулянтних змін також свідчать на користь проведення системної ТЛТ у хворих з про-

Таблиця 5

**Показники системи зсідання крові у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії на 5-ту добу після проведеної тромболітичної терапії на тлі антикоагулянтної терапії**

Показник	Референтні значення, референтний інтервал	1-ша група (n=18)	2-га група (n=9)	U-test Манна – Уїтні
<b>Судинно-тромбоцитарний</b>				
Гематокрит	38,6±1,3 Чол. 40–48 Жін. 36–42	43,5 [42; 45]	40,3 [34; 44]	U=43,2; p=0,29
Тромбоцити, · 10 <sup>9</sup> /л	286±20 Чол. 200–400 Жін. 180–320	229 [201; 270]	249 [201; 292]	U=37,5; p=0,34
<b>Плазмовий коагуляційний</b>				
Фаза II. Тромбіноутворення зовнішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу				
Протромбіновий час, с	17,5±1,2 15–20	23,2 [19; 25]	22,6 [18; 26]	U=64,5; p=0,33
Протромбіновий індекс, %	92,6±1,5 80–100	77,7 [73; 85]	84,1 [77; 90]	U=42,5; p=0,26
<b>Тромбіноутворення внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу</b>				
АЧТЧ, с	32,1±0,5 25,9–38,2	45,3±5,9	47,2±6,5	U=71,2; p=0,36
Фаза III. Фібриноутворення				
Фібриноген за Clauss, г/л	2,60±0,15 2–3,5	3,15 [2,25; 4,1]	3,75 [3,0; 5,0]	U=52,0; p=0,26
Фібрин, мг/л	10,1±0,5 9–12	13,0 [9; 17]	14,6 [12; 20]	U=62,0; p=0,21
<b>Фібриноліз</b>				
Спонтанний фібриноліз, %	15,50±0,68	11,8 [9,9; 13,2]	12,1 [9,4; 13,9]	U=59,1; p=0,29
D-димер, мкг/л	219±30	3315 [2124; 4264]	3731 [2448; 4692]	U=45,0; p=0,32
<b>Гемостатичні властивості згустка</b>				
Власна ретракція, %	38,3±0,9	31,9 [21,3; 33,4]	32,3 [17,8; 35,1]	U=33,0; p=0,21
Загальний % фібринолізу/ретракції	53,80±0,77	36,9 [33,3; 44,0]	37,4 [24,5; 39,6]	U=42,5; p=0,34

Показники наведено у вигляді  $M \pm \delta$ , а також як медіана [нижній квартиль; верхній квартиль] та як мінімальне – максимальне значення.

міжним-високим ризиком як додаткового фібринолітичного впливу.

На 5-ту добу після проведеної ТЛТ на тлі базисної терапії досягнутий певний рівень «терапевтичної» гіпокоагуляції. Динаміка показників системи зсідання крові виявилася насамперед підвищенням ( $Z=5,62$ ;  $p<0,00001$ ) значень АЧТЧ (табл. 5) і досягненням цільового рівня гіпокоагу-

ляції в обох досліджуваних групах ( $p_{1,2}=0,36$ ), що зумовлено закономірним впливом антикоагулянтної терапії – дією нефракціонованого гепарину/низькомолекулярного гепарину на внутрішній шлях гемокоагуляції.

В обох групах ( $p_{1,2}>0,26$ ) відбулося збільшення ( $Z=2,74$ ;  $p=0,0013$ ) протромбінового часу за верхню межу референтного діапазону і, відповідно,



зменшення ( $Z=3,62$ ;  $p=0,00029$ ) протромбінового індексу, відображаючи певну плазмову гіпокоагуляцію на тлі продовжуваної антикоагулянтної терапії і дію на фактори, які активують утворення комплексу протромбінази зовнішнім шляхом. Одночасне підвищення АЧТЧ і протромбінового часу відобразило стан досягнення антикоагулянтного ефекту також на рівні загального шляху утворення комплексу протромбінази. Зменшився ( $Z=2,91$ ;  $p=0,0042$ ) і рівень фібриногену, але дорівнював значенням верхньої межі, що досліджена у групі здорових добровольців. Попри сприятливі зміни, залишалися збільшеними маркери тромбінемії – значення розчинного фібрину зменшилися ( $Z=3,03$ ;  $p=0,00069$ ), але перевищували верхню межу референтного діапазону в обох групах ( $p_{1,2}=0,21$ ). Рівень D-димеру ( $n=11$ ) зменшився ( $Z=4,37$ ;  $p<0,0001$ ), але в декілька разів перевищував межові значення. Тривала антикоагуляційна недостатність фібринолітичної ланки – значення спонтанного фібринолізу збільшилися ( $Z=2,78$ ;  $p=0,0068$ ) майже до 30 %, однак не досягли референтних. Властивості згустка *in vitro* повністю не відновилися – значення власної ретракції збільшилися ( $Z=2,64$ ;  $p=0,0098$ ), при цьому залишаються значно нижчими за референтні – належного ущільнення не відбулося, що засвідчує збереження високого ризику рецидиву тромбоемболічних подій. Тобто, на 5-ту добу після проведеної системної ТЛТ, подальшої антикоагулянтної терапії стан гемокоагуляції залишався однаково ( $p_{1,2}>0,25$ ) порушеним в обох групах.

Фатальні ускладнення виникли у двох пацієнтів, загальна госпітальна летальність становила 4,4 %. Геморагічний інсульт з летальним наслідком розвинувся в 1 (2,2 %) випадку наприкінці 4-ї доби в жінки 75 років (2-га група), після переведення у відділення кардіології. Гостра серцева недостатність раптово виникла на 12-ту добу в чоловіка віком 70 років – 1 (2,2 %) випадок (1-ша група).

## ОБГОВОРЕННЯ

Проведений нами аналіз дозволяє стверджувати, що в пацієнтів з гострою ТЕЛА з високим і проміжним-високим ризиком спостерігаються однакові за силою прокоагулянтні зміни гемостазу із супутньою антикоагуляційною недостатністю фібринолітичної ланки: системним зменшенням лізису згустка та його незначної щільності.

Подібні дані щодо цього лабораторного тесту (ретракція згустка крові й ущільнення тромбу) були представлені в працях V. Tutwiler. A. Peshkova (2018, 2019) як дані, що формують

гіпотезу особливостей коагуляції при ТЕЛА, а також підтверджують діагностичну та прогностичну цінність цього показника [18]. Отже, через наведені відповідні зміни фібринолізу і ретракції їх співвідношення для всього діапазону загальновибіркового значень було закономірно зниженим. У низці досліджень зазначено, що в пацієнтів з ТЕЛА виявлено зниження плазмового фібринолітичного потенціалу і затримка відновлення функції коагуляції після епізоду тромбоемболізму [7, 17–19].

Доцільність проведення системної ТЛТ у хворих з проміжним-високим ризиком раніше не досліджувалася у зв'язку зі ступенем порушення коагуляційних процесів та їх стійкості, порівняно з групою хворих з високим і дуже високим ризиком. Отримані дані свідчать про статистично значущу подібність порушень фібринолізу та властивостей згустка в цій групі щодо групи з проміжним-високим ризиком. Це додатково підтверджує як доцільність використання системної ТЛТ, так і подальшу довготривалу антикоагулянтну терапію в цій групі. Водночас цільова ефективність ТЛТ була досягнута за інтегральними клінічними і лабораторними показниками.

Обмеженнями в представленому дослідженні є невелика вибірка пацієнтів, відсутність додаткової оцінки еуглобулінового фібринолізу.

## ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневої артерії, незалежно від наявності високого або проміжного-високого ризику за даними коагулограми, спостерігається однаковий за силою та спрямованістю прокоагулянтний стан гемостазу, пригнічення фібринолітичної активності, зменшення щільності згустка *in vitro*.

2. На 5-ту добу після тромболітичної терапії на тлі базисної антикоагулянтної терапії, попри певний рівень «терапевтичної» антикоагуляції, зберігається достатньо високий рівень маркерів тромбінемії, пригнічення фібринолізу та ретракції.

3. Наявність однакових за силою та спрямованістю коагуляційних змін, особливо виснаження фібринолітичних механізмів гемостазу, позитивний клінічний вплив тромболітичної терапії в групі з проміжним-високим ризиком засвідчують доцільність подальшого вивчення наслідків та можливих клінічних переваг проведення тромболітичної терапії в цій групі хворих.

**Перспективою подальшого дослідження** є вивчення спрямованості коагуляційних змін на тлі довготривалої антикоагулянтної терапії прямими оральними антикоагулянтами.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: написання проєкту статті – О.А.К., О.М.К., О.М.; огляд літератури – О.А.К., О.М.К.; збір матеріалу, статистичне опрацювання даних – О.М.; редагування тексту, формулювання висновків – О.А.К.*

*Автори висловлюють щире подяку всьому персоналу ВІТ № 1 КОШМД за проведenu роботу, яку було узагальнено в цій статті.*

## Література

1. Коваль О.А., Клігуненко О.М., Муризіна О.Ю., Павленко О.М. Ефективність і безпечність системної тромболітичної терапії у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії та ризиком ранньої смерті // Укр. кардіол. журн.– 2016.– № 3.– С. 13–21.
2. Целуйко В.Й., Сухова С.М., Яковлева Л.М., Кіношенко К.Ю. Чинники, що асоціюються з несприятливим віддаленим прогнозом у хворих з гострою тромбоемболією легеневих артерій // Укр. кардіол. журн.– 2017.– № 5.– С. 75–84.
3. Amoury M., Noack F., Kleeberg K. et al. Prognosis of patients with pulmonary embolism after rehabilitation // Vasc. Health Risk Manag.– 2018.– Vol. 14.– P. 183–187. doi: 10.2147/VHRM.S158815.
4. Chatterjee S., Weinberg I., Yeh R.W. et al. Risk factors for intracranial haemorrhage in patients with pulmonary embolism treated with thrombolytic therapy Development of the PE-CH Score // Thromb. Haemost.– 2017.– Vol. 117 (2).– P. 246–251. doi: 10.1160/TH16-07-0588.
5. Fahrni J., Husmann M., Gretener S.B., Keo H.H. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism – a practical approach // Vasc. Health Risk Manag.– 2015.– Vol. 11.– P. 451–459. doi: 10.2147/VHRM.S83718.
6. Igneri L.A., Hammer J.M. Systemic thrombolytic therapy for massive and submassive pulmonary embolism // J. Pharm. Pract.– 2018.– Vol. 1.– P. 897190018767769. doi: 10.1177/0897190018767769.
7. Karasu A., Baglin T.P., Luddington R. et al. Prolonged clot lysis time increases the risk of a first but not recurrent venous thrombosis // Brit. J. Haematol.– 2016.– Vol. 172 (6).– P. 947–953. doi: 10.1111/bjh.13911.
8. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report // Chest.– 2016.– Vol. 149 (2).– P. 315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
9. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. ESC Scientific Document Group. 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) // Eur. Heart J.– 2019.– Aug 31. pii: ehz405. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
10. Konstantinides S.V., Wärtges S. Acute phase treatment of venous thromboembolism: advanced therapy. Systemic fibrinolysis and pharmacomechanical therapy // Thromb. Haemost.– 2015.– Vol. 113 (6).– P. 1202–1209. doi: 10.1160/TH14-11-0998.
11. Kupis RW., Goldman-Mazur S., Polak M. et al. Faster fibrin clot degradation characterizes patients with central pulmonary embolism at a low risk of recurrent peripheral embolism // Sci Rep.– 2019.– Vol. 9 (1).– P. 72. doi: 10.1038/s41598-018-37114-4.
12. Long B., Koyfman A. Current controversies in thrombolytic use in acute pulmonary embolism // J. Emerg. Med.– 2016.– Vol. 51 (1).– P. 37–44. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.02.024.
13. Marti C., John G., Konstantinides S. et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 36.– P. 605–614. doi: 10.1093/eurheartj/ehu218.
14. Meyer G., Planquette B., Sanchez O. Pulmonary embolism: whom to discharge and whom to thrombolize? // J. Thromb. Haemost.– 2015.– Vol. 13 (Suppl. 1).– P. 252–258. doi: 10.1111/jth.12944.
15. Meyer G., Vicaut E., Danays T. et al.; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism // New Engl. J. Med.– 2014.– Vol. 370.– P. 1402–1411. doi: 10.1056/NEJMoa1302097.
16. Nakamura S., Takano H., Kubota Y. et al. Impact of the efficacy of thrombolytic therapy on the mortality of patients with acute submassive pulmonary embolism: a meta-analysis // J. Thromb. Haemost.– 2014.– Vol. 12 (7).– P. 1086–1095. doi: 10.1111/jth.12608.
17. Siudut J., Grela M., Wypasek E. et al. Reduced plasma fibrin clot permeability and susceptibility to lysis are associated with increased risk of postthrombotic syndrome // J. Thromb. Haemost.– 2016.– Vol. 14 (4).– P. 784–793. doi: 10.1111/jth.13264.
18. Tutwiler V., Peshkova A.D., Le Minh G. et al. Blood clot contraction differentially modulates internal and external fibrinolysis // Thromb. Haemost.– 2019.– Vol. 17 (Issue 2).– P. 361–370. doi: 10.1111/jth.14370.
19. Zabczyk M., Plens K., Wojtowicz W., Undas A. Prothrombotic fibrin clot phenotype is associated with recurrent pulmonary embolism after discontinuation of anticoagulant therapy // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2017.– Vol. 37 (2).– P. 365–373. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308253.

## **Коагуляционные свойства свертывающей системы крови при острой тромбоземболии легочной артерии и их изменения на фоне проведенной системной тромболитической терапии у пациентов с разным риском госпитальной летальности**

**Е.А. Коваль, Е.Н. Клигуненко, О.Ю. Мурызина**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

**Цель работы** – оценить динамику коагуляционных изменений свертывающей системы крови у пациентов с высоким и промежуточным-высоким риском с острой тромбоземболией легочной артерии (ТЭЛА) до и после проведения системной тромболитической терапии (ТЛТ).

**Материалы и методы.** Проведено инициативное контролируемое проспективное нерандомизированное исследование результатов лечения 45 пациентов с первичным эпизодом острой ТЭЛА, которым осуществлена ТЛТ в отделении интенсивной терапии. В представленной выборке – 29 (64 %) мужчин и 16 (36 %) женщин в возрасте в среднем  $(55,6 \pm 13,6)$  года. Стратификация проведена согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014) на нестабильных пациентах с гипотонией или эпизодом синкопе (1-я группа, 28 (62 %) больных) и пациентов с нормальным уровнем артериального давления с промежуточным-высоким риском (2-я группа, 17 (38 %) больных) с подтвержденным мультidetекторной спиральной компьютерной томографией в ангиорежиме значительным двусторонним эмболическим повреждением, признаками дисфункции правого желудочка и положительными биомаркерами повреждения миокарда. Риск 30-дневной смерти по клиническим параметрам PESI соответствует V (IV) классу: в 1-й группе –  $(152 \pm 19)$  баллов, во 2-й –  $(138,0 \pm 9,7)$  балла ( $p < 0,01$ ).

**Результаты и обсуждение.** В обеих группах определено сопоставимое ( $p_{1,2} > 0,25$ ) прокоагулянтное изменение показателей тромбинообразования обеих звеньев активации гемокоагуляции: протромбиновое время увеличено до  $19,8 [16, 23]$  с, протромбиновый индекс – до  $96,1 \%$  [86; 106], активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) снижено до  $23,5 [21; 24]$  с. Содержание основного коагуляционного субстрата фибриногена увеличено до  $4,3 [4,1; 4,5]$  г/л, маркеров тромбинемии: растворимого фибрина – до  $17,0 [16; 18]$  мг, D-димера – до  $4953 [3605; 5643]$  нг/мл. Угнетена системная фибринолитическая активность – значения спонтанного фибринолиза снижены до  $9,5 \%$  [6,0; 12,2], собственной ретракции сгустка – до  $31,9 \%$  [26,1; 36,1]. На 5-е сутки после проведенной ТЛТ на фоне базисной терапии динамика проявилась, прежде всего, повышением ( $Z=5,62$ ;  $p < 0,00001$ ) значений АЧТВ до  $(46,1 \pm 6,0)$  с ( $p_{1,2}=0,36$ ), протромбинового времени – до  $22,9 (18-26)$  с, значения фибриногена при этом уменьшились до  $3,5$  г/л. Несмотря на благоприятные изменения, по-прежнему определялись маркеры тромбинемии: значения фибрина уменьшились ( $Z=3,03$ ;  $p < 0,001$ ) до  $13,7$  мг, однако превышали верхнюю границу референтного диапазона в обеих группах ( $p_{1,2}=0,21$ ). Значения спонтанного фибринолиза возросли до  $11,9 [9,9; 12,4] \%$ , собственной ретракции ( $Z=2,64$ ;  $p < 0,01$ ) – до  $32,0 [27,9; 33,0] \%$ , что значительно ниже референтных, тем самым подтверждая высокий риск рецидива тромбоземболических эпизодов.

**Выводы.** У пациентов с острой ТЭЛА, независимо от степени риска – высокого или промежуточного-высокого, по данным коагулограммы определяется прокоагулянтное состояние гемостаза, одинаковое по силе и направленности изменений – угнетение фибринолитической активности, уменьшение плотности сгустка *in vitro*. На 5-е сутки после ТЛТ на фоне базисной антикоагулянтной терапии при достижении целевой «терапевтической» антикоагуляции сохраняется достаточно высокий уровень маркеров тромбинемии, угнетение фибринолиза и ретракции. Формирование одинаковых по силе и направленности коагуляционных изменений, истощение фибринолитических механизмов гемостаза, при положительном клиническом воздействии ТЛТ определяют целесообразность проведения ТЛТ в группе пациентов с промежуточным-высоким риском ранней смерти.

**Ключевые слова:** острая тромбоземболия легочной артерии, стратификация риска, система свертывания крови, системная тромболитическая терапия.

**Coagulation properties of the blood coagulation system in acute pulmonary embolism and their dynamics against the background of systemic thrombolytic therapy for patients with different risk of hospital mortality**

О.А. Koval, О.М. Klygunenko, О.Ю. Muryzina

Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

**The aim** – to evaluate the dynamics of blood coagulation changes in patients with acute pulmonary embolism before and after systemic thrombolytic therapy (TLT), by comparing high and intermediate-high risk groups.

**Materials and methods.** 45 patients, 29 male (62 %) and 17 female (38 %), 55.6±13.6 years old admitted into an intensive care unit with the first episode of acute PE and received systemic thrombolysis, were included into prospective nonrandomized investigation. According to the ESC Guideline on pulmonary embolism (2014) these patients were split into two groups: unstable high-risk pulmonary embolism patients having or hypotension or episodes of syncope (group 1, n=28, 62 %), and patients with intermediate-high mortality risk with stable hemodynamic indexes (group 2, n=17, 38 %) but with massive bilateral embolism ( $U_{1,2}=2.2$ ,  $p=0.33$ ), verified by multispiral computed tomography pulmonary angiography (angio-regimen), hemodynamically overload, with signs of right and ventricular dysfunction and positive troponin tests. The 30-day mortality risk for PESI corresponds to Grade V (IV): 152 ± 19 points in group 1, 138.0±9.7 in group 2 ( $p_{1,2}<0.01$ ).

**Results and discussion.** In both groups, a similar ( $p_{1,2}>0.25$ ) initial procoagulant status was revealed by changes in thrombin formation indexes: prothrombin time (PT) increased to 19.8 [16, 23] sec, and prothrombin index increased to 96.1 % [86, 106], reduction of activated partial thromboplastin time to 23.5 [21, 24] sec. The content of the main coagulation substrate fibrinogen increased up to 4.3 [4.1, 4.5] g/l ( $p_{1,2}=0.25$ ), and markers of thrombinemia increased as follows: soluble fibrin up to 17.0 [16, 18] mg, D-dimer up to 5214 [3605, 5643] ng/ml. The systemic fibrinolytic activity was initially suppressed: the values of spontaneous fibrinolysis were reduced to 9.5 [6.0, 12.2] %, self-retraction – to 31.9 [26.1, 36.1] %. On the 5th day after the TLT on the background of basic therapy, the following dynamics was observed: increase of ( $Z=5.62$ ,  $p<0.00001$ ) activated partial thromboplastin time values – up to 46.1 ± 6.0 s ( $p_{1,2}=0.36$ ) and PT – up to 22.9 (18–26) s, while fibrinogen decreased – down to 3.5 g/l. Despite favorable changes, markers of thrombinemia remained increased: although fibrin values decreased ( $Z=3.03$ ,  $p<0.001$ ) to 13.7 mg, but still exceeded the upper limit of the reference range in both groups ( $p_{1,2}=0.21$ ). The values of spontaneous fibrinolysis increased to 11.9 % [9.9, 12.4], and self-retraction ( $Z=0.64$ ,  $p<0.01$ ) to 32.0 % [27.9, 33.0], remaining significantly lower than the reference level and indicating high risk of relapse of thromboembolic events.

**Conclusions.** For patients with acute pulmonary embolism, regardless of the presence of high or intermediate-high risk, according to the main coagulation indexes, the procoagulant state of hemostasis, inhibition of fibrinolytic activity, decrease in clot density in vitro are identical in strength and direction. On the 5th day after TLT on the basic anticoagulation therapy and despite a certain level of therapeutic anticoagulation, a rather high level of markers of thrombinemia, inhibition of fibrinolysis and retraction persists. The presence of the same coagulation changes in strength and orientation, the depletion of fibrinolytic mechanisms of hemostasis, the positive clinical impact of TLT in the intermediate-high risk group supports indications for TLT in this group of patients.

**Key words:** acute pulmonary embolism, risk stratification, blood coagulation, systemic thrombolysis.