

УДК 616.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625345>

Диагностика нарушений системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с применением классических и интегральных методов

М.А. Лебедев¹, М.Б. Паценко¹, М.И. Пугачев¹, Ю.В. Овчинников^{1, 2},
Л.И. Мельниченко^{1, 3}, М.А. Палченкова¹

¹ Военно-медицинская академия, Москва, Россия;

² Отраслевой клинико-диагностический центр публичного акционерного общества «Газпром», Москва, Россия;

³ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Состояние системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью остается недостаточно изученной проблемой.

Цель исследования — представить результаты оригинального исследования свертывающей системы больных с хронической сердечной недостаточностью с применением интегральной методики низкочастотной пьезотромбоэластографии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 90 пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне гипертонической болезни и ишемической болезни сердца в возрасте 50–75 лет. Исследуемые были разделены на группы с хронической сердечной недостаточностью I–IIa ($n = 30$) и IIb–III стадии ($n = 60$). Всем больным проводилось исследование системы гемостаза классическими (коагулограмма) и интегральными (низкочастотная пьезотромбоэластография) методами до назначения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Группу сравнения составили здоровые пациенты той же возрастной группы без хронической сердечной недостаточности ($n = 30$).

Результаты. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в общем анализе крови определялось статистически значимое уменьшение количества тромбоцитов (группа 1 — 215; группа 2 — 185) по сравнению с группой контроля — 241. При анализе коагулограммы выявлялось снижение уровней протромбина (группа 1 — 89; группа 2 — 86; группа контроля — 105), антипротромбина-III (группа 1 — 76,5; группа 2 — 73; группа контроля — 91) и повышение международного нормализованного отношения (группа 1 — 1,03; группа 2 — 1,12; группа контроля — 1,01) у пациентов в группах с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При применении метода низкочастотной пьезотромбоэластографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью определялось уменьшение показателей, характеризующих скорость полимеризации сгустка (интенсивность полимеризации сгустка) и плотность сгустка (максимальная амплитуда) при сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

Заключение. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью определяются изменения системы гемостаза, характеризующиеся тенденцией к гипокоагуляции, частота встречаемости и выраженности которых увеличивается при прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: интегральные методы исследования системы гемостаза; коагулограмма; кровотечения; низкочастотная пьезотромбоэластография; система гемостаза; тромбозы; хроническая сердечная недостаточность.

Как цитировать

Лебедев М.А., Паценко М.Б., Пугачев М.И., Овчинников Ю.В., Мельниченко Л.И., Палченкова М.А. Диагностика нарушений системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с применением классических и интегральных методов // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 2. С. 141–150. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625345>

Рукопись получена: 27.12.2023

Рукопись одобрена: 03.05.2024

Опубликована: 28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625345>

Diagnosis of hemostatic system disorders in patients with chronic heart failure using classical and integral methods

Maksim A. Lebedev¹, Mikhail B. Patsenko¹, Maksim I. Pugachev¹, Yuriy V. Ovchinnikov^{1, 2}, Larisa I. Mel'nichenko^{1, 3}, Marina A. Palchenkova¹

¹ Military Medical Academy, Moscow, Russia;

² Industry Clinical Diagnostic Center of the Public Joint Stock Company "Gazprom", Moscow, Russia;

³ N.E. Bauman City Clinical Hospital N. 29, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The state of the hemostatic system in patients with chronic heart failure (CHF) remains an insufficiently studied problem.

PURPOSE OF THE STUDY: to present the results of an original study of the coagulation system of patients with CHF using an integral technique — low-frequency piezothromboelastography (LPTEG).

MATERIAL AND METHODS: The study involved 90 patients with CHF due to hypertension and coronary artery disease aged 50–75 years. The subjects were divided into groups with CHF I–IIa ($n = 30$), CHF stages IIb–III ($n = 60$). All patients underwent a study of the hemostasis system using classical (coagulogram) and integral (NPTEG) methods before prescribing antiplatelet and anticoagulant therapy. The comparison group consisted of healthy patients of the same age group without CHF ($n = 30$).

RESULTS: In patients with CHF, a general blood test revealed a statistically significant decrease in the number of platelets (group 1 — 215; group 2 — 185) compared to the control group — 241. When analyzing the coagulogram, a decrease in the levels of prothrombin (group 1 — 89; group 2 — 86; control group 105), antithrombin-III (group — 76.5; group 2 — 73; control group — 91) and increased INR (group 1 — 1.03; group 2 — 1.12; control group 1.01) in patients in groups with CHF compared to the control group ($p < 0.05$). When using the NPTEG method in patients with CHF, a decrease in indicators characterizing the rate of clot polymerization (intensity of clot polymerization) and clot density (maximum amplitude) was determined when compared with the control group ($p < 0.05$).

CONCLUSION: In patients with CHF, changes in the hemostatic system are determined, characterized by a tendency to hypo-coagulation, the frequency a severity of which increases with the progression of the stage of the disease.

Keywords: bleeding; chronic heart failure; coagulogram; hemostasis system; low-frequency piezothromboelastography; thrombosis; integral methods of studying the hemostasis system.

To cite this article

Lebedev MA, Patsenko MB, Pugachev MI, Ovchinnikov YuV, Mel'nichenko LI, Palchenkova MA. Diagnosis of hemostatic system disorders in patients with chronic heart failure using classical and integral methods. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):141–150. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625345>

Received: 27.12.2023

Accepted: 03.05.2024

Published: 28.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625345>

应用经典方法和积分方法诊断慢性心力衰竭患者的止血障碍

Maksim A. Lebedev¹, Mikhail B. Patsenko¹, Maksim I. Pugachev¹, Yuriy V. Ovchinnikov^{1, 2}, Larisa I. Mel'nichenko^{1, 3}, Marina A. Palchenkova¹

¹ Military Medical Academy, Moscow, Russia;

² Industry Clinical Diagnostic Center of the Public Joint Stock Company "Gazprom", Moscow, Russia;

³ N.E. Bauman City Clinical Hospital N. 29, Moscow, Russia

摘要

论证。慢性心力衰竭患者的止血系统状况仍是一个研究不足的问题。

本研究旨在介绍利用低频压血流弹性成像整体技术对慢性心力衰竭患者凝血系统进行原创性研究的结果。

材料和方法。该研究涉及90名年龄在50-75岁之间的高血压和冠心病背景下的慢性心力衰竭患者。研究对象分为慢性心力衰竭 I-IIa 期 (30人) 和 IIb-III 期 (60人) 两组。所有患者在接受抗凝血和抗凝血治疗前, 均通过经典 (凝血图) 和积分 (低频压吸弹性成像) 方法对止血系统进行了检查。对比组包括同年龄组无慢性心力衰竭的健康患者 (30人)。

结果。在慢性心力衰竭患者中, 与对照组 (241) 相比, 全血检测的血小板计数 (第1组215; 第2组185) 有统计学意义的减少。凝血图分析显示, 与对照组相比, 慢性心力衰竭组患者的凝血酶原水平降低 (第一组为 89; 第二组为 86; 对照组为 105), 抗凝血酶-III 水平降低 (第一组为 76.5; 第二组为 73; 对照组为 91), 国际正常化比率上升 (第一组为 1.03; 第二组为 1.12; 对照组为 1.01) ($p < 0.05$)。与对照组相比, 慢性心力衰竭患者的凝块聚合速率 (凝块聚合强度) 和凝块密度 (最大振幅) 表征指标降低 ($p < 0.05$)。

结论。慢性心力衰竭患者的止血系统会发生变化, 其特点是容易出现凝血功能减退, 随着病情的发展, 发生的频率和严重程度都会增加。

关键词: 止血系统研究的整体方法; 凝血图; 出血; 低频压波弹性成像; 止血系统; 血栓形成; 慢性心力衰竭。

To cite this article

Lebedev MA, Patsenko MB, Pugachev MI, Ovchinnikov YuV, Mel'nichenko LI, Palchenkova MA. 应用经典方法和积分方法诊断慢性心力衰竭患者的止血障碍. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(2):141-150. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar625345>

收到: 27.12.2023

接受: 03.05.2024

发布日期: 28.06.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся недостаточной перфузией органов и тканей [1]. ХСН — является наиболее актуальной социально-экономической проблемой и одной из главных проблем клинической медицины [2, 3].

Функциональное состояние системы гемостаза у пациентов с ХСН — наименее исследованный вопрос. Работ, касающихся этого направления, достаточно мало, и практически все они датированы началом 2000-х гг. В них рассматривались свойства тромбоцитов, эндотелиальные факторы, показатели коагулограммы, уровень риска тромбозов и кровотечений у пациентов с ХСН. В исследованиях, посвященных свойствам тромбоцитов, приводились данные о том, что у таких пациентов повышается агрегация тромбоцитов [5–8]. В работах, где анализировались показатели коагулограммы, обнаружены разнонаправленные изменения. Так, в исследованиях отечественных ученых В.М. Шмелевой и Ю.В. Мальчевского скрининговые показатели коагулограммы у больных не отклонялись от референсных значений [9, 10]. В работе К.А. Медведевой некоторые показатели коагулограммы (ПТИ (протромбинового индекса) и МНО (международного нормализованного отношения)) чаще склонялись в сторону гипокоагуляции, а некоторые (АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), протромбин по Квику) — в сторону гиперкоагуляции [11]. При исследовании эндотелиальных факторов, влияющих на гемостаз у больных с ХСН доказано угнетение синтеза оксида азота (NO). Также у пациентов с проявлениями ХСН отмечалось повышение концентрации фактора Виллебранда, что свидетельствовало о снижении антикоагулянтных свойств эндотелия у таких пациентов [12–14]. По результатам этих исследований можно составить представление о том, что гемостатический потенциал у пациентов с ХСН будет смещен в сторону гиперкоагуляции. Однако исследования риска тромбозов и кровотечений у этой категории больных не вносят определенности в понимание проблемы, так как риск и тромбозов, и кровотечений повышался примерно одинаково и коррелировал с выраженностью заболевания [15–19], а попытки применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) для профилактики венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) у пациентов с ХСН существенно повышали геморрагические риски [20]. В этой связи возникает потребность применения более чувствительных методов для исследования системы гемостаза у больных с проявлениями хронической сердечной недостаточности. Как показали исследования последних лет, для интегрального анализа системы гемостаза может быть применен метод низкочастотной

пъезотромбоэластографии (НПТЭГ), который позволяет проводить совокупную оценку взаимодействия всех звеньев гемостаза [21].

Актуальность исследования также обусловлена необходимостью частого назначения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии в связи с наличием у 60 % больных с ХСН ишемической болезни сердца (ИБС) [4] и у 40 % фибрилляции предсердий (ФП) [22].

Цель исследования — оценить состояние системы гемостаза у пациентов с ХСН классическими (коагулограмма) и интегральными (низкочастотная пьезотромбоэластография) методами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

При проведении исследования был произведен набор двух основных групп пациентов: 1-я группа с ХСН I–IIa (30 пациентов); 2-я группа с ХСН IIb–III стадий (60 пациентов). Контрольную группу составили здоровые лица (30 пациентов без диагноза ХСН).

Средний возраст пациентов с ХСН — 70 лет, в контрольной группе — 68 лет. Среди пациентов с ХСН 26 имели гипертоническую болезнь (ГБ), 16 — ишемическую болезнь сердца (ИБС), сочетание ГБ и ИБС — у 48. Фибрилляция предсердий (ФП) отмечалась у 43 пациентов, из них у 11 на момент исследования регистрировался синусовый ритм.

В исследование включались пациенты, которые по тем или иным причинам до госпитализации не принимали антикоагулянтную и антиагрегантную терапию как минимум десять суток (как правило, вследствие низкой комплаентности) для исключения влияния на систему гемостаза. Не позднее суток от поступления проводилось обследование больных строго до назначения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование были:

- 1) возраст 50–75 лет;
- 2) наличие диагноза ХСН, подтвержденного данными лабораторных и инструментальных исследований;
- 3) наличие ИБС, ГБ или их сочетания (по анамнестическим данным и данным лабораторных исследований).

Критериями исключения из исследования являлись:

- 1) острый коронарный синдром в течение последних двух месяцев перед обследованием;
- 2) перенесенная коронавирусная инфекция (или вакцинация) в течение последних шести месяцев;
- 3) аутоиммунные, онкологические заболевания, острые воспалительные заболевания и хронические воспалительные заболевания в стадии обострения;
- 4) наличие хронических заболеваний печени;
- 5) наличие хронических заболеваний легких и бронхов;

б) наличие наследственных и приобретенных коагулопатий и тромбоцитопатий, хронических гематологических заболеваний.

Условия проведения

Выполненная исследовательская работа проводилась в 2021–2023 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ ВМТ ЦВКГ им. А.А. Вишневого» МО РФ (Московская область пос. Новый) и ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана» ДЗ г. Москвы.

Продолжительность исследования

Исследование длилось 36 месяцев. Пациенты включались в исследование при поступлении в стационар и наблюдались все время нахождения в отделении.

Методы регистрации исходов

Верификация диагноза ХСН и оценка стадии заболевания проводилась на основании жалоб, данных объективного исследования больного, лабораторных данных (уровень NT-proBNP), инструментальных исследований (ЭХО-КГ, ЭКГ) и функциональных нагрузочных тестов (тест с шестиминутной ходьбой).

Оценку системы гемостаза проводили стандартными лабораторными (МНО, АЧТВ, ПТВ, ПТИ, фибриноген, D-димер, антитромбин III) и инструментальными (НПТЭГ) методами. НПТЭГ относится к интегральным тестам системы гемостаза и является методом, способным предоставить полные

данные о процессе фибриногенеза. Для проведения исследования использовалась цельная нестабилизированная кровь, взятая без использования жгута одноразовым трехкомпонентным силиконизированным шприцем (объем 1 мл). Далее полученный образец помещался в одноразовую кювету объемом 0,45 мл (Меднорд, Россия), располагающуюся в термостате аппаратно-программного комплекса МЕДНОРД (пъезотромбоэластограф).

НПТЭГ является стандартизированным тестом, основу которого представляет фиксация изменений, наблюдаемых в исследуемой аликвоте цельной нестабилизированной венозной крови при трансформации из состояния пре-гель (жидкого состояния) в состояние пост-гель (твердо-эластичное состояние). Кинетика процесса гемокоагуляции определяется изменением агрегатного состояния исследуемой аликвоты и отображается интегрированной кривой представленной на рисунке 1, на которой каждая из точек (A_i) характеризует состояние системы в установленный момент времени (t_i).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистический анализ данных проведен с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 10.0. На основе формализованных карт обследования формировались сводные таблицы в программе Microsoft Excel. Полученные вариационные ряды проверялись на нормальность распределения случайных

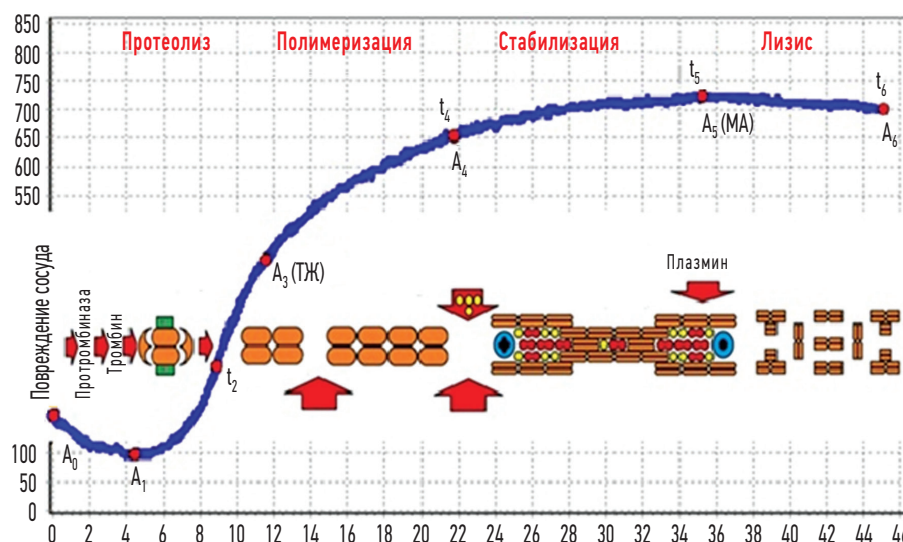


Рис. 1. Схема этапов формирования гемостатического потенциала, аппроксимированная на показатели НПТЭГ цельной крови. A_0 — начальное значение амплитуды в момент времени t_0 , мин.; A_1 — max снижение амплитуды за время t_1 (период реакции), мин.; t_2 — время достижения амплитуды A_2 НПТЭГ, мин.; A_3 — величина амплитуды НПТЭГ в точке желирования, о. е.; A_4 — значение амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения точки желирования, о. е.; A_5 — максимальная амплитуда НПТЭГ, регистрируемая в течение 10 мин, о. е.; t_5 — время достижения максимальной амплитуды НПТЭГ (A_5) (время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка), мин.; A_6 — значение амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения максимальной амплитуды, о. е.

Fig. 1. Dynamics of the wound process in the study groups. A_0 is the initial amplitude value at time t_0 , min.; A_1 — max decrease in amplitude during time t_1 (reaction period), min.; t_2 — time to reach amplitude A_2 NPTEG, min.; A_3 is the amplitude of the NPTEG at the gelation point, r.u.; A_4 is the value of the NPTEG amplitude 10 minutes after reaching the gelation point, r.u.; A_5 — maximum amplitude of NPTEG recorded for 10 min, r.u.; t_5 — time to reach the maximum amplitude of NPTEG (A_5) (time of formation of the fibrin-platelet structure of the clot), min.; A_6 — value of the amplitude of the NPTEG 10 minutes after reaching the maximum amplitude, r.u.

величин путем вычисления асимметрии и эксцесса, а также с помощью теста Шапиро–Уилка. Все данные представлены в виде средних со стандартной ошибкой ($M \pm m$) или медианы с 25 % и 75 % квартилями в зависимости от нормальности распределения случайных величин. При исследовании различий между группами использовался U -критерий Манна–Уитни, при этом различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Члены Комитета по этике ФГБУ «НМИЦ ВМТ ЦВКГ им. А.А. Вишневого» МО РФ 29 декабря 2021 г. одобрили представленные документы и разрешили проведение исследования с участием человека.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение уровня тромбоцитов у пациентов с ХСН и в контрольной группе

У пациентов с ХСН при прогрессировании заболевания отмечалось снижение уровня тромбоцитов. Между исследуемыми группами определялись статистически значимые различия ($p < 0,05$). При сравнении исследуемых групп с контрольной группой также определялись статистически значимые различия ($p < 0,05$), что подтверждает взаимосвязь между повышением функционального класса ХСН и степенью снижения уровня тромбоцитов (рис. 2).

Таблица 1. Показатели коагулограммы (МНО, антитромбин III) у пациентов с ХСН и в контрольной группе

Table 1. Coagulogram parameters (INR, antithrombin III) in patients with CHF and in the control group

Показатель группа	Me	Нижний квартиль	Верхний квартиль	p
Уровень МНО в группе 1	1,03	1,0	1,07	$<0,05^{**}$
Уровень МНО в группе 2	1,12	1,05	1,20	$<0,05^{**}$
Уровень МНО в группе контроля	1,01	0,96	1,02	$<0,05$
Уровень антитромбина-III в группе 1	76,5	73	81	$<0,05^{**}$
Уровень антитромбина-III в группе 2	73	69	76	$<0,05^{**}$
Уровень антитромбина-III в группе контроля	91	88	93	$<0,05$

Примечание. * — при сравнении между 1 и 2 группой; # — при сравнении с группой контроля.

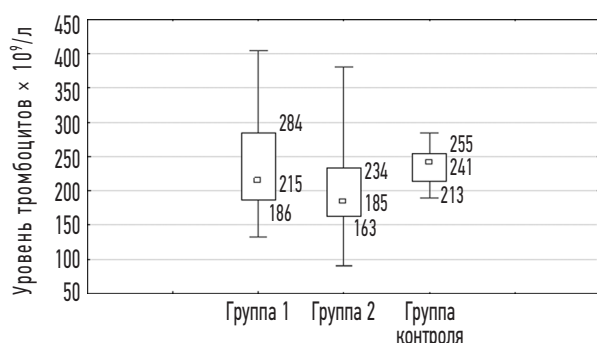


Рис. 2. Количество тромбоцитов у пациентов с ХСН и лиц в контрольной группе

Fig. 2. Platelet count in patients with CHF and individuals in the control group

Показатели коагулограммы у пациентов с ХСН и в контрольной группе

У пациентов с ХСН в обеих исследуемых группах наблюдалась склонность к гипокоагуляции, которая выражалась в уменьшении протромбина и антитромбина III, увеличении МНО, коррелирующих с выраженностью проявлений сердечной недостаточности и имевших статистические различия между собой ($p < 0,05$) и с группой контроля ($p < 0,05$) (рис. 3) (табл. 1).

По таким показателям, как протромбиновое время, АЧТВ, наблюдалось их увеличение в исследуемых группах по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), между исследуемыми группами различий не установлено ($p > 0,05$). По уровню фибриногена и D-Димера разница наблюдалась между 2-й исследуемой группой и группами контроля и 1-й исследуемой группой ($p < 0,05$). При сравнении 1-й исследуемой группы с группой контроля статистически значимых различий не выявлялось ($p > 0,05$) (табл. 2).

Показатели НПТЭГ у пациентов с ХСН и в контрольной группе

У пациентов с ХСН в обеих исследуемых группах по некоторым показателям НПТЭГ наблюдалось отсутствие различий по сравнению с контрольной группой и между собой ($p > 0,05$): время T1 (время от начала исследования до достижения минимальной амплитуды графика НПТЭГ), константа тромбиновой активности (КТА), интенсивность

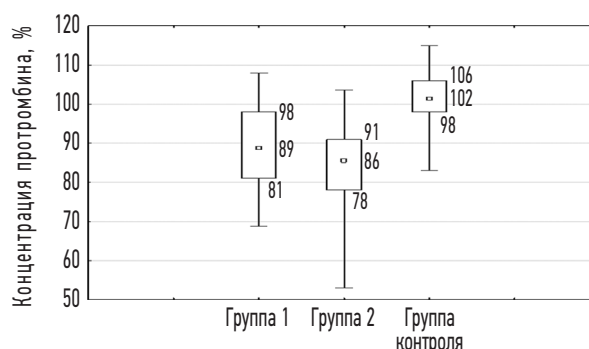


Рис. 3. Концентрация протромбина у пациентов с ХСН и лиц в контрольной группе

Fig. 3. Prothrombin concentration in patients with CHF and individuals in the control group

Таблица 2. Показатели коагулограммы и системы фибринолиза (фибриноген, ПТВ, АЧТВ, D-Димера) у пациентов с ХСН и в контрольной группе

Table 2. Indicators of coagulogram and fibrinolysis system (Fibrinogen, PTT, APTT, D-Dimer) in patients with CHF and in the control group

Показатель группа	Me	Нижний квартиль	Верхний квартиль	p
Уровень фибриногена в группе 1	3,25	2,8	3,6	>0,05* <0,05#
Уровень фибриногена в группе 2	3,4	3,05	3,7	>0,05**
Уровень фибриногена в группе контроля	3,5	3,5	3,8	<0,05 >0,05
Протромбиновое время в группе 1	11,9	10,9	12,3	>0,05* <0,05#
Протромбиновое время в группе 2	12,1	11,25	12,8	>0,05* <0,05#
Протромбиновое время в группе контроля	10,6	10,1	11	<0,05
АЧТВ в группе 1	29,6	26,2	32,3	>0,05* <0,05#
АЧТВ в группе 2	29	27,35	31,15	>0,05* <0,05#
АЧТВ в группе контроля	27	26,4	27,8	<0,05
Уровень D-димера в группе 1	139	112	210	<0,05* >0,05#
Уровень D-димера в группе 2	284	222	432	<0,05**
Уровень D-димера в группе контроля	135	110	183	>0,05 <0,05

Примечание. * — при сравнении между 1 и 2 группой; # — при сравнении с группой контроля.

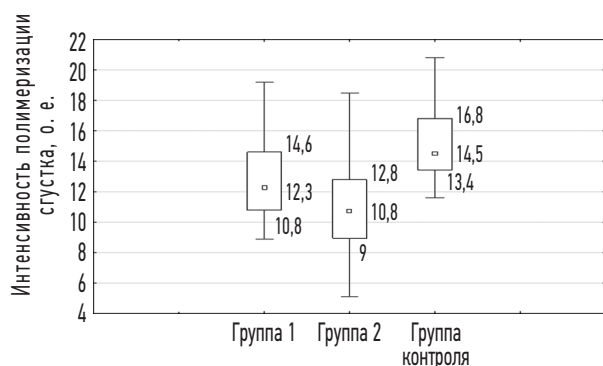


Рис. 4. Показатель НПТЭГ — интенсивность полимеризации сгустка (ИПС)

Fig. 4. The indicator of low-frequency piezothromboelastography is the intensity of clot polymerization (IPS)

контактной фазы коагуляции (ИКК) (характеризуют активность фаз распространения и амплификации (усиления) фибриногенеза); время T3 — время перехода из жидкого состояния (золя) в упруго-твердое (гель); время T5 — показатель оценивающий время образование сгустка максимальной плотности; интенсивность ретракции лизиса сгустка (ИРЛС) — показатель оценивающий лизис сгустка (табл. 3).

Однако по наиболее важным показателям НПТЭГ для оценки системы гемостаза, таким как интенсивность

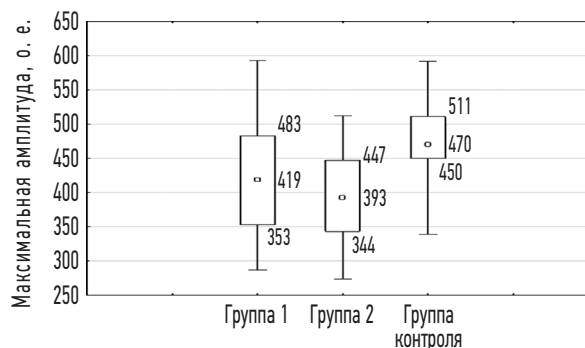


Рис. 5. Показатель НПТЭГ — максимальная амплитуда (МА)

Fig. 5. The indicator of low-frequency piezothromboelastography is maximum amplitude (MA)

полимеризации сгустка (ИПС), который оценивает полимеризационный этап III фазы гемокоагуляции и скорость образования поперечносшитого фибрина, а также по показателю максимальной амплитуды (МА), который характеризует максимальную плотность сгустка, обусловленную активностью тромбоцитов и качественной характеристикой поперечно-сшитого фибрина, в группах пациентов с ХСН определялись статистически значимые различия ($p < 0,05$) между исследуемыми группами (группа 1 и 2) и с группой контроля (рис. 4, 5). При этом более

Таблица 3. Показатели НПТЭГ**Table 3.** Indicators of low-frequency piezothromboelastography

Показатель группа	Me	Q1	Q3	p
Время T1 в группе 1	0,85	0,1	1,2	>0,05**
Время T1 в группе 2	0,9	0,3	1,55	>0,05**
Время T1 в группе контроля	0,75	0,1	1,3	>0,05
Интенсивность контактной фазы коагуляции (ИКК) группе 1	8,2	0,0	13,8	>0,05**
ИКК группе 2	8,4	2,9	19,45	>0,05**
ИКК в группе контроля	4	0,0	20,0	>0,05
Константа тромбиновой активности (КТА) в группе 1	43,6	33,3	66,7	>0,05* <0,05#
КТА в группе 2	42,65	21,5	55,6	>0,05**
КТА в группе контроля	32,8	27	40,0	<0,05 >0,05
Время T3 в группе 1	7,3	3,5	8,4	>0,05**
Время T3 в группе 2	7,65	5,2	10,8	>0,05**
Время T3 в группе контроля	6,95	5,7	8,8	>0,05
Время T5 в группе 1	31,0	26,7	38,0	>0,05**
Время T5 в группе 2	30,6	26,1	35,25	>0,05**
Время T5 в группе контроля	28,25	25,8	36,8	>0,05
Интенсивность ретракции лизиса сгустка (ИРЛС) в группе 1	0,67	0,28	0,88	>0,05**
ИРЛС в группе 2	0,69	0,29	1,5	>0,05**
ИРЛС в группе контроля	0,65	0,44	1,37	>0,05

Примечание. * — при сравнении между 1 и 2 группой; # — при сравнении с группой контроля.

Таблица 4. Сравнение показателей коагулограммы и НПТЭГ**Table 4.** Comparison of coagulogram and NPTEG parameters

Показатель (референсные значения)	Группы		
	Группа 1 (медиана)	Группа 2 (медиана)	Группа контроля (медиана)
Показатели коагулограммы			
МНО (0,8–1,2)	1,03	1,12	1,01
Протромбин (70–120 %)	89	86	101
Протромбиновое время (10–15 с)	11,9	12,1	10,6
АЧТВ (25,4–36,9 с)	29,6	29	27
Фибриноген (2,0–4,0 г/л)	3,25	3,4	3,5
Антитромбин-III (66–124 %)	76,5	73	91
D-димер (<243 нг/мл)	139	284	135
Показатели НПТЭГ			
ИПС (15,4–22,5 о. е.)	12,25	10,75	14,5
МА (450–650 о. е.)	419	393	470
ИТС (14–18,1 о. е.)	12,8	12,7	16

значимые различия определялись при сравнении второй исследуемой группы с группой контроля ($p < 0,01$).

При сравнении показателей коагулограммы с показателями НПТЭГ (табл. 4) обращает на себя внимание, что

показатели коагулограммы, несмотря на статистически значимые различия между группами, не выходят за пределы референсных значений, в связи чем мало обращают на себя внимание клиницистов.

В свою очередь, показатели НПТЭГ имеют статистически значимые различия между группами и выходят за пределы референсных значений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, при этом отклонения от референсных значений более выражены у пациентов со IIб–III стадией заболевания. Следовательно, метод НПТЭГ может рассматриваться как более чувствительный для диагностики нарушений системы гемостаза у пациентов с ХСН.

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что у пациентов с ХСН наблюдаются изменения системы гемостаза, которые характеризуются склонностью к гипокоагуляции, прямо коррелирующей со стадийностью ХСН и затрагивающей тромбоцитарное и плазменное звенья свертывающей системы. Наблюдается снижение уровня тромбоцитов при прогрессировании ХСН, причинами которого, вероятно, могут являться увеличение селезенки и, как следствие, возникновение гиперспленизма в связи с застоем в большом круге кровообращения [23]. Кроме того, возможной причиной снижения уровня тромбоцитов, по данным некоторых исследований, может быть уменьшение выработки тромбоцитина вследствие поражения печени и почек у пациентов с ХСН [24].

При исследовании стандартных показателей коагулограммы также отмечалась склонность к гипокоагуляции у пациентов с ХСН, по всей видимости, вследствие застойных явлений в большом круге кровообращения, которые приводят к нарушению микроциркуляции печени, влекут за собой процессы фиброобразования печени [25–27] и нарушения синтеза плазменных факторов коагуляции.

При этом выявленные изменения системы гемостаза у пациентов с ХСН подтверждаются интегральным методом исследования — низкочастотной пьезотромбоэластографией, позволяющей оценивать гемостатический потенциал пациента с учетом взаимодействия всех звеньев свертывающей системы. Показатели, оценивающие плотность сгустка, скорость образования сгустка

и качественные характеристики поперечно-сшитого фибрина, статистически значимо изменяются в сторону снижения гемостатического потенциала у пациентов при переходе к более тяжелым стадиям хронической сердечной недостаточности.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХСН отмечаются изменения системы гемостаза, которые характеризуются сдвигами в сторону гипокоагуляции.

2. Изменения свертывающей системы коррелируют с тяжестью заболевания и наиболее выражены у пациентов с ХСН IIб–III стадии.

3. Низкочастотная пьезотромбоэластография подтверждает нарушения системы гемостаза, выявленные стандартными лабораторными методами (уровень тромбоцитов, показатели коагулограммы), и может быть рассмотрена как более чувствительный метод для использования в клинической практике у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ «3ЦВКГ им. А. А. Вишневского» МО РФ 29 декабря 2021 года).

Вклад авторов. М.А. Лебедев — первичный сбор материала, анализ научных данных, написание текста; М.Б. Пащенко — автор идеи и задач исследования; М.И. Пугачев — методический контроль за обработкой научных данных, написание текста; Ю.В. Овчинников — концепция и дизайн исследования; Л.И. Мельниченко — работа по сбору, систематизации и анализу научных данных; М.В. Палченкова — сбор и обработка материалов, обзор литературы, перевод иностранных статей. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. С. 311–374. EDN: LJGGQV doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction // Nat. Rev. Cardiol. 2017. Vol. 14, N 11. P. 591–602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65
3. Tsao C.W., Aday A.W., Almarazgoq Z.I., et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2022. Update: A Report From the American

Heart Association // Circulation. 2022. Vol. 145, N 8. P. 153–639. doi: 10.1161/CIR.000000000001052

4. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН // Кардиология. 2021. Т. 61, № 4. С. 4–14. EDN: WSNFS doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628

5. Mongirdienė A., Laukaitienė J., Skipskis V., et al. Platelet Activity and Its Correlation with Inflammation and Cell Count Rea-

- dings in Chronic Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction // *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol. 57, N 2. P. 164–176. doi: 10.3390/medicina57020176
6. Altieri P., Brunelli C., Garibaldi S., et al. Metalloproteinases 2 and 9 are increased in plasma of patients with heart failure // *Eur. J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 33, N 8. P. 648–656. doi: 10.1046/j.1365-2362.2003.01187.x
7. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hayes K.M., Tantry U. Platelet activation in myocardial ischemic syndromes // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2004. Vol. 2, N 4. P. 535–545. doi: 10.1586/14779072.2.4.535
8. Ueland T., Aukrust P., Yndestad A., et al. Soluble CD40 ligand in acute and chronic heart failure // *Eur. J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 26, N 11. P. 1101–1107. doi: 10.1093/eurheartj/ehi132
9. Шмелева В.М., Семенова О.Н., Папаян Л.П., Ягашкина С.И. Активация системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина*. 2009. № 1. С. 37–43. EDN: KVNIBQ
10. Мальчевский Ю.Е. Реологические свойства крови больных хронической сердечной недостаточностью при применении плазмафереза // *Сердечная недостаточность*. 2014. Т. 15, № 4 (85). С. 238–242. EDN: KQOTXR
11. Медведева К.А. Показатели гематологии и гемостаза при декомпенсации хронической сердечной недостаточности // *Scientist (Russia)*. 2023. № 2 (24). С. 17–25. EDN: YQNUWM
12. Vila V., Martínez-Sales V., Almenar L., et al. Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients // *Int. J. Cardiol.* 2008. Vol. 130, N 2. P. 276–277. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.07.010
13. Cugno M., Mari D., Meroni P.L., et al. Haemostatic and inflammatory biomarkers in advanced chronic heart failure: role of oral anti-coagulants and successful heart transplantation // *Br. J. Haematol.* 2004. Vol. 126, N 1. P. 85–92. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04977.x
14. Song J., Liu Y., Huang G. Predictive value of von Willebrand factor for venous thrombosis in patients with chronic heart failure complicated with atrial fibrillation after anticoagulant therapy // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2023. Vol. 23, N 1. P. 349. doi: 10.1186/s12872-023-03167-1
15. Tang L., Wu Y.Y., Lip G.Y., et al. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Haematol.* 2016. Vol. 3, N 1. P. 30–44. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00228-8
16. Shantsila E., Lip G.Y. Thrombotic complications in heart failure: an underappreciated challenge // *Circulation*. 2014. Vol. 130, N 5. P. 387–389. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011353
17. Вереина Н.К., Агасян Д.Г., Чулков В.С. Риск венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25, № 1. С. 9–13. EDN: MIQSET doi: 10.15829/1560-4071-2020-1-3678
18. Siniarski A., Aleksandra G., Josip A. B., et al. Blood Coagulation Disorders in Heart Failure: From Basic Science to Clinical Perspectives // *J. Card. Fail.* 2023. Vol. 29, N 4. P. 517–526. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.12.012
19. Karaban K., Słupik D., Reda A., et al. Coagulation Disorders and Thrombotic Complications in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // *Curr. Probl. Cardiol.* 2024. Vol. 49, Issue 1, Part C, 2024. Art. 102127. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102127
20. Виноградова Н.Г., Жиркова М.М., Поляков Д.С., и др. Антикоагулянтная терапия и прогноз у пациентов с ХСН и ФП в условиях реальной клинической практики // *Кардиология*. 2017. Т. 57, № S4. С. 4–10. EDN: YKUOVW doi: 10.18087/cardio.2430
21. Тютрин И.И., Удут В.В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2016. 170 с.
22. Гаглоева Д.А., Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю. и др. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению // *Кардиологический вестник*. 2021. Т. 16, № 2. С. 5–14. EDN: SEAZWQ doi: 10.17116/Cardiobulletin2021160215
23. Войцеховский В.В., Гоборов Н.Д. Спленомегалия в клинической практике // *Амурский медицинский журнал*. 2019. Т. 26, № 2. С. 61–77. EDN: XAKEUS doi: 10.22448/AMJ.2019.2.61-77
24. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011. С. 196–206.
25. Fortea J.I., Puente Á., Cuadrado A. et al. Congestive Hepatopathy // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, N 24. Art. 9420. doi: 10.3390/ijms21249420
26. Lemmer A., VanWagner L.B., Ganger D. Assessment of Advanced Liver Fibrosis and the Risk for Hepatic Decompensation in Patients With Congestive Hepatopathy // *Hepatology*. 2018. Vol. 68, N 4. P. 1633–1641. doi: 10.1002/hep.30048
27. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Соловьева А.Е. Сердечно-печеночный синдром при сердечной недостаточности: распространенность, патогенез, прогностическое значение // *Кардиология*. 2016. Т. 56, № 12. С. 63–71. EDN: XIMOCZ doi: 10.18565/cardio.2016.12.63-71

REFERENCES

1. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. Chronic heart failure. Clinical recommendations 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–374. (In Russ.) EDN: LJGGQV doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(11):591–602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65
3. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):153–639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052
4. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14. (In Russ.) EDN: WSNFNS doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
5. Mongirdienė A, Laukaitienė J, Skipskis V, et al. Platelet Activity and Its Correlation with Inflammation and Cell Count Readings in Chronic Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):164–176. doi: 10.3390/medicina57020176
6. Altieri P., Brunelli C., Garibaldi S., et al. Metalloproteinases 2 and 9 are increased in plasma of patients with heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2003;33(8):648–656. doi: 10.1046/j.1365-2362.2003.01187.x

7. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hayes K.M., Tantry U. Platelet activation in myocardial ischemic syndromes. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2004;2(4):535–545. doi: 10.1586/14779072.2.4.535
8. Ueland T, Aukrust P, Yndestad A, et al. Soluble CD40 ligand in acute and chronic heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2005;26(11):1101–1107. doi: 10.1093/eurheartj/ehi132
9. Shmeleva VM, Semenova ON, Papayan LP, Yagashkina SI. Activation of the hemostatic system in patients with chronic heart failure. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine.* 2009;(1):37–43. (In Russ.) EDN: KVNIBQ
10. Mal'chevskiy YuE. Rheological properties of blood in patients with chronic heart failure in applying of plasmapheresis. *Heart failure.* 2014;15(4(85)):238–242. (In Russ.) EDN: KQOTXR
11. Medvedeva KA. Indicators of hematology and hemostasis in decompensated heart failure. *Scientist.* 2023;(2(24)):17–25. (In Russ.) EDN: YQNUWM
12. Vila V, Martínez-Sales V, Almenar L, et al. Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2008;130(2):276–277. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.07.010
13. Cugno M, Mari D, Meroni PL, et al. Haemostatic and inflammatory biomarkers in advanced chronic heart failure: role of oral anticoagulants and successful heart transplantation. *Br J Haematol.* 2004;126(1):85–92. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04977.x
14. Song J, Liu Y, Huang G. Predictive value of von Willebrand factor for venous thrombosis in patients with chronic heart failure complicated with atrial fibrillation after anticoagulant therapy. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):349. doi: 10.1186/s12872-023-03167-1
15. Tang L, Wu YY, Lip GY, et al. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016;3(1):30–44. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00228-8
16. Shantsila E, Lip GY. Thrombotic complications in heart failure: an underappreciated challenge. *Circulation.* 2014;130(5):387–389. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011353
17. Vereina NK, Agasyan DG, Chulkov VS. The risk of venous thromboembolism in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(1):9–13 (In Russ.) EDN: MIQSET doi: 10.15829/1560-4071-2020-1-3678
18. Siniarski A, Gąsecka A, Borovac JA, et al. Blood Coagulation Disorders in Heart Failure: From Basic Science to Clinical Perspectives. *J Card Fail.* 2023;29(4):517–526. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.12.012
19. Karaban K, Stupik D, Reda A, et al. Coagulation Disorders and Thrombotic Complications in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(1 Pt C):102127. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102127
20. Vinogradova NG, Zhirkova MM, Polyakov DS, et al. Anticoagulant therapy and prognosis in patients with CHF and AF in the setting of real-life clinical practice. *Kardiologija.* 2017;57(S4):4–10. (In Russ.) EDN: YKUOVW doi: 10.18087/cardio.2430
21. Tyutrin II, Udut VV. *Low-frequency piezothromboelastography of whole blood: algorithms for diagnosis and correction of hemostasiological disorders.* Tomsk: Publishing House of Tomsk State University; 2016. 170 p. (In Russ.)
22. Gagloeva DA, Mironov NYu, Layovich LYu, et al. Atrial fibrillation and chronic heart failure: interrelationship and approaches to treatment. *Kardiologicheskiy vestnik.* 2021;16(2):5–14. (In Russ.) EDN: SEAZWQ doi: 10.17116/Cardiobulletin2021160215
23. Voitsekhovskiy VV, Goborov ND. Splenomegaly in clinical practice. *Amur Medical Journal.* 2019;26(2):61–77. EDN: XAKEUS doi: 10.22448/AMJ.2019.2.61-77
24. Mazurov AV. *Physiology and pathology of platelets.* Moscow: Litterra Publishing House; 2011:196–206. (In Russ.)
25. Fortea JI, Puente Á, Cuadrado A, et al. Congestive Hepatopathy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9420. doi: 10.3390/ijms21249420
26. Lemmer A, VanWagner LB, Ganger D. Assessment of Advanced Liver Fibrosis and the Risk for Hepatic Decompensation in Patients With Congestive Hepatopathy. *Hepatology.* 2018;68(4):1633–1641. doi: 10.1002/hep.30048
27. Kobalava ZhD, Villeval'de SV, Solov'yova AE. Cardiohepatic syndrome in heart failure: prevalence, pathogenesis, prognostic significance. *Kardiologija.* 2016;56(12):63–71. (In Russ.) EDN: XIMOCZ doi: 10.18565/cardio.2016.12.63-71

ОБ АВТОРАХ

***Максим Александрович Лебедев**, адрес: 111020, Россия, г. Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7; ORCID: 0000-0002-9536-6683; eLibrary SPIN: 4775-9499; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Михаил Борисович Паценко, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-8391-1691; eLibrary SPIN: 5681-3603; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Максим Игоревич Пугачев, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-5523-8233; eLibrary SPIN: 1549-6552; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Юрий Викторович Овчинников, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1843-087X; eLibrary SPIN: 6965-6407; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Лариса Игоревна Мельниченко, врач-кардиолог; ORCID: 0009-0004-8275-9009; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Марина Владимировна Палченкова, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-6885-9610; eLibrary SPIN: 7567-9650; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

AUTHORS' INFO

***Maxim A. Lebedev**, address: 7, Malaya Cherkizovskaya str., Moscow, Russia, 111020; ORCID: 0000-0002-9536-6683; eLibrary SPIN: 4775-9499; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Mikhail B. Patsenko, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0001-8391-1691; eLibrary SPIN: 5681-3603; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Maxim I. Pugachev, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0001-5523-8233; eLibrary SPIN: 1549-6552; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Yury V. Ovchinnikov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0003-1843-087X; eLibrary SPIN: 6965-6407; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Larisa I. Mel'nichenko, MD, Cardiologist; ORCID: 0009-0004-8275-9009; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Marina V. Palchenkova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0001-6885-9610; eLibrary SPIN: 7567-9650; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author