

УДК 616.151.5-072.7+616-005.1:612.115.32

**Л.Я. Дубей^{1,2}, Н.В. Дубей¹, О.І. Дорош^{1,2}, О.І. Козлова^{1,2}, Г.О. Литвин¹, Б.Р. Коцай¹,
А.Є. Лісний¹, Н.В. Камуть¹, А.С. Кузик¹**

Фібриноліз і кровотеча невідомої причини

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна²КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 1(145): 75-84; doi 10.15574/SP.2025.1(145).7584

For citation: Dubey LYa, Dubey NV, Dorosh OI, Kozlova OI, Lytvyn GO, Kotsai BR et al. (2025). Fibrinolysis and bleeding of unknown cause. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(145): 75-84. doi: 10.15574/SP.2025.1(145).7584.

Пацієнти з кровотечею невідомої причини (КНП) мають різноманітні її симптоми та ступені (від легкого до помірного), але без порушення кровообігу. У клінічній практиці гіперфібриноліз рідко оцінюють як основну причину кровотечі, а загальновідомих аналізів аномального фібринолізу не існує.

Мета – проаналізувати виникнення аномального фібринолізу та визначити роль специфічних біомаркерів і коагуляційних тестів у його діагностуванні, що дасть змогу поліпшити лікування кровотеч у пацієнтів зі складними порушеннями згортання крові.

Описано декілька випадків із виразними фібринолітичними розладами, зокрема, з дефіцитом α_2 -антиплазміну, дефіцитом інгібітора активатора плазміногену 1 або квебекським розладом тромбоцитів. Узагальнено дані про встановлені фібринолітичні розлади та обговорено роль фібринолізу в когортах пацієнтів із попередніми кровотечами. Описано доступні глобальні тести з потенціалом для вимірювання фібринолізу, як аналіз каламутності фібринового згустка та ротаційну тромбоеластометрію, а також розглянуто їхню актуальність в обстеженні пацієнтів із КНП. Установлено, що через відсутність адекватних глобальних тестів гіперфібриноліз може бути недостатньо діагностованою причиною порушення згортання крові. Діагностування гіперфібринолітичних розладів згортання крові дає змогу поліпшити результати лікування пацієнтів доступними антифібринолітичними засобами.

Висновки. Виявлення гіперфібринолізу є важливим для оцінювання пацієнтів із коагулопатією, оскільки він може призводити до серйозних кровотеч. Застосування антифібринолітиків є ефективним методом лікування. Однак складні методи діагностування, відсутність доступних скринінгових тестів і недостатня інформація про вроджені дефекти фібринолітичних факторів можуть призводити до недооцінювання цієї проблеми. Майбутні дослідження та новітні методи аналізу можуть сприяти удосконаленню діагностування і лікування пацієнтів із порушеннями згортання крові.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: кровотечі, порушення згортання крові, фібриноліз, активатори плазміногену, інактиватори плазміногену.

Fibrinolysis and bleeding of unknown cause

L.Ya. Dubey^{1,2}, N.V. Dubey¹, O.I. Dorosh^{1,2}, O.I. Kozlova^{1,2}, G.O. Lytvyn¹, B.R. Kotsai¹, A.Y. Lisny¹, N.V. Kamut¹, A.S. Kuzyk¹

¹Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine²NCP ENT «Clinical Center of Pediatric Medicine», Lviv, Ukraine

Patients with Bleeding of Unknown Cause (BUC) have a variety of bleeding symptoms ranging from mild to moderate, but no circulatory disturbances. In clinical practice, hyperfibrinolysis is not sufficiently evaluated as the main cause of bleeding, and there are no commonly known tests for abnormal fibrinolysis.

Aim – to analyse the occurrence of abnormal fibrinolysis and determine the role of specific biomarkers and coagulation tests in its diagnosis, which will improve the understanding and treatment of bleeding in patients with complex coagulation disorders.

Several patients have been reported with distinct fibrinolytic disorders, including α_2 -antiplasmin deficiency, plasminogen activator inhibitor 1 deficiency, or Quebec platelet disorder. The review aims to summarize data on these established fibrinolytic disorders and discuss the assessment of fibrinolysis in previous cohorts. In addition, we review available global tests with the potential to measure fibrinolysis, such as fibrin clot turbidity assay and rotational thromboelastometry, and their relevance to screening patients with BUC. We concluded that due to the lack of adequate global tests, hyperfibrinolysis may be an underdiagnosed cause of blood coagulation disorders. Diagnosis of hyperfibrinolytic coagulation disorders would improve patient management because effective treatment with antifibrinolytic agents is available.

Conclusions. Detection of hyperfibrinolysis is important in the evaluation of patients with coagulopathy, as it can lead to serious bleeding. The use of antifibrinolytics is an effective treatment. However, complex diagnostic methods, lack of available screening tests and insufficient information about inborn defects in fibrinolytic factors can lead to underestimation of this problem. Future research and newer methods of analysis may improve the diagnosis and treatment of patients with coagulation disorders.

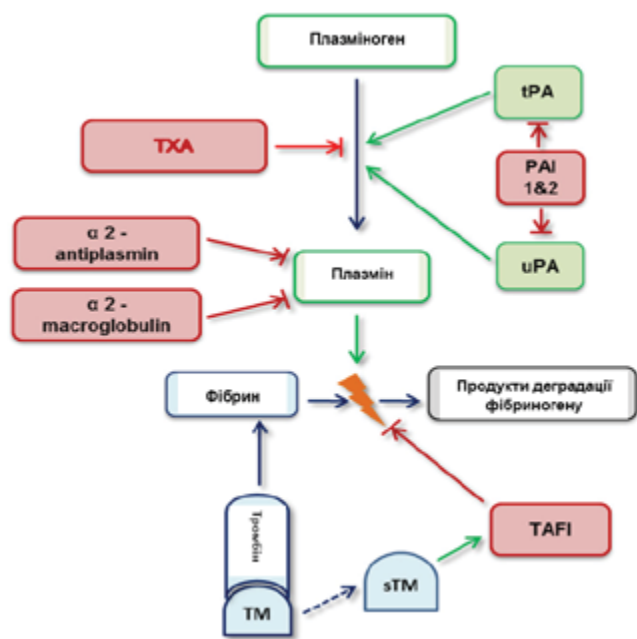
No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: bleeding, blood coagulation disorder, fibrinolysis, plasminogen activators, plasminogen inactivators.

Вступ

Прояви кровотечі при незначних розладах згортання крові зазвичай помірні, але вони можуть бути небезпечними для життя за певних обставин, наприклад, у випадках гемостатичних проблем унаслідок хірургічного втручання або пологів [7]. Великі спонтанні кровотечі виникають рідко. Переважають

легкі симптоми кровотечі, зокрема, незначні синці і шкірно-слизові кровотечі. У значної частки пацієнтів із кровотечею невідомої причини (КНП) діагноз не може бути встановлений, незважаючи на ретельні лабораторні дослідження [2,13]. Цих пацієнтів класифікують як таких, що мають КНП із широким спектром симптомів (від легких синців, носової кровотечі або менорагії до серйозних ускладнень, наприклад, кровотечі піс-



Примітки: PAI – інгібітор активатора плазміногену; sTM – розчинний тромбомодулін; TAFI – тромбінактивований інгібітор фібринолізу; tPA – активатор плазміногену тканинного типу; TXA – транексамова кислота; uPA – активатор плазміногену урокіназного типу.

Рис. Схематичний огляд активаторів та інгібіторів фібринолізу [29]

ля операції чи пологів) [25,30]. Пацієнти з КНП не відрізняються від пацієнтів із фенотипом кровотечі легкого і помірного ступенів та встановленим діагнозом, таким як дефекти функції тромбоцитів, дефіцит фактора згортання крові або низький рівень фактора фон Віллебранда (VWF) [14,27]. Однак неможливість визначити етіологію порушення згортання крові перешкоджає застосуванню цільових методів лікування та спричиняє значне психологічне навантаження на пацієнтів і лікарів.

Мета дослідження – проаналізувати виникнення аномального фібринолізу та визначити роль специфічних біомаркерів і коагуляційних тестів у його діагностуванні, що дасть змогу поліпшити лікування кровотеч у пацієнтів зі складними порушеннями згортання крові.

Гіперфібриноліз розглядають як можливий механізм, що спричиняє КНП, оскільки гіперфібриноліз не виявляють під час загального коагуляційного тестування, а параметри фібринолізу зазвичай не входять до базового лабораторного дослідження пацієнтів із КНП. За останніми рекомендаціями, на другому етапі обстеження оцінюють наявність розладів фібринолітичної системи [1], однак точних вказівок щодо лабораторного оцінювання гіперфібринолізу не існує [5].

У цьому дослідженні узагальнено сучасні знання про встановлені гіперфібринолітичні розлади кровотечі та гіперфібриноліз як можливу причину схильності до кровотеч у пацієнтів із КНП. Крім того, описано уявлення про сучасні підходи та проблеми оцінювання фібринолізу в пацієнтів із кровотечами різного ступеня або КНП.

Вимірювання фібринолізу

Важливість фібринолітичної системи для відновлення гемостатичного балансу визнана давно, на ранніх етапах досліджень [18]. Однак через відсутність добре встановлених методів глобального оцінювання фібринолізу або залучених фібринолітичних факторів і брак клінічних даних його роль у розладах згортання крові не цілком з'ясована [29].

Зазвичай діагноз гіперфібринолізу ґрунтується або на дефіциті фібринолітичних інгібіторів, або на підвищенні активності ферментів-активаторів, які додатково підвищують утворення плазміну [9].

Плазмін є центральним білком фібринолізу, і його активація жорстко регулюється складною системою активаторів та інгібіторів (рис.) [9,21]. Плазміноген, профермент плазміну, приєднується до С-кінцевих залишків лізину фібріну і продуктів розпаду фібріну під час утворення згустка. Плазміноген може перетворюватися як активатором плазміногену тканинного типу (tPA), так і активатором плазміногену урокіназного типу (uPA) у плазмін. Обидва активатори переважно секретуються ендотеліальними клітинами, нирковим епітелієм і моноцитами [10]. Є кілька інших клітинних джерел tPA і uPA, які можна вважати відповідними. Наприклад, гепатоцити сприяють базальній циркулюючій активності tPA [21], а підвищена секреція uPA виявлена в мікросудинних ендотеліальних клітинах легенів людини [12]. Крім того, встановлено, що tPA кератиноцитів сприяє активації плазміногену, пов'язаної з клітинною поверхнею в експериментах із клітинними лініями [13]. Деякі дослідження на мишах свідчать, що такі нейрони, як олігодендроцити, епендимоцити і мастоцити, певною мірою виробляють tPA [24].

Зв'язування tPA і плазміногену з С-кінцевими залишками лізину на фібріні призводить до активації плазміну та деградації фібріну. Цей процес індукує утворення нових С-кінцевих залишків лізину, що ініціює позитивну петлю зворотного зв'язку. Збільшуючи доступність

Таблиця 1

Глобальні тести для вимірювання фібринолізу [16]

Метод	Тип зразка	Індукція коагуляції	Індукція лізису	Вимірювання	Підвищений фібриноліз	Чутливість
ECLT	Плазма	Тромбін	Ендогенний tPA міститься у фракції еуглобуліну	Оптична щільність: час до візуального лізису	ECLT < 60-120 хв	Низька чутливість до дефіциту TAFI та $\alpha 2$ -антиплазміну
TEG і ROTEM: EXTEM і APTEM	Цільна кров	Тканинний фактор Кальцій Фосфоліпіди (EXTEM і APTEM) Апротинін (APTEM, пригнічення фібринолізу)	-	Зміни в'язкості	Індекс лізису (пропорційна амплітуда висоти максимальної міцності згустка через 60 або 30 хв) <85%	Усі фібринолітичні фактори
Турбідиметричний аналіз утворення згустка та лізису	Плазма	Тканинний фактор Фосфоліпіди Кальцій	tPA	Оптична щільність (турбідиметричний аналіз динамічних змін)	Немає встановленого обмеження часу лізису згустка	Нечутливий до змін tPA

Примітки: ECLT – час лізису еуглобулінового згустка; ROTEM – ротаційна тромбоеластометрія; TAFI – тромбінактивований інгібітор фібринолізу; TEG – тромбоеластографія; tPA – активатор плазміногену тканинного типу.

місць для зв'язування, ініціюється конформаційна зміна плазміногену, яка потім призводить до активації tPA. Крім того, uPA також здатний активувати плазміноген, але він має меншу спорідненість до фібрину. Інгібітор активатора плазміногену-1 (PAI-1) є важливим інгібітором обох активаторів, tPA і uPA. Сам плазмін інгібується як $\alpha 2$ -антиплазміном, так і меншою мірою – $\alpha 2$ -макроглобуліном. Інший тромбінактивованний інгібітор фібринолізу (TAFI) активується комплексом тромбомодулін-тромбін і видаляє карбокс-термінальні залишки лізину з фібрину. Це обмежує утворення плазміну через переривання циклу позитивного зворотного зв'язку та призводить до стабільніших фібринових тромбів *in vitro* [10,15].

Основною функцією плазміну як ключового ферменту у фібринолізі є розкладання полімерів фібрину, що генерує продукти розпаду фібрину (наприклад, D-димер). Структурні властивості фібринових згустків визначають швидкість фібринолізу. Зазвичай згустки з більш тонкими волокнами щільніші й лізуються повільніше. Проте за наявності дефектів у фібринолітичній системі тонші волокна можуть бути лізовані швидше за товстіші [3,16,22].

Діагностування гіперфібринолізу є складним через нестачу доступних і регулярно застосовуваних специфічних лабораторних тестів. На відміну від коагуляції, яку можна виміряти за допомогою стандартизованих аналізів, наприклад,

активованого часткового тромбопластинового часу (aPTT) і протромбінового часу (PT), оцінювання дисрегуляції фібринолізу є складним *in vitro* [18].

Загалом запропоновано кілька глобальних скринінгових аналізів, які потенційно можуть виявити гіперфібринолітичну активність, а найпоширеніші з них наведено в таблиці 1.

Одна з основних проблем в оцінюванні фібринолізу полягає в тому, що фібриноліз *in vivo* є дуже повільним, і для індукування фібринолізу *in vitro* слід додати фібринолітичні активатори або зменшити кількість інгібіторів фібринолізу (табл. 1). Наприклад, для турбідиметричних вимірювань у системах на основі плазми додають tPA, щоб індукувати фібриноліз *in vitro*, що згодом знижує чутливість до рівнів ендогенних активаторів плазміногену. Навпаки, приготування фракції еуглобуліну знижує рівні деяких фібринолітичних факторів, зокрема, $\alpha 2$ -антиплазміну (7,1% відновлюється у фракції еуглобуліну), TAFI (38,5%), PAI-1 (42,2%) і tPA (90,8%), що схиляє терези до інших профібринолітичних факторів. Отже, чутливість часу лізису еуглобулінового згустка (ECLT) до дефіциту фібринолітичних інгібіторів обмежена [9,20].

За результатами нещодавно проведених досліджень, традиційна ECLT з адаптованими спектрофотометричними показаннями краще оцінює гіперфібриноліз. Цього досягнуто шляхом зниження рівня інгібітора у фракції еуглобуліну

нижче за порогове значення з метою виявлення фібринолітичної активності. Поріг для активного PAI-1, необхідний для збереження його інгібіторної функції та скорочення ECLT, становить 20–25 нМ. Крім того, низький рівень фібриногену раніше був основним обмеженням в аналізах ECLT, однак додавання фібриногену без плазміногену підвищило чутливість до змін фібринолітичних факторів, таких як низькі рівні PAI-1. Дані також показують сильну кореляцію між ECLT і рівнями tPA або $\alpha 2$ -антиплазміну, але не між рівнями TAFI [19].

Іншим клінічно застосовуваним діагностичним тестом є ротаційна тромбоеластометрія (ROTEM), яка часто застосовується як контрольний тест (наприклад, під час операції) і не потребує додавання фібринолітичного активатора (наприклад, tPA). Однак цей тест не валідований як діагностичний інструмент у пацієнтів із легкими кровотечами, оскільки результати в межах норми не заперечують цілком гіперфібринолітичного розладу [1,9,18].

Загалом не існує «золотого» стандарту аналізу оцінювання фібринолітичної системи, оскільки кожний тест має обмеження, тому ці аналізи переважно застосовують як інструменти дослідження [21].

Встановлені кровотечі, спричинені гіперфібринолізмом

Зміни факторів і регуляторів фібринолітичної системи виявлені як в окремих випадках, так і при відтермінованих кровотечах після травмування або хірургічного втручання та шкірно-слизової кровотечі, але детальне розуміння розладів фібринолітичної кровотечі досі не повне.

Нещодавно дослідниками проаналізовано порушення згортання крові внаслідок гіперфібринолізу в 14 гомозиготних і 104 гетерозиготних пацієнтів із дефіцитом $\alpha 2$ -антиплазміну. Виявлено 36 пацієнтів із дефіцитом PAI-1, 23 пацієнти з квебекським розладом тромбоцитів і 4 пацієнти з tPA, з яких у 2 випадках рівні антигену PAI-1 та активність PAI-1 є в межах норми. Залишається незрозумілим, наскільки впливають інші фактори на рівень PAI-1 у 36 пацієнтів, віднесених до категорії з дефіцитом PAI-1, оскільки описано лише кілька генетичних підтверджень дефіциту PAI-1 [23].

Іншими дослідниками ідентифіковано в родині з тромбомодуліно-асоційованим розладом кровотечі мутацію *stop-gain* (стоп-посилення) в гені

CPB2, який кодує TAFI, що призвело до зниження його рівня на 50%. За результатами експериментів на мишах не виявлено впливу дефіциту TAFI на гемостатичну здатність, 26 суб'єктів лише з цією генетичною варіацією, але без змін тромбомодуліну, були безсимптомними. Наскільки нам відомо, не описано розладів згортання крові, пов'язаних із мутацією посилення функції плазміногену, у людей [25].

Діагностування змін фібринолітичних факторів часто є дуже складним, оскільки скринінгові тести не дають змоги достовірно виявити всі порушення. Застосовуючи залежний від порогу метод фракції еуглобуліну, плазма пацієнтів із вродженим дефіцитом PAI-1 призвела до значного скорочення ECLT, хоча ECLT має низьку чутливість до дефіциту $\alpha 2$ -антиплазміну. Крім того, не існує встановлених глобальних методів аналізу, які б надійно виявляли надлишок tPA або квебекську хворобу тромбоцитів, що характеризується надмірною експресією uPA в α -гранулах тромбоцитів і підвищеним утворенням плазміну. Скринінгові коагуляційні тести (aPTT, PT, плазматичні рівні факторів коагуляції та фібринолітичних факторів (зокрема uPA), а також лізис тромбу за даними тромбоеластометрії зазвичай перебувають у межах норми. Дослідження кісткового мозку, морфологія тромбоцитів і кількість α -гранул та щільних гранул є нормальними. Фактор V (FV) і тромбоцитарний FV можуть бути дещо зниженими, і агрегація з адреналіном та вивільнення α -гранул зазвичай порушуються [18,27,28,29], що є нехарактерними результатами. Проте дослідження перфузії тромбоцитів свідчать, що додавання тромбоцитів від пацієнтів із квебекським розладом тромбоцитів у формуючий згусток призводить до руйнування фібрину та тромбоцитарних агрегатів. Загалом, остаточний діагноз квебекського розладу тромбоцитів потребує визначення підвищеного uPA в α -гранулах тромбоцитів і генетичного тестування, що вказує на мутацію дуплікації в гені активатора плазміногену урокінази (PLAU) [4,17].

Зазвичай фенотип кровотечі в пацієнтів із гіперфібринолізмом проявляється у вигляді відтермінованої посттравматичної кровотечі, післяопераційної кровотечі, кровотечі після стоматологічних процедур, менорагії та носової

Таблиця 2

Результати дослідження гіперфібринолізу в пацієнтів із порушеннями згортання крові [16]

Автори	Симптом кровотечі	Антиген tPA	PAI-1	Комплекси tPA-PAI-1	$\alpha 2$ -антиплазмін	ТАФІ	D-димер
Грюневальд та інші	Фенотип кровотечі при тяжкій вродженій гемофілії	↑↑	↔	↔	↔	↑↑	↔
Агрєн та інші	Легка кровотеча	nd	↓ (донори крові) ↓ (здорові елементи керування)	↔	nd	nd	nd
Озоліна та інші	Кровотеча після операції на серці	nd	↓	↓	nd	nd	↑↑
Szczepaniak та інші	Рясна менструальна кровотеча	↓	↓	nd	nd	nd	↔
Wiewel-Verschueren та інші	Рясна менструальна кровотеча	↔	↔	nd	↑↑	↑↑	nd
Матус та інші	Спадкові шкірно-слизові кровотечі	nd	nd	nd	nd	↑↑	nd
Szczepaniak та інші	Рясна менструальна кровотеча	↓	↓	nd	nd	nd	↔
Гебхарт та інші	Кровотеча невідомої причини	↔	↔	↓	↑↑	↑↑	↔
Фріз та інші	Пацієнти ≥ 1 симптом кровотечі	nd	↓	nd	↑↑	↔	nd

Примітки: ↔ – відсутність статистичної різниці; ↑↑ – статистично значуще збільшення; ↓↓ – статистично значуще зниження; nd – не зроблено; PAI-1 – інгібітор активатора плазміногену 1; ТАФІ – інгібітор фібринолізу, що активується тромбіном; tPA – активатор плазміногену тканинного типу.

кровотечі. Цікаво, що гіперфібринолітичні розлади згортання крові пов'язані не лише з проявами кровотечі, але й з акушерськими ускладненнями, такими як викидні, про що повідомляється при дефіциті $\alpha 2$ -антиплазміну та PAI-1 [18].

Гіперфібриноліз у пацієнтів із кровотечею невідомої причини

Систематичні дослідження гіперфібринолізу як причини серйозніших фенотипів кровотечі в пацієнтів зі встановленим розладом згортання крові або як основної причини кровотечі в пацієнтів із КНП проводилися рідко. Дані щодо значення фібринолізу в групах пацієнтів із кровотечами наведено в таблиці 2. Через значні відмінності в ключових аспектах цих досліджень, таких як фенотипи кровотечі, дизайн дослідження, демографічні показники та розмір вибірки, порівняння даних про гіперфібриноліз у когортах кровотеч обмежене.

Рівні комплексу PAI-1 і tPA-PAI-1 вимірювали у 88 пацієнтів до і після кардіохірургічного втручання, а нижчі передопераційні рівні PAI-1 і післяопераційного комплексу tPA-PAI-1 асоціювалися зі збільшенням післяопераційної кровотечі.

Одним з обмежень цього дослідження є те, що антигени PAI-1 вимірювалися в популяції кардіохірургічних пацієнтів, що не відображає пацієнтів зі спадковими кровотечами різної потужності. Отже, рівні PAI-1 у всіх пацієнтів були в межах норми – 1–25 нг/мл. Зазвичай високі рівні PAI-1 подовжують час лізису тромбу та пов'язані з підвищеним ризиком венозного та артеріального тромбозу, а отже, можуть запобігти післяопераційній кровотечі [21,30].

У дослідженні, в якому оцінювали низькі рівні PAI-1 як причину кровотечі, виявлено нижчі рівні активності PAI-1 у 586 пацієнтів, переважно з низькою схильністю до кровотеч. Поширеність низьких рівнів PAI-1 (≤ 1 Од/мл) встановлено у 23% пацієнтів, що вище, ніж в обох контрольних групах із показниками 13% і 10% (у донорів крові та здорових пацієнтів, відповідно). У цьому дослідженні не виявлено різниці в рівнях комплексу tPA-PAI-1 між групами. Низькі рівні PAI-1 не були пов'язані з більшою кількістю проявів кровотечі і/або її тяжкістю. Популяція дослідження складалася з великої, але гетерогенної групи пацієнтів, 75% з яких мали клінічно значущу схильність до кровотеч.

Усі пацієнти залучалися до дослідження незалежно від їхнього діагнозу та мали різні порушення: функціональні порушення тромбоцитів (24,4%), хворобу фон Віллебранда (VWD) (10,1%), тромбоцитопенію (1,2%), дефіцит факторів згортання крові (2,7%) і КНП (57,0%). На жаль, дані про частоту низької активності PAI-1 у пацієнтів зі специфічними помірними кровотечами і/або КНП не наведено [17].

Оригінальним є дослідження із залученням 34 270 пацієнтів із КНП у Vienna Bleeding Biobank (VIBB). За його результатами не виявлено змін у рівнях антигену tPA або активності PAI-1 порівняно з 98 здоровими особами контрольної групи. Низький рівень PAI-1 спостерігався у 34% пацієнтів і 34% контрольної групи. Проте в дослідженні визначено кілька відмінних аспектів. По-перше, одні автори не залучали пацієнтів із носовою кровотечею, кровотечею з ясен і субкон'юнктивальною кровотечею, оскільки не класифікували ці кровотечі як клінічно значущі. В інших дослідженнях залучали пацієнтів зі змінами в гемостазі. По-друге, з дослідження вилучали пацієнти, які мали операцію або народили протягом останніх 6 тижнів, бактеріальну інфекцію протягом останніх 2 тижнів, активну злоякісну пухлину, вагітність або тромбоцитопенію. Саме ці фактори не враховувалися попередньо. Крім того, для вимірювання рівнів комплексу PAI-1 і tPA-PAI-1 застосовували різні аналізи, що могло вплинути на порівняння між цими когортами [15,26]

В одному з досліджень, яке вилучало пацієнтів із патологією матки, проаналізовано жінок із сильною менструальною кровотечею, певним розладом кровотечі (зокрема, VWD або дефіцитом фактора згортання крові), які застосовували нестероїдні протизапальні засоби, мали тромбоцитопенію (<100 Г/л), гострі інфекції або серйозні супутні захворювання (наприклад, злоякісні пухлини або ниркову недостатність). Повідомлено про зниження рівня антигену tPA (5,96 нг/мл проти 9,72 нг/мл) та антигену PAI-1 (8,54 нг/мл проти 11,89 нг/мл) порівняно з 52 здоровими пацієнтами. Однак ці висновки не підтверджено в ширшому дослідженні, до якого залучено 102 жінок із сильною менструальною кровотечею без відомого розладу згортання крові та оцінкою крові >100 за графічною шкалою. Дослідниками визначено нижчі рівні антигену PAI-1 у пацієнтів лише за результатами порівняння жінок із мено-

пагією без гінекологічних аномалій із жінками з гінекологічними аномаліями. Навпаки, у вищезгаданому дослідженні залучено жінок із гінекологічними аномаліями. Примітно, що в дослідженнях застосовано аналізи ELISA від різних компаній (American Diagnostica, Стемфорд, штат Коннектикут, США; Asserachrom Diagnostica Stago, Asnieres-sur-Seine, Франція), які мають різні референтні діапазони і, отже, не підлягають прямому порівнянню. Авторами інтенсивно обговорено час тестування фібринолітичних параметрів у межах менструального циклу. Одними науковцями проаналізовано кров протягом 10 діб після менструації, іншими виміряно фібринолітичні фактори за 1 тиждень після менструації. Це період протягом менструального циклу, коли резерви прокоагулянтних факторів використані для компенсації крововтрати, що, на думку авторів, могло призвести до компенсаторного збільшення продукції фібринолітичних факторів і, таким чином, могло бути часом менструального циклу з найвищими рівнями фібринолітичних факторів [16].

Загалом, рівень PAI-1 рідко досліджують у пацієнтів із кровотечею, а комерційно доступний ELISA переважно застосовують для оцінювання тромботичних розладів, де описано кореляцію з високим рівнем PAI-1. Залишається незрозумілим, чи нижня межа для рівнів PAI-1 чітко визначена в ELISA і чи може бути використана для визначення патологічних рівнів PAI-1. Крім того, циркадні варіації, вік та індекс маси тіла (ІМТ), а також генетичні поліморфізми можуть впливати на активність PAI-1 у пацієнтів із КНП [40]. Добові варіації вищих рівнів PAI-1 і нижчої активності tPA вранці розглянуто в більшості досліджень шляхом забору крові в один і той самий час доби. У більшості досліджень також враховано вплив статі, віку, ІМТ та естрогену на результати статистичного аналізу [6,11].

Тоді як у більшості досліджень вивчено рівні антигену tPA, хоча і з суперечливими результатами, активність tPA зафіксовано лише в когорті пацієнтів із КНП. Проте підвищена активність tPA і знижене його інгібування PAI-1 у пацієнтів із КНП, що представлено нижчими рівнями комплексу tPA-PAI-1, може вказувати на підвищений фібриноліз як можливу причину схильності до кровотеч у пацієнтів із КНП [34]. Підвищена активність tPA в поєднанні з нижчими

рівнями комплексів tPA-PAI-1 вказує на порушення контррегуляторного механізму, що може призводити до вищої фібринолітичної активності (табл. 1) [13].

За результатами вивчення фібринолітичних параметрів у пацієнтів із тяжкою гемофілією встановлено, що фенотип кровотечі корелює з параметрами фібринолітичної системи. Зокрема, виявлено підвищення рівнів антигену tPA і TAFI у пацієнтів із більш серйозними фенотипами кровотечі. У цьому дослідженні активність TAFI визначено за допомогою комерційно доступного ELISA, який вимірює латентний (активований) і вже інактивованій TAFI. Припущено, що відсутність активного тромбіну в людей із тяжкою гемофілією, необхідного для перетворення pro-TAFI в активну форму, перешкоджає ефективному пригніченню фібринолізу [24].

Парадоксальне підвищення TAFI також виявлено в дослідженні 193 пацієнтів із кровотечами, зокрема, у 81,1% пацієнтів із КНП віком 4–48 років, які мали шкірно-слизову кровотечу. У дослідженні проведено порівняння пацієнтів із кровотечею зі здоровими пацієнтами контрольної групи. У 143 суб'єктів виявлено підвищені рівні TAFI, які не залежали від діагнозу (КНП, тип 1 VWD або порушення функції тромбоцитів). Ця різниця не залежала від діагнозу та спостерігалася в аналізі підгрупи зі 116 пацієнтів із КНП. В іншому дослідженні в пацієнтів із КНП виявлено парадоксальне збільшення інгібіторів фібринолізу TAFI та $\alpha 2$ -антиплазміну порівняно зі здоровими особами контрольної групи [12].

Щодо глобальних тестів фібринолізу в пацієнтів із КНП даних мало, оскільки більшість досліджень зосереджено на добре описаних розладах згортання крові, таких як гемофілія або VWD [11,23,27]. Автори відзначають підвищену проникність згустка і сприйнятливості до лізису в пацієнтів із сильною менструальною кровотечею за допомогою аналізу каламутності згустка плазми з додаванням tPA. Це відкриття та його зв'язок із сильною менструальною кровотечею демонструє можливий внесок змінених параметрів згустка в результатах кровотечі. У нашому дослідженні виявлено повільніше утворення тромбу в плазмі пацієнтів із КНП порівняно зі здоровими особами контрольної групи, особливо після додавання екзогенного tPA, але різниці у швидкості лізису тромбу не вста-

новлено. В іншому дослідженні за участі 382 пацієнтів із КНП виявлено нижчу швидкість утворення тромбів і коротший час лізису тромбів у пацієнтів порівняно з контрольною групою, що вказує на підвищену чутливість тромбів до фібринолізу. Нещодавно повідомлено про подовжений час лізису тромбу в меншій когорті зі 109 пацієнтів із КНП порівняно зі здоровими особами контрольної групи, також не виявлено різниці в параметрах ROTEM. Голландськими дослідниками нещодавно не виявлено суттєвих відмінностей у формуванні тромбу або міцності тромбу за допомогою ROTEM, а також відмінностей в аналізі каламутності між 240 пацієнтами з кровотечею, про яку повідомляли самі, та 95 пацієнтами без симптомів кровотечі, обстеження яких заплановане, зокрема, з приводу планових хірургічних втручань. Розбіжності між цими дослідженнями можна частково пояснити меншими розмірами вибірок у деяких когортах, неоднорідністю досліджуваних пацієнтів і міжлабораторними варіаціями [4,17,28]. Одними вченими залучено пацієнтів віком від 12 років із кровотечами, яких обстежував експерт із гемостазу, тоді як іншими – пацієнтів віком від 18 років, які мали один або більше випадків, коли не було проявів кровотечі перед плановою операцією. В обох голландських дослідженнях проаналізовано дані ROTEM, отримані за однакових умов протягом 2 годин після забору крові. У всіх трьох дослідженнях проаналізовано утворення згустків плазми з додаванням рекомбінантного tPA для індукції фібринолізу та відповідно до останніх рекомендацій [7]. Однак нещодавно виявлено, що для аналізу каламутності згустків плазми існує висока міжлабораторна варіабельність (з коефіцієнтами варіабельності до 50%), навіть якщо застосовуються однакові протоколи [19].

Крім того, невідомі фактори можуть впливати на оцінювання схильності до кровотеч. Зокрема, еритроцити можуть впливати на проникність тромбу, пригнічувати індуковану tPA активацію плазміногену та змінювати структуру фібринової мережі. Нещодавно визначено групу крові O, незалежно від VWF і рівнів фактора VIII (FVIII), як фактор ризику посилення тяжкості кровотечі та кровотечі зі слизової оболонки порожнини рота в пацієнтів із КНП. Як це не парадоксально, у пацієнтів із групою крові O виявлено значно вищу міцність згустка. Ці дані свідчать про неза-

лежний від VWF та FVIII механізм, що зв'язує групу крові ABO з утворенням тромбу в плазмі, але точні модифікатори в плазмі, які призводять до підвищеного ризику кровотечі та їхній потенційний зв'язок із фібринолітичною системою, не визначені [27].

Клінічні наслідки та перспективи

Встановлення конкретного діагнозу пацієнтів із КНП є складним завданням. Підгрупа цих пацієнтів не має ідентифікованих аномалій, незважаючи на ретельні та багатоетапні лабораторні дослідження, і класифікується як пацієнти з КНП. Механізми, що лежать в основі кровотечі в пацієнтів із КНП, не визначені та, ймовірно, відрізняються щодо кожного з них. Крім того, такі фактори ризику, як група крові, можуть впливати на фенотип кровотечі, ймовірно, через багатофакторність ризику виникнення геморагічного синдрому [5,16,27].

Дослідження гіперфібринолітичних розладів рекомендоване на другому етапі діагностичного алгоритму для пацієнтів із легкими та помірними порушеннями згортання крові [1]. Однак на цей час не існує ефективних методів або інструментів для діагностування або проведення скринінгу цих розладів.

На нашу думку, слід запідозрити гіперфібринолітичний розлад кровотечі в пацієнтів із КНП із рецидивними, аномальними посттравматичними, післяопераційними і/або шкірно-слизовими кровотечами; позитивний сімейний анамнез; репродуктивний збій; і/або кровотеча в незвичайних місцях, наприклад, інтрамедулярна кровотеча або кровотеча з пуповини [18,21]. Спочатку можна запідозрити дефіцит PAI-1 або $\alpha 2$ -антиплазміну, оскільки дефіцит цих факторів встановлено як порушення згортання крові. У пацієнтів із підозрою на гіперфібринолітичну кровотечу можна досліджувати додаткові фактори, що беруть участь у фібринолізі, зокрема, антиген та активність tPA і TAFI. З доступних методів дослідження загального фібринолітичного стану слід застосовувати аналізи фібринолізу, чутливі до активаторів плазміногену (наприклад, тромбоеластометрію, табл. 1), оскільки «золотого» стандарту діагностики не існує. Крім того, потрібно вимірювати фібринолітичні фактори за допомогою ELISA або колориметричних аналізів у пацієнтів на третьому рівні надання медичної допомоги, коли не можна заперечити гіперфібриноліз.

Сподіваємося, що в майбутніх комплексних дослідженнях оцінюватимуть фібриноліз не лише за допомогою глобальних тестів, але й шляхом кількісного визначення відповідних фібринолітичних факторів за допомогою ELISA або колориметричних аналізів. Ці вимірювання дають чітке уявлення про зміни фібринолітичної системи, що не забезпечується глобальними аналізами, такими як ECLT, які можуть бути нечутливими до дефіциту фібринолітичного фактора. Хоча дефіцит фібринолітичних факторів трапляється рідко, вимірювання цих білків є важливим для оцінювання схильності до кровотеч. Крім того, як зазначалося раніше, вік, ІМТ, однонуклеотидні поліморфізми та циркадний ритм впливають на рівні специфічних фібринолітичних факторів. Тому для кращого розуміння їхнього впливу на пацієнтів і здорових суб'єктів потрібні повніші дані.

Гіперфібриноліз можна лікувати антифібринолітиками, такими як транексамова кислота (ТХА), яка є синтетичним аналогом лізину, що блокує місце його зв'язування на плазміногені, зменшуючи перетворення плазміногену в плазмін і запобігаючи взаємодії плазміногену з фібрином [11,24]. Ця кислота входить до списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я [3] (рис.). Незважаючи на те, що ТХА має безпечний профіль, її призначають у високих дозах для лікування сильних кровотеч, пов'язаних із більш серйозними побічними ефектами, зокрема, судомами та гіперзбудливістю [14]. Останніми роками нові ліганди сайту зв'язування лізину, такі як похідні піперидилізоксазолу та заміщені піримідоіндазолони або піразолопіримідинони, у доклінічних дослідженнях є ефективнішими за ТХА [25]. Крім того, розроблено чотири інгібітори активного центру плазміногену. Однак жоден із них не потрапив до досліджень на тваринах, швидше за все, через низький інтерес із боку фармацевтичної промисловості та вже добре відомий і недорогий ТХА.

Транексамову кислоту рекомендують при гіперфібринолізі, спричиненому травмуванням або хірургічним втручанням, при тяжкій післяпологовій кровотечі, а також її можна застосовувати в лікуванні пацієнтів із незначними або середнього ступеня кровотечами, а також при КНП, наприклад, під час менорагії і/або до та після гемостатичних проблем, таких як хірургічне втручання або пологи. Антифібринолітики ефективно

контролюють або запобігають кровотечі в пацієнтів із дефіцитом PAI-1 [17].

Генетичні мутації, що лежать в основі гіперфібринолітичної кровотечі, ідентифіковані лише в пацієнтів із дефіцитом $\alpha 2$ -антиплазміну, дефіцитом PAI-1 і квебек-порушення згортання крові (розрахована поширеність у Квебеку, Канада: 1:220 000; аутосомно-домінантна варіація кількості копій) [18,22,30]. Діагностичне високоефективне секвенування, у т.ч. фібринолітичні гени, може допомогти ідентифікувати додаткові фібринолітичні розлади. Тим не менш, високопродуктивне секвенування генів, пов'язаних зі згортанням крові, вказує на значущий генетичний варіант лише в 3,2% із 617 пацієнтів із КНП. У цьому дослідженні пацієнти з КНП не мають значущих варіантів фібринолітичних генів PLAT (кодують tPA), SERPINE1 (кодують PAI-1), SERPINF2 (кодують $\alpha 2$ -антиплазмін) або PLAU (кодують uPA) [20].

Висновки

Виявлення гіперфібринолізу має вирішальне значення в оцінюванні пацієнтів із КНП, оскільки він може призводити до серйозної кровотечі, тому доцільним є доступне цільове

лікування антифібринолітиками. Різноманітні перешкоди, як складні методи вимірювання фібринолізу *in vivo*, відсутність легкого у виконанні та широко доступного скринінгового аналізу та недостатня інформація щодо поширеності вроджених дефектів фібринолітичних факторів у літературі, імовірно, призводять до недооцінювання аномального фібринолізу в пацієнтів із кровотечею. Проведені нещодавно дослідження свідчать, що специфічні біомаркери та загальні аналізи коагуляції можуть вказувати на змінений фібринолітичний потенціал у пацієнтів навіть і з легкою схильністю до кровотеч. Ці специфічні дослідження, як складова систематичного підходу до розладів згортання крові легкого та помірного ступеня, можуть поліпшувати діагностування у великій групі пацієнтів із невизначеними розладами згортання крові. У майбутньому відповідні аналізи коагуляції та введення секвенування наступного покоління можуть покращити розуміння механізмів, що лежать в основі кровотечі в пацієнтів із КНП і можуть бути багатоглибинними в більшості хворих.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abstracts Posters of ISTH 2020 Virtual Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. (2020). Res Pract Thromb Haemost. 4: 1-1311.
2. Acosta RAH, Garrigos ZE, Marcelin JR, Vijayvargiya P. (2022). COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. Infect Dis Clin North Am. 36(2): 231-249.
3. Ahmad F, Kannan M, Ansari A.W. (2022). Role of SARS-CoV-2-induced cytokines and growth factors in coagulopathy and thromboembolism. Cytokine Growth Factor Rev. 63: 58-68.
4. Alexiou A, Batiha GE-S, Al-Kuraishy et al. (2022). Tranexamic Acid and Plasminogen/Plasmin Glaring Paradox in COVID-19. Endocrine Metab. Immune Disord.-Drug Targets. 23: 35-45.
5. Cesarman-Maus G, Cantú-Brito C, Barinagarrementeria F et al. (2011). Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin A2, in cerebral venous thrombosis. Stroke. 42(2): 501-3.
6. Chandler WL. (2019). Laboratory techniques in fibrinolysis testing. Transfus Med Hemostasis Elsevier: 865-868.
7. Chapin JC, Hajjar KA. (2015). Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 29: 17-24.
8. Connors JM, Levy JH. (2020) Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. J. Thromb. Haemost. 18: 1559-1561.
9. Conway EM, Mackman N, Warren RQ et al. (2022). Understanding COVID-19-associated coagulopathy. Nat. Rev. Immunol. 22: 639-649.
10. Downes K, Megy K, Duarte D et al. (2019). Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. Blood. 134: 2082-2091.
11. Edlmann E, Giorgi-Coll S, Whitfield PC et al. (2017). Pathophysiology of chronic subdural haematoma: Inflammation, angiogenesis and implications for pharmacotherapy. J. Neuroinflamm. 14: 1-13.
12. Flood EC, Hajjar KA. (2011). The annexin A2 system and vascular homeostasis. Vascul Pharmacol. 54(3-6): 59-67.
13. Gebhart J, Hofer S, Kaider A, Rejtő J et al. (2020). The discriminatory power of bleeding assessment tools in adult patients with a mild to moderate bleeding tendency. Eur J Intern Med. 78: 34-40.
14. Hassanpour S, Kim H, Saadati et al. (2020). Thrombolytic Agents: Nanocarriers in Controlled Release. Small. 16: 2001647.
15. Ilich A, Bokarev I, Key NS. (2017). Global assays of fibrinolysis. Int J Lab Hematol. 39: 441-447.
16. Ilich A, Noubouossie DF, Henderson M et al. (2020). Development and application of global assays of hyper- and hypofibrinolysis. Res Pract Thromb Haemost. 4: 46-53.
17. Khalafallah A, Jarvis C, Morse M et al. (2014). Evaluation of the innovance d-dimer assay for the diagnosis of disseminated intravascular coagulopathy in different clinical settings. Clin Appl Thromb Hemost. 20(1): 91-97.
18. Longstaff C. (2018). Measuring fibrinolysis: from research to routine diagnostic assays. J. Thromb. Haemost. 16: 652-662.
19. Mackman N, Antoniak S, Wolberg AS et al. (2020). Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients Infected With SARS-CoV-2 and Other Pandemic Viruses. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 40: 2033-2044.
20. Mehic D, Hofer S, Jungbauer C et al. (2020). Association of ABO blood group with bleeding severity in patients with bleeding of unknown cause. Blood Adv. 4: 5157-5164.
21. Mezzano D, Quiroga T. (2019). Diagnostic challenges of inherited mild bleeding disorders: a bait for poorly explored clinical and basic research. J. Thromb Haemost. 17: 257-270.
22. Rodeghiero F, Pabinger I, Ragni M et al. (2019). Fundamentals for a systematic approach to mild and moderate inherited bleeding disorders. HemaSphere. 3: 1.
23. Srivastava S, Garg I, Bansal A et al. (2020). COVID-19 infection and thrombosis. Clin. Chim. Acta. 510: 344-346.

24. Steadman E, Fandaros M, Yin W. (2021). SARS-CoV-2 and Plasma Hypercoagulability. *Cell. Mol. Bioeng.* 14: 513-522.
25. Steinmetzer T, Pilgram O, Wenzel BM et al. (2020). Fibrinolysis inhibitors: potential drugs for the treatment and prevention of bleeding. *J Med Chem.* 63: 1445-1472.
26. Van der Hulle T, den Exter PL, Erkens PG et al. (2013). Variable D-dimer thresholds for diagnosis of clinically suspected acute pulmonary embolism. *J. Thromb Haemost.* 11(11): 1986-1992.
27. Van der Hulle T, Tan M, den Exter PL et al. (2013). Selective D-dimer testing for the diagnosis of acute deep vein thrombosis: a validation study. *J. Thromb Haemost.* 11(12): 2184-2186.
28. Veen CSB, Huisman EJ, Cnossen MH et al. (2020). Evaluation of thromboelastometry, thrombin generation and plasma clot lysis time in patients with bleeding of unknown cause: a prospective cohort study. *Haemophilia.* 26(3): 106-115.
29. Westbury SK, Whyte CS, Stephens J et al. (2020). A new pedigree with thrombomodulin-associated coagulopathy in which delayed fibrinolysis is partially attenuated by co-inherited TAFI deficiency. *J. Thromb Haemost.* 18(9): 2209-2214.
30. Zheng Z, Nayak L, Wang W et al. (2019). An ATF6-tPA pathway in hepatocytes contributes to systemic fibrinolysis and is repressed by DACH1. *Blood.* 133: 743-753.

Відомості про авторів:

Дубей Леонід Ярославович – д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії і неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького; лікар-гематолог дитячий КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини». Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-1094-6708>.

Дубей Наталія Василівна – к.мед.н., асистент каф. променевої діагностики ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-1934-1062>.

Дорош Ольга Ігорівна – к.мед.н., асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького; лікар-гематолог дитячий КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини». Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.

Козлова Олена Ігорівна – к.мед.н., асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького; лікар-гематолог дитячий КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини». Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-4252-3478>.

Литвин Галина Орестівна – к.мед.н., доц., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-6902-1024>.

Коцай Богдан Романович – к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії і неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-0905-7842>.

Лісний Андрій Євстахович – к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії і неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-4824-0113>.

Камуть Наталія Василівна – к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії і неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-0905-7842>.

Кузик Андрій Станіславович – к.мед.н., доц., доц. каф. дитячої хірургії ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-8134-3544>.

Стаття надійшла до редакції 14.12.2024 р., прийнята до друку 11.02.2025 р.