

<https://doi.org/10.35336/VA-1434><https://elibrary.ru/XEXZIH>

ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ С ПОМОЩЬЮ
ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗОМ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ
ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Н.Ю.Хорькова, Т.П.Гизатулина, А.В.Белокурова, А.В.Мамарина

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111.

Представлены клинические наблюдения возможности применения теста тромбодинамики (ТД) в сравнении со стандартными тестами гемостаза у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и выявленным тромбозом ушка левого предсердия на фоне постоянного приема оральных антикоагулянтов. Было показано, что перевод с одного прямого орального антикоагулянта (ПОАК) на другой (с иным механизмом действия), а также с ПОАК на варфарин может изменить состояние свертывающей системы плазмы крови в сторону как гипер-, так и гипokoагуляции. В отличие от стандартных тестов гемостаза тест ТД может применяться для оценки протромботического статуса пациента с ФП и персонализированного подбора эффективной антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; тромбоз ушка левого предсердия; оральные антикоагулянты; тест тромбодинамики

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 09.11.2024 **Исправленная версия получена:** 11.02.2025 **Принята к публикации:** 27.02.2025

Ответственный за переписку: Хорькова Наталья Юрьевна, E-mail: Khorkova@infarkta.net

Н.Ю.Хорькова - ORCID ID 0000-0002-7083-3214, Т.П.Гизатулина - ORCID ID 0000-0003-4472-8821, А.В.Белокурова - ORCID ID 0000-0002-6049-8985, А.В. Мамарина - ORCID ID 0000-0002-8160-7060

Для цитирования: Хорькова НЮ, Гизатулина ТП, Белокурова АВ, Мамарина АВ. Возможности контроля эффективности антикоагулянтной терапии с помощью теста тромбодинамики у пациентов с тромбозом ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий: клинические наблюдения. *Вестник аритмологии*. 2025;32(2): e1-e7. <https://doi.org/10.35336/VA-1434>.

THE POSSIBILITIES OF MONITORING THE EFFECTIVENESS OF ANTICOAGULANT THERAPY
USING A THROMBODYNAMICS TEST IN PATIENTS WITH LEFT ATRIAL APPENDAGE THROMBOSIS
WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION: CLINICAL CASES

N.Yu.Khorkova, T.P.Gizatulina, A.V.Belokurova, A.V.Mamarina

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, Tyumen,
625026, Melnikaite 111.

Clinical observations of the possibility of using the thrombodynamics test (TD) in comparison with standard hemostasis tests in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) and detected thrombosis of the left atrial appendage against the background constant oral anticoagulants are presented. It has been shown that the transfer from one direct oral anticoagulant (DOACs) to another (with a different mechanism of action), as well as from DOACs to warfarin, can change the state of the blood plasma coagulation system towards both hyper- and hypocoagulation. Unlike standard hemostasis tests, TD can be used to assess the prothrombotic status of a patient with AF and personalized selection of effective anticoagulant therapy.

Key words: atrial fibrillation; thrombosis of the left atrial appendage; oral anticoagulants; thrombodynamics test

Conflict of Interest: none.

Funding: none.

Received: 09.11.2024 **Revision received:** 11.02.2025 **Accepted:** 27.02.2025

Corresponding author: Khorkova Natalya, E-mail: Khorkova@infarkta.net

For citation: Khorkova NYu, Gizatulina TP, Belokurova AV, Mamarina AV. The possibilities of monitoring the effectiveness of anticoagulant therapy using a thrombodynamics test in patients with left atrial appendage thrombosis with non-valvular atrial fibrillation: clinical cases. *Journal of Arrhythmology*. 2025; 2025;32(2): e1-e7. <https://doi.org/10.35336/VA-1434>.

Фибрилляция предсердий (ФП) - прогностически неблагоприятное нарушение ритма, сопровождающееся пятикратным увеличением риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [1]. Тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) является основным источником ТЭО при неклапанной ФП [2]. Согласно европейским и национальным рекомендациям, для снижения риска ТЭО пациентам с неклапанной ФП в качестве препаратов первой линии предпочтительнее назначение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в сравнении с антагонистами витамина К [1, 2]. При этом даже на фоне постоянного приема адекватной антикоагулянтной терапии, в том числе варфарина под строгим контролем международного нормализованного отношения (МНО) крови, риск тромбообразования полностью не устраняется: частота обнаружения тромбов в УЛП составляет по разным литературным источникам от 0,5 до 8,3% [3, 4, 5].

Для изучения возможных механизмов тромбообразования представляет интерес оценка состояния гемостаза на фоне приема антикоагулянтной терапии, поскольку гиперкоагуляция является одним из факторов триады Вирхова. Как известно, назначение и подбор дозы варфарина должны сопровождаться строгим контролем уровня МНО крови. Что касается ПОАК, то в рутинной практике коагулологические методы не используются для мониторинга антикоагулянтной терапии, в том числе с целью коррекции дозы препарата [6, 7]. Согласно Европейскому практическому руководству по использованию ПОАК у пациентов с неклапанной ФП назначение стандартных тестов гемостаза и специфичных тестов для более точного определения концентрации ПОАК в плазме крови рекомендовано только при экстренных вмешательствах (инсульте, кровотечении, операциях) [7].

По данным анализа современной литературы, динамика основных лабораторных показателей системы плазменного гемостаза на фоне проведения антикоагулянтной терапии изучена недостаточно. В этой связи перспективным является персонализированный подход к подбору антикоагулянтной терапии, основанный на контроле её эффективности с применением нового глобального метода диагностики коагуляционного звена свертывающей системы крови - теста тромбодинамики (ТД) [8]. Немногочисленные публикации посвящены изучению параметров теста ТД у паци-

ентов с ФП в сложных клинических ситуациях, когда требуется подтверждение эффективности действия конкретного антикоагулянта: например, на фоне выявленного тромбоза УЛП или перенесенной транзиторной ишемической атаки [9, 10].

Суть метода теста ТД

Данный тест позволяет оценить как качественные, так и количественные характеристики коагуляционного состояния плазмы крови и провести анализ пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка *in vitro* [8].

Тест ТД проводится с помощью лабораторной диагностической системы «Регистратор тромбодинамики Т-2». Предварительно подготовленные образцы бестромбоцитарной плазмы крови помещают в 2 канала измерительной кюветы, в которую вводят специальную вставку-активатор. На торцы вставки-активатора нанесено покрытие, содержащее липиды и тканевой фактор. В момент соприкосновения плазмы крови с вставкой-активатором инициируется процесс свер-

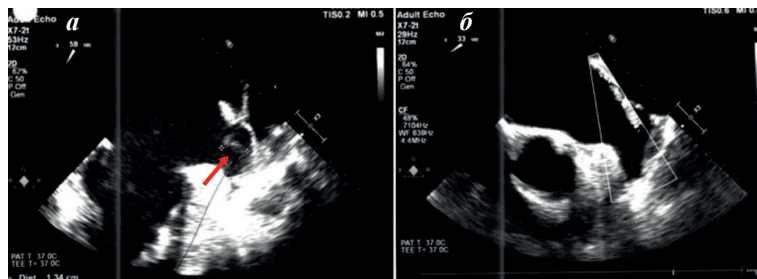


Рис. 1. ЧпЭхоКГ больного Ш.: а - мягкий тромб (указан стрелкой) в устье УЛП на фоне приема апиксабана, б - отсутствие тромбоза УЛП на фоне приема дабигатрана.

Таблица 1.

Показатели тестов гемостаза фоне приема апиксабана и дабигатрана у пациента Ш.

Параметры	Референсные значения	Апиксабан 10 мг/сут	Дабигатран 300 мг/сут (3 дня)	Дабигатран 300 мг/сут (1 месяц)
Стандартные тесты гемостаза				
АЧТВ, сек	26-36	34,8	49,1	-
ПТИ, %	80-120	90,6	85,3	-
МНО	0,95-1,2	1,17	1,33	-
ТВ, сек	15-20	16,2	>250	-
Фибриноген, г/л	2-4	3,76	3,54	-
Тесты тромбодинамики				
Vi, мкм/мин	38-56	48,5	42,9	42,8
Vst, мкм/мин	20-29	27,3	25,1	25
Tlag, мин	0,6-1,5	1,1	1,5	1,5
CS, мкм	800-1200	1039	955	940
D, у.е.	15000-32000	25765	24163	17698
Tsp, мин	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют

Примечание: здесь и далее АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; МНО - международное нормализованное отношение; ПТИ - протромбиновый индекс; ТВ - тромбиновое время; Vi - начальная скорость; Vst - стационарная скорость; Tlag - задержка роста; CS - размер сгустка через 30 минут; D - плотность; Tsp - время появления спонтанных сгустков.

тивания, приводящий к росту фибринового сгустка. Этот процесс регистрируется прибором в режиме последовательной фотосъемки цифровой фотокамерой при помощи метода темного поля (регистрация картины светорассеяния) в течение 30 мин. Полученная в результате этого серия фотоизображений показывает, как размеры, форма и структура фибринового сгустка меняются во времени [11]. На основе анализа зареги-

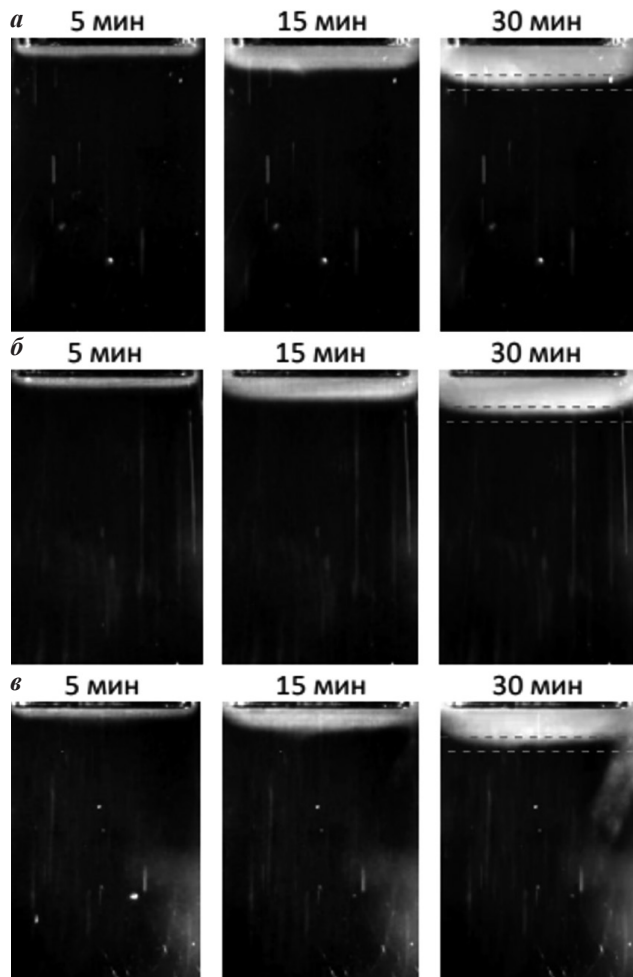


Рис 2. Снимки фибринового сгустка, полученные на 5, 15 и 30 минуте теста ТД, на фоне приема апиксабана и дабигатрана у пациента Ш., где а - рост фибринового сгустка на фоне 1 месяца приема апиксабана, б - через 3 дня приема дабигатрана и в - через 1 месяц приема дабигатрана. На снимках б и в отмечается нормокоагуляция, спонтанные сгустки отсутствуют, что отражает оптимальный антикоагулянтный эффект ПОАК.

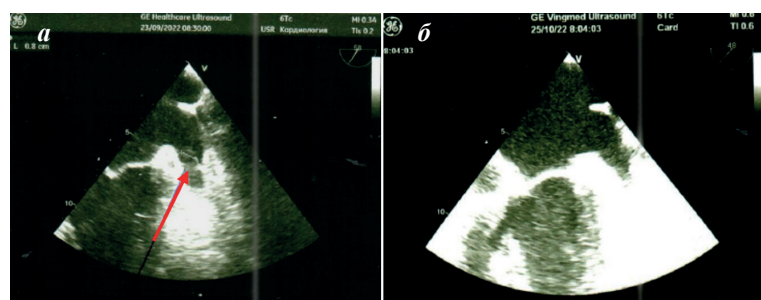


Рис 3. ЧпЭхоКГ пациента Ц.: а - мягкий пристеночный тромб в УЛП (указан стрелкой) на фоне приема дабигатрана; б - отсутствие тромба в УЛП на фоне приема варфарина.

стрированных изображений с растущим в кювете фибриновым сгустком программное обеспечение строит зависимости размера сгустка и площади спонтанных сгустков от времени. Полученные кривые позволяют рассчитать следующие количественные параметры пространственной динамики роста фибринового сгустка: задержку роста сгустка (T_{lag}), скорость роста сгустка (V), начальную скорость роста сгустка (V_i), стационарную скорость роста сгустка (V_{st}) и размер сгустка через 30 мин (CS), плотность сгустка (D - интенсивность светорассеяния). Кроме того, вычисляют время появления спонтанных сгустков (T_{sp} - время до заполнения спонтанными сгустками 5% площади кюветы вдали от фронта основного сгустка).

Для оценки эффективности антикоагулянтной терапии забор крови рекомендуется проводить на остаточной концентрации антикоагулянта в случае, если пациент принимает ПОАК. Если пациент получает варфарин, то тест проводится в утренние часы не ранее, чем на 7-й день терапии варфарином.

Ниже представлены клинические наблюдения, демонстрирующие возможности применения ТД, в сравнении со стандартными тестами гемостаза, для подбора антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной ФП и выявленным тромбозом УЛП.

Клиническое наблюдение №1

Пациент Ш., 42 лет, поступил в клинику в апреле 2024 г. с жалобами на учащенное сердцебиение, одышку при ходьбе в быстром темпе, общую слабость. Из анамнеза заболевания: диагноз артериальной гипертензии установлен 5 лет назад, регулярно гипотензивные препараты не принимал. Ухудшение самочувствия отметил в феврале 2024 г., когда впервые после прибытия на место работы вахтовым способом развился приступ учащенного неритмичного сердцебиения: на ЭКГ - ФП с частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) 110 в 1 мин., пароксизм купирован после приема бисопролола. В дальнейшем приступы ФП рецидивировали с последующим переходом в персистирующую форму предположительно 2 месяца назад (на серии ЭКГ постоянно регистрировалась ФП с ЧЖС от 100 до 116 в мин).

При проведении трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены: гипокинез миокарда нижней стенки левого желудочка (ЛЖ), площадь зоны асинергии 20%, дилатация обоих предсердий, объем левого предсердия (ЛП) 107 мл, снижение фракции выброса ЛЖ до 46%. Перед направлением в стационар для проведения коронароангиографии (КАГ) и решения вопроса о проведении катетерной аблации (КА) пациент в течение 1 месяца принимал следующие препараты: метопролола сукцинат 100 мг/сут, периндоприл 2 мг/сут, апиксабан 5 мг 2 раза в день, розувастатин 20 мг/сут, дапаглифлозин 10 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут. По результатам КАГ данных за стенотическое поражение коронарных артерий не обнаружено. При проведении чреспищеводной эхокардиографии (ЧпЭхоКГ): в полости ЛП и УЛП выявлен эффект выраженного

спонтанного эхоконтрастирования (СПЭК), УЛП при цветном доплеровском картировании контрастировалось частично, отмечено снижение скорости кровотока в УЛП до 30 см/сек, в устье УЛП обнаружен мягкий подвижный неорганизованный пристеночный тромб диаметром 14 мм (рис. 1а). По данным лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, тиреотропный гормон), значимых отклонений от референсных значений не выявлено. Установлен клинический диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии. Контролируемая артериальная гипертензия. Дислипидемия. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Целевое АД $\leq 130/70-79$ мм рт.ст. Осложнения: Фибрилляция предсердий, персистирующая форма. CHA₂DS₂-VASc - 2, HAS-BLED - 0. Вторичная дилатация предсердий. Мягкий пристеночный тромб в устье УЛП. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIa с умеренно сниженной фракцией выброса (46%), II ФК (NYHA).

Для уточнения состояния гемостаза проведены следующие исследования: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ) с выражением результата в виде протромбинового индекса (ПТИ) и МНО, тромбиновое время (ТВ), фибриноген, тест ТД. При анализе показателей стандартных тестов гемостаза и ТД (табл. 1) на фоне приема апиксабана отклонений от референсных значений не было выявлено. При оценке теста ТД обращало внимание отсутствие удлинения параметра задержки роста сгустка (Tlag) на фоне приема апиксабана, в связи с чем проведена коррекция антикоагулянтной терапии: апиксабан был заменен на ПОАК с другим механизмом действия - дабигатран в дозе 300 мг в сутки. На 3-и сутки приема дабигатрана, по данным стандартных тестов гемостаза, отмечено повышение АЧТВ и ТВ. Тест ТД также показал положительную динамику в виде уменьшения скоростей образования сгустка, его плотности, удлинения Tlag. В динамике через 1 месяц на фоне приема дабигатрана основные показатели ТД (Vst, Vi, Tlag, CS) сохранялись на прежнем уровне, при этом отмечалось дальнейшее уменьшение плотности сгустка с 24163 до 17698 у.е. По данным ЧпЭхоКГ, выполненной через 1 месяц: УЛП контрастировалось полностью, в полости ЛП и УЛП сохранялся эффект слабого СПЭК, скоростные показатели увеличились с 30 до 48 см/сек, признаков тромбоза УЛП не выявлено (рис. 1б). На ЭКГ отмечено спонтанное восстановление синусового ритма. При проведении ЭхоКГ в динамике отмечено увеличение фракции выброса ЛЖ с 46% до 63%, зон асинергии не отмечено. Фотоизображения фибринового сгустка при выполнении ТД на фоне приема апиксабана и дабигатрана представлены на рис. 2.

Таким образом, на данном клиническом примере продемонстрированы возможности применения теста ТД для оценки ди-

намики протромботического статуса на фоне смены антикоагулянта, что в дальнейшем подтверждено успешным разрешением тромбоза УЛП.

Клиническое наблюдение №2

Пациент Ц., 64 лет, поступил в клинику в июне 2022 г. с жалобами: на неритмичное сердцебиение, одышку при умеренной физической нагрузке, общую слабость, утомляемость. Из анамнеза заболевания: диагноз артериальной гипертензии установлен 15 лет назад, на фоне гипотензивной терапии достигнут целевой уровень АД. За 5 месяцев до поступления в клинику отметил впервые появление учащенного сердцебиения, «перебоев» в работе сердца, слабость, утомляемость, дискомфорт за грудиной без четкой связи с физической нагрузкой, на ЭКГ зарегистрирована ФП. Рекомендованную терапию (бисопролол 10 мг/сут, апиксабан 10 мг/сут, лозартан 100 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут) пациент самостоятельно отменил из-за склонности к гипотонии и урежения пульса до 50 в мин. Был госпитализирован в стационар с целью проведения коронароангиографии (КАГ) и определения дальнейшей тактики лечения. По результатам КАГ гемодинамически значимого стенотического поражения коронарных артерий не обнаружено. По данным трансторакальной ЭхоКГ выявлено: атеросклероз аорты, дилатация ЛП (объем в В-режиме 70 мл), правого предсердия (объем в В-режиме 62 мл), незначительное снижение систолической функции ЛЖ в покое (фракция выброса ЛЖ 51%). По результатам ЧпЭхоКГ: признаков тромбоза УЛП не обнаружено, но в УЛП и в полости ЛП наблюдался эффект умеренного СПЭК, скоростные показатели в УЛП были снижены до 34 см/сек. С учетом отсутствия постоянного приема антикоагулянтов на догоспитальном этапе и

Таблица 2.

Параметры тестов гемостаза фоне приема дабигатрана и варфарина у пациента Ц.

Параметры	Референсные значения	Дабигатран 300 мг/сут	Варфарин 6,25 мг/сут в течение 2,5 месяцев
Стандартные тесты гемостаза			
АЧТВ, сек	26-36	32,5	-
ПТИ, %	80-120	80,1	-
МНО	0,95-1,2	1,23	2,3
ТВ, сек	15-20	143	-
Д-димер, мкг/мл	0-0,5	0,3	-
Фибриноген, г/л	2-4	3,77	-
Антитромбин III, %	75-140	94,6	-
Тесты тромбодинамики			
Vi, мкм/мин	38-56	42,7	36,3
Vst, мкм/мин	20-29	29,6	18,6
Tlag, мин	0,6-1,5	2,2	1
CS, мкм	800-1200	1041	753
D, у.е.	15000-32000	23855	23412
Tsp, мин	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют

повышенного риска тромбоэмболических осложнений из-за наличия СПЭК, пациент был выписан с рекомендациями постоянного приема дабигатрана 300 мг/сут с последующим повторным обращением для выполнения ЧпЭхоКГ и КА.

При повторной госпитализации в августе 2022 г. пациент продолжал принимать рекомендованные препараты: дабигатран 300 мг/сут, лозартан 50 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, розувастатин 20 мг/сут. По результатам повторной ЧпЭхоКГ на фоне вышеуказанной терапии сохранялся умеренный эффект СПЭК в УЛП и полости ЛП, скоростные показатели кровотока в УЛП снизились до 24 см/сек; в УЛП на трабекулах определялся пристеночный мягкий неправильной формы тромб диаметром 8х14 мм (рис. 3). Установлен клинический диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии. Контролируемая артериальная гипертензия. Дислипидемия. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Целевое АД $\leq 130/70-79$ мм рт. ст. Осложнения: Фибрилляция предсердий, персистирующая форма. CHA₂DS₂-VASc - 2, HAS-BLED - 0. Мягкий пристеночный тромб в устье УЛП. ХСН IIА, II ФК (NYHA).

По результатам стандартных тестов гемостаза у пациента Ц. отмечалось значимое удлинение ТВ до 143 сек, что свидетельствует о подавлении тромбина на фоне приема дабигатрана. По данным теста ТД выявлены признаки гиперкоагуляции в виде увеличения стационарной скорости образования фибринового сгустка до 29,6 сек (табл. 2, рис.4а). Удлинение Plag

свидетельствовало об ингибировании фазы активации сгустка дабигатраном, но при этом скорость формирования фибринового сгустка на фоне приема дабигатрана не снизилась, а даже, напротив, возросла.

С учетом выявленного тромба по данным ЧпЭхоКГ и результатов ТД пациент был переведен на прием варфарина с рекомендацией соблюдения строгого контроля МНО крови с поддержанием значений в пределах 2,5-3,0 Ед. На амбулаторном этапе пациент с частотой 1 раз в неделю контролировал показатели МНО крови, время нахождения в терапевтическом диапазоне МНО составило 70%. На фоне приема варфарина по данным теста ТД отмечались признаки гипокоагуляции в виде снижения начальной и стационарной скорости образования фибринового сгустка, уменьшения плотности сгустка (табл. 2, рис. 4б). По результатам повторной ЧпЭхоКГ через 2 месяца приема варфарина (октябрь 2022 г.) в УЛП признаков тромбоза и эффекта СПЭК не было выявлено (рис. 3б), что позволило направить пациента на КА.

Таким образом, клинический пример №2 демонстрирует расхождение данных стандартных тестов гемостаза (удлинение ТВ) с результатами теста ТД (признаки гиперкоагуляции) на фоне приема дабигатрана. Назначение варфарина у данного пациента под контролем уровня МНО крови и параметров теста ТД сопровождалось признаками гипокоагуляции, что ассоциировалось с последующим растворением тромба в УЛП по данным ЧпЭхоКГ.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гемостаз - сложная каскадная система, состоящая из сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев, а также системы антикоагулянтов и фибринолиза. Из локальных тестов исследования гемостаза в клинической практике наиболее часто применяются АЧТВ, ПТВ (МНО) и ТВ, отражающие соответственно внутренний, внешний пути свертывания крови, полимеризацию фибриногена в фибрин в присутствии фибринолитиков и естественных антикоагулянтов.

В настоящее время ПОАК все чаще используются в реальной клинической практике как для профилактики, так и лечения ТЭО. В отличие от антагонистов витамина К, они имеют быстрое начало действия, применяются в фиксированных дозировках без рутинного мониторинга системы коагуляции вследствие их более предсказуемой фармакокинетики и фармакодинамики. Отсутствие лабораторного контроля является преимуществом ПОАК, однако измерение эффекта антикоагулянтного действия, концентрации препарата могут быть полезными в определенных клинических ситуациях, например, при тромбозах, кровотечениях, оперативных вмешательствах [6]. Выявление тромбоза УЛП на фоне адекватной антикоагулянтной терапии [4] также свидетельствует в пользу необходимости контроля за гемостазом в рутинной практике.

Стандартные тесты гемостаза, такие как АЧТВ, ПТИ, ТВ легко доступны и могут использоваться в качестве тестов первой линии для качественной оценки эффекта ПОАК. Для оценки эффекта дабигатрана

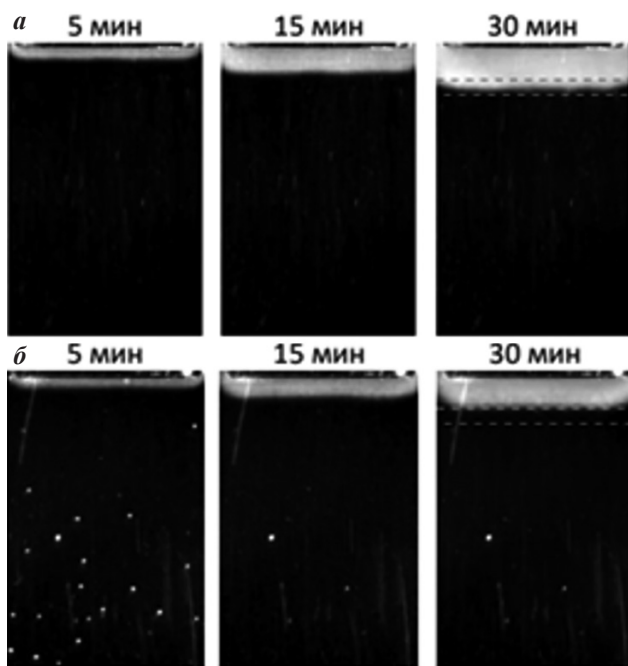


Рис. 4. Снимки фибринового сгустка, полученные на 5, 15 и 30 минуте теста ТД, на фоне приема дабигатрана (а) и варфарина (б) у пациента Ц. На фоне приема дабигатрана отмечается гиперкоагуляция (увеличена Vst фибринового сгустка), спонтанные сгустки отсутствуют. На фоне приема варфарина отмечается гипокоагуляция (умеренно снижены динамические характеристики фибринового сгустка - Vst, Vi, размер сгустка), что отражает адекватно подобранную дозу препарата.

применяется такой показатель как ТВ. Этот параметр гемостаза является достаточно чувствительным к действию дабигатрана, и даже низкие концентрации препарата (от 25 нг/мл) пролонгируют его. Для измерения концентрации дабигатрана используют высокочувствительные тесты с разведенным ТВ и экариновым временем свертывания с применением метода масс-спектрометрии [6], но они недоступны в клинической практике. Ривароксабан пролонгирует ПВ в зависимости от концентрации препарата, но эффект заметно варьирует в зависимости от разных тромбопластинов из-за их различной чувствительности к ривароксабану. Ривароксабан также может увеличивать АЧТВ, но этот анализ менее чувствителен, чем ПВ, и не подходит для применения у пациентов, получающих ривароксабан [6]. Опубликованных исследований о лабораторном контроле действия апиксабана еще меньше, чем ривароксабана.

В целом стандартные тесты гемостаза (ПВ и АЧТВ) демонстрируют меньшую чувствительность к эффекту апиксабана, в связи с чем эти показатели не рекомендуются для оценки его антикоагулянтной активности. В настоящее время для оценки действия ксабанов применяется хромогенный тест анти-Ха-активности с применением соответствующих калибраторов, которые обеспечивают количественное определение каждого из ингибиторов факторов Ха. Однако отсутствие сертифицированных калибраторов для ривароксабана и апиксабана ограничивает возможность использования этого теста в клинической практике. В последние годы появляются исследования, направленные на выявление соотношения между диапазоном концентраций апиксабана, ривароксабана и измеряемого теста анти Ха-активности с помощью калибратора к гепаринам низкой молекулярной массы. При этом диапазон включает и субтерапевтические концентрации ксабанов, что свидетельствует о возможности использования данного теста только в экстренных ситуациях для определения риска кровотечения при инвазивных вмешательствах [12, 13].

Полученные нами результаты показывают возможность оценки антикоагулянтного эффекта с помощью стандартного теста гемостаза ТВ только для дабигатрана. Для апиксабана в клиническом примере №1 локальные тесты не были чувствительными, что соответствует данным литературы [6].

Классические локальные тесты гемостаза характеризуют состояние только отдельных звеньев гемостаза, обладают низкой чувствительностью к гиперкоагуляционным состояниям, в связи с чем важен опыт применения нового глобального метода диагностики нарушений плазменного звена системы гемостаза - теста ТД, предназначенного для выявления групп риска тромбозов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также для контроля эффективности антикоагулянтной терапии. Суть его состоит в видеорегистрации роста фибринового сгустка от имитированной поврежденной сосудистой стенки. При этом изменение параметров теста ТД четко соответствует механизму действия, а также концентрации антикоагулянтов в плазме кро-

ви. Отдельные диагностические параметры теста характеризуют определенные фазы роста фибринового сгустка, что позволяет с помощью одного теста качественно и количественно оценивать разные механизмы воздействия антикоагулянтной терапии на гемостаз конкретного пациента. В единичных клинических исследованиях с применением ТД при различных клинических состояниях данный метод продемонстрировал достаточно большую чувствительность к терапии антикоагулянтами (гепаринами, варфарином) по сравнению с АЧТВ и другими глобальными тестами диагностики коагуляционного звена гемостаза - тестом генерации тромбина и тромбоэластографией [14, 15]. Кроме того, чувствительность ТД была сопоставима с чувствительностью теста на анти-Ха-активность [15]. В настоящее время подобных данных для ПОАК пока не опубликовано.

Как правило, ПОАК в первую очередь увеличивают показатель Tlag (ингибируют фазу активации) и снижают скорость роста сгустка V. З.Е.Гебекова с соавт. (2022) представили в своем исследовании описательные данные параметров теста ТД у пациентов с ФП, не имеющих тромботических и геморрагических событий в анамнезе и принимающих различные ПОАК [8]. При этом показатели ТД были преимущественно в пределах референсных значений, что отражает оптимальный антикоагулянтный эффект всех ПОАК. Полученные данные о нормальной свертываемости крови на фоне остаточной концентрации антикоагулянта согласуются с представлениями о безопасности и эффективности применения ПОАК.

Наши клинические наблюдения показали, что прием ПОАК у отдельных пациентов по данным теста ТД может сопровождаться повышением скорости образования и увеличением плотности фибринового сгустка, что, вероятно, свидетельствует в пользу низкой чувствительности пациентов к отдельным ПОАК. При этом перевод с одного ПОАК на другой (с иным механизмом действия), а также с ПОАК на варфарин может радикально изменить состояние свертывающей системы плазмы крови в сторону как гипер-, так и гипокоагуляции.

В настоящее время множество исследований посвящено изучению предикторов тромбообразования в УЛП у пациентов с неклапанной ФП [4, 5], однако не разработано четких алгоритмов дальнейшего лечения антикоагулянтами пациентов с имеющимся тромбом в УЛП. Согласно национальным рекомендациям, при обнаружении тромба в УЛП у пациентов с ФП перед кардиоверсией необходимо сменить антикоагулянт [2]. Остаются нерешенными вопросы о предпочтениях при выборе орального антикоагулянта, о сроках повторного проведения ЧпЭхоКГ для оценки дальнейшего состояния тромба. В этом контексте нам представляется наиболее важным решение вопроса о контроле эффективности и безопасности назначаемого антикоагулянта.

Представленные клинические примеры дают основание предположить возможность применения теста ТД в качестве дополнительного метода ранней оценки состояния свертывающей системы крови при персон-

фицированном подборе эффективной антикоагулянтной терапии, направленной на лизис тромба УЛП, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление тромбоза УЛП на фоне адекватной антикоагулянтной терапии свидетельствует о необ-

ходимости лабораторного контроля свертывающей системы крови. Представленные клинические случаи продемонстрировали преимущества теста ТД над стандартными тестами гемостаза в оценке протромботического статуса пациента и персонифицированном подборе эффективной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и тромбозом УЛП.

ЛИТЕРАТУРА

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7): 4594. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 4594. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
- Zhan Y, Joza J, Rawahi M, et al. Assessment and management of the Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(3): 252-261. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.008>.
- Кривошеев ЮС, Башта ДИ, Красильникова СЮ и др. Тромбоз ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий - современное состояние проблемы. Вестник аритмологии. 2019;26(4): 13-20. [Krivosheev YS, Bashta DI, Krasilnikova SY, et al. Left atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation - current status of the problem. *Journal of Arrhythmology*. 2019;26(4): 13-20 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-13-20>.
- Хорькова НЮ, Гизатулина ТП, Белокурова АВ, и др. Дополнительные факторы тромбообразования ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2020;27(2): 26-32. [Khorkova NYu, Gizatulina TP, Belokurova AV, et al. Additional factors of thrombosis of the left atrial appendage in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(2): 26-32. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-2-26-32>.
- Ten Cate H, Henskens YM, Lancé MD. Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Management*. 2017;13: 457-467. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S126265>.
- Steffel J, Collins R, Matthias Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23: 1612-1676. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
- Гебекова ЗА, Иванов ИИ, Асамбаева А и др. Тест «Тромбодинамика» в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(5): 544-552. [Gebekova ZA, Ivanov II., Asambayeva A, et al. Thrombodynamics Test in Assessing the Risk of Thrombus Formation in Patients with Atrial Fibrillation Taking Direct Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5): 544-552 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-09-07>.
- Гебекова ЗА, Иванов ИИ, Кудрявцева АА и др. Возможности оценки системы гемостаза при фибрилляции предсердий и тромбозе ушка левого предсердия. Атеротромбоз. 2022;12(2): 103-112. [Gebekova ZA, Ivanov II, Kudryavtseva AA, et al. New prospects for assessing the hemostasis system in atrial fibrillation and left atrial appendage thrombosis. *Atherothrombosis*. 2022;12(2): 103-112. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-103-112>.
- Vuimo T, Belikov E, Litinskaya O, Davtyan K. Efficiency of Thrombodynamics for Analysis of Hemostasis in Case of Transitory Ischemic Attack after Radiofrequency Ablation in a Patient with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Am J Med Case Reports*. 2015;3: 333-337. <https://doi.org/10.12691/ajmcr-3-10-8>.
- Баландина АН, Кольцова ЕМ, Шибекко АМ и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018;17(4): 114-126. [Balandina AN, Koltsova EM, Shibeko AM, et al. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Pediatric hematology/oncology and immunopathology*. 2018;17(4): 114-126 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126>.
- Титаева ЕВ, Добровольский АБ. Хромогенный антиХа-тест: соотношение между единицами активности гепарина и концентрацией апиксабана и ривароксабана. Атеротромбоз. 2020;(2): 96-104. [Titaeva EV, Dobrovolsky AB. Chromogenic anti-Xa test: the ratio between heparin activity units and concentration of apixaban and rivaroxaban. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2): 96-104. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-96-104>.
- Billoir P, Barbay V, Joly LM, et al. Anti-Xa Oral Anticoagulant Plasma Concentration Assay in Real Life: Rivaroxaban and Apixaban Quantification in Emergency with LMWH Calibrator. *Ann Pharmacother*. 2019;53(4): 341-347. <https://doi.org/10.1177/1060028018811657>.
- Gracheva MA, Urnova ES, Sinauridze EI, et al. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma*. 2015;56(12): 3418-25. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1041385>.
- Balandina AN, Serebriyskiy II, Poletaev AV, et al. Thrombodynamics-A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PloS One*. 2018;13(6): e0199900. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199900>.