

Влияние системы фибринолиза на исходы применения тромболитической терапии при острой сосудистой патологии

Р.Е. Калинин, Э.А. Климентова ✉, **И.А. Сучков, А.А. Егоров, А.С. Пшенников**

Кафедра сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики
ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ
390026, Российская Федерация, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

✉ **Контактная информация:** Климентова Эмма Анатольевна, доктор медицинских наук, ассистент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой хирургии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ.
Email: klimentowa.emma@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Тромболизис является одним из эффективно применяемых методов лечения пациентов с острой сосудистой патологией. Несмотря на высокий технический успех применения данной терапии, некоторые проблемы фибринолитического лечения все еще остаются нерешенными. Наиболее важной из них является резистентность к тромболитическим агентам с последующей неудовлетворительной реперфузией сосудистого русла. В настоящее время, несмотря на достижения в фармакотерапии препаратов, используемых при тромболизисе, усовершенствование технической базы его проведения, до сих пор четко не определены предикторы, влияющие на его исход. Применение фибринолитических препаратов во время тромболизиса индуцирует активацию прокоагуляционного звена гемостаза в виде увеличения активности тромбина, фрагментов протромбина 1.2 и комплекса тромбин–антитромбин III в ответ на избыточный фибринолиз, вызванный данным методом лечения.

Данная парадоксальная прокоагулянтная активация системы гемостаза может в 15–25% случаев быть причиной отсутствия начальной реперфузии сосудистого русла и от 5 до 15% случаев ранней тромботической реокклюзии после изначально успешного тромболизиса. Параллельно с активацией коагуляционного звена гемостаза на фоне данного вида лечения происходят изменения в функционировании системы фибринолиза, что непосредственно оказывает влияние на исходы применения тромболизиса. В данной работе представлен всесторонний обзор спектра основных маркеров системы фибринолиза, которые были изучены в контексте результатов тромболизиса у пациентов с острой сосудистой патологией. Сделан вывод о необходимости расширения лабораторных исследований показателей крови за счет непосредственного определения значений ингибитор активатора плазминогена-1, активируемого тромбином ингибитор фибринолиза, ингибитор α 2-плазмина с целью прогнозирования исходов проведения тромболизиса.

Ключевые слова:	тромболизис, фибринолиз, геморрагические осложнения, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза, ингибитор активатора плазминогена-1, плазмин
Ссылка для цитирования	Калинин Р.Е., Климентова Э.А., Сучков И.А., Егоров А.А., Пшенников А.С. Влияние системы фибринолиза на исходы применения тромболитической терапии при острой сосудистой патологии. <i>Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложная медицинская помощь</i> . 2024;13(4):631–640. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-631-640
Конфликт интересов	Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Благодарность, финансирование	Исследование не имеет спонсорской поддержки

ОИМ — острый инфаркт миокарда
ПрС — протеин С
ТАТ — комплекс тромбин–антитромбин III
 α_2 -PI — ингибитор α_2 -плазмина
PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1
Plg — плазминоген

Pn — плазмин
rt-PA — рекомбинантный тканевой активатор плазминогена
TAFI — активируемый тромбином ингибитор фибринолиза
tPA — тканевой активатор плазминогена
u-PA — урокиназный активатор плазминогена
vWF — фактора Виллебранда

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время тромбозы артериального бассейна сосудистого русла являются наиболее распространенной причиной утраты трудоспособности и смерти в большинстве индустриально развитых стран [1]. Среди наиболее частых локализаций поражений артериального бассейна встречается коронарное русло, сосуды головного мозга и артерии нижних конечностей [2, 3].

Одной из главных причин нарушения кровообращения в артериальной части сосудистого русла является развитие эндотелиальной дисфункции на фоне атеросклеротического поражения, что в литературе часто носит название атеротромбоза. В случае атеротромбоза в бассейне тромбированной артерии прекращается кровоснабжение с последующим некрозом тканей. Вот

почему быстрое восстановление кровотока в пораженном сосуде является приоритетной задачей [4].

На сегодня тромболитическая терапия является признанным методом лечения пациентов с данной патологией [5]. Основными преимуществами данного вида лечения является меньшая травма эндотелия сосудистой стенки за счет отсутствия механической травмы и меньшего риска развития инфекционных осложнений; растворение тромботических масс в коллатеральных ветвях сосудистой стенки; непосредственная возможность визуализации причины тромбоза с помощью выполнения контрольной ангиографии с последующим применением соответствующих методов интервенционного лечения; меньший койко-день в стационаре [6].

Однако неспособность достичь реперфузии, так и развитие ретромбоза после успешного тромболитического лечения, остается нерешенной проблемой [7]. У 6–8% пациентов возникают кровотечения, связанные с терапией, что потенциально приводит к ухудшению симптомов и может привести к смертельному исходу примерно у 1% пациентов, подвергшихся тромболитическому лечению [8]. У некоторых пациентов артериальные тромбы в ходе проведения тромболитического лечения лизируются в течение нескольких часов, тогда как у других лизис является неэффективным, что приводит к повторной тромботической окклюзии сосудистого русла [9].

К сожалению, эти проблемы невозможно решить простым увеличением дозы тромболитических препаратов, поскольку это связано с увеличением риска серьезного кровотечения [10]. Поиск улучшенных методов антикоагулянтной терапии с использованием с фибрин-специфической активации плазминогена (*Plg*) сосредоточен на ингибиторах тромбина и агрегации тромбоцитов. Ограничение агрегации тромбоцитов и тромбин-опосредованной коагуляции является ключевым фактором достижения и поддержания проходимости артерий. Клинические исследования с гепарином, аспирином и агентами, специфичными для рецепторов тромбоцитов, подтверждают эти результаты [11, 12].

Образование относительно большого количества плазмина во время тромболитической терапии оказывает антикоагулянтное действие, поскольку известно, что плазмин разрушает ключевые прокоагулянтные кофакторы, такие как фибриноген, V и VIII факторы свертывающей системы крови. В то же время применение тромболитического лечения приводит в ряде случаев к развитию парадоксальной прокоагулянтной активации свертывающей системы крови, которая может способствовать ранней повторной тромботической окклюзии сосудистого русла. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что фармакологическая активация *Plg* индуцирует активацию свертывающей системы крови и последующую выработку тромбина [13, 14].

Исход и безопасность тромболитического лечения, вероятно, зависят от факторов, влияющих или регулирующих фибринолиз, но точный патофизиологический механизм до конца не определен. Активация фибринолитической системы, направленная на разрушение внутрисосудистого фибрина, представляет собой механизм реагирования на повреждение сосудистой стенки. Основным компонентом данной системы является плазмин (*Pn*), который под действием активаторов тканевого типа (*tPA*) и урокиназного типа (*u-PA*) образуется из *Plg*.

Активация *Plg*, происходящая на фибрине и на клеточных поверхностях, является строго регулируемым процессом [15]. Ингибитор активатора плазминогена-1 (*PAI-1*) является наиболее мощным ингибитором *t-PA* и *u-PA*, тогда как ингибитор α_2 -плазмينا (α_2 -*PI*) непосредственно ингибирует *Pn*. Рекомбинантная форма (*rt-PA*) используется в качестве фармакологической терапии для растворения тромботических масс у пациентов с острой сосудистой патологией. В результате согласованных реакций фибринолитическая система функционирует как высокоэффективный и жизненно важный механизм поддержания гомеостаза и адаптивности организма при различных физиологических и патологических состояниях [16, 17]. Эндотелий сосудистой стенки имеет решающее значение в поддержании баланса в системе гомеостаза и фибринолиза за счет синтеза про- и антитромботических маркеров [18, 19]. Например, эндотелиальные клетки синтезируют *PAI-1*, который образует комплекс с XIa фактором свертывания, блокируя его активность, вызывает деградацию данного фактора [20]. При развитии острого тромбоза сосудистого русла происходит усиленная выработка провоспалительных маркеров, например — *TNF*-альфа. Это, в свою очередь, приводит к снижению выработки эндотелием антикоагулянтного маркера — тромбомодулина [21]. Эндотелин-1 как маркер дисфункции эндотелия может влиять на свертывание крови за счет стимуляции повышенного синтеза фактора Виллебранда (*vWF*), тем самым увеличивая прокоагуляционный потенциал [22].

Применение фармакологических препаратов *rt-PA* во время тромболитического лечения оказывает непосредственное влияние на активацию и последующие изменения в функционировании системы фибринолиза, что влияет на результаты данного метода лечения. Так, в одном из исследований было показано, что увеличение значимости комплекса тромбин-анти тромбин III (*TAT*), фрагмент протромбина 1,2 (*F1.2*) и маркер фибринолитической активности (β 1–42) от 12 до 24 часов после тромболитического лечения может быть предиктором рецидивирующей ишемии у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [23].

Ueda T. изучал гемостатические показатели в качестве прогностических маркеров геморрагических осложнений после проведения селективного внутриартериального тромболитического лечения препаратом урокиназа. Так, уровни продуктов распада фибриногена в группе с геморрагической трансформацией значительно увеличились сразу и через 1 час после терапии. Активность α_2 -*PI* снизилась, а уровни комплекса плазмин-альфа-2-ингибитор плазмينا повысились как в группе с геморрагической трансформацией, так и в группе пациентов без данного осложнения (контрольная группа) после лечения. Через 24 часа после тромболитического лечения уровни *D*-димера в группе с геморрагической трансформацией были выше, чем в контрольной группе. Кроме того, уровни *D*-димера были значительно выше у пациентов с полной реканализацией по сравнению с пациентами без или с частичной реканализацией [24].

В связи с вышеизложенным изучение и систематизация исследований, посвященных оценке влияния показателей фибринолитической системы крови на результаты применения тромболитического лечения, при острой сосудистой патологии сможет выявить потенциальные предикторы развития неблагоприятных исходов проведения данной терапии.

Цель: обобщение результатов научных исследований, посвященных изучению влияния системы фибринолиза на результаты применения тромболиза при острой сосудистой патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В базе биомедицинских данных *PubMed* в поисковой строке был создан запрос “*fibrinolysis and thrombolysis*” (фибринолиз и тромболиз). Ограничений по году публикации не было. По данному запросу было найдено 433 статьи, которые были проверены на наличие соответствующей запросу информации. Дополнительно были использованы ключевые слова: ингибитор активатора плазминогена-1, тканевой активатор плазминогена, тромботические массы, ингибитор активатора плазмина, тромбин активируемый ингибитор фибринолиза, геморрагические осложнения, реперфузия. Из данных статей было отобрано и проанализировано 98 публикаций, имеющих непосредственное отношение к практической деятельности врачей. При написании данного обзора было использовано 54 литературных источника, непосредственно посвященных изучению влияния системы фибринолиза на результаты применения тромболиза при острой сосудистой патологии.

АКТИВИРУЕМЫЙ ТРОМБИНОМ ИНГИБИТОР ФИБРИНОЛИЗА, ИНГИБИТОР АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА-1

Ингибитор активатора плазминогена-1 (*PAI-1*) является ингибитором сериновой протеазы, который действует на систему *Plg* путем ингибирования *uPA* и *tPA*. Повышенные уровни *PAI-1* в мировой литературе идентифицированы как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [25–27].

Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (*TAFI*) представляет собой плазменную прокарбокситептидазу, которая после превращения в активный фермент *TAFIa* удаляет C-концевой лизин из частично разложившегося фибрина, тем самым снижая связывание *t-PA* и *Pg* в сгустке. Он в основном синтезируется печенью, хотя существуют и внепеченочные пути (эндотелиальными клетками, макрофагами и мегакариоцитами). Предполагается, что комплекс тромбин-тромбомодулин является одним из физиологических активаторов *TAFI*. Было также показано, что плазмин активирует *TAFI in vitro* и *in vivo* в непосредственной близости от тромба. Было высказано предположение, что генерация *TAFIa* представляет собой механизм резистентности тромба к тромболитической терапии. Однако способность *TAFI* ингибировать фибринолиз фармакологическими концентрациями *t-PA* должным образом не исследовалась [28–30].

В экспериментальных моделях фармакологического тромболиза введение ингибиторов *TAFI* вместе с фибринолитическим агентом приводит к заметному улучшению лизиса тромба, что подчеркивает потенциал ингибиторов *TAFI* в качестве адъювантов при тромболитической терапии [31].

В исследовании *Alessi et al.* было показано, что уровень *TAFIa* значительно повышается в конце тромболиза, который длился до 4 часов у пациентов с ишемическим инсультом. Более высокий уровень *TAFIa* был связан с более высокой суммой баллов по шкале *NIHSS* на 2-й день после тромболиза и неблаго-

приятным показателем по модифицированной шкале Рэнкина (*mRS*) на 90-й день наблюдения [32].

Fernandez-Cadenas et al. оценивали влияние двух полиморфизмов генов *PAI-1* и *TAFI* на скорость реканализации средней мозговой артерии у пациентов с инсультом, получавших *rt-PA*. В ходе исследования не обнаружена связь между полиморфизмом *PAI-1 4G/5G* и скоростью реканализации. Однако полиморфизм *TAFI Thr325Ile* был достоверно связан с резистентностью к реканализации сосудистого русла при проведении тромболитической терапии. Комбинация двух полиморфизмов удваивала риск неудачной реканализации при проведении тромболиза [33]. При этом *Szegedi I. et al.* показали, что у пациентов с генотипом *PAI-15G/5G* наблюдается тенденция к увеличению объема внутримозгового кровоизлияния после лизиса по сравнению с носителями *PAI-1 4G*. При этом риск геморрагической трансформации после тромболиза у пациентов с острым ишемическим инсультом, обусловленный генотипом *PAI-15G/5G* возрастал в 5 раз (ОШ: 4,75, 95% ДИ: 1,18–19,06, $p=0,028$) [34].

Однако *Cruden N.L. et al.* удалось в своем исследовании доказать, что такие показатели как *TAFI*, растворимый лиганд *CD40L (sCD40L)* и C-реактивный белок в плазме крови не оказывают влияния на реперфузию у пациентов, получающих тромболитическую терапию по поводу ОИМ с подъемом сегмента *ST* [35]. *Kim S.H. et al.* не обнаружили различий в исходном уровне *TAFI* между группами пациентов с успешным и неэффективным тромболизом при остром ишемическом инсульте. Однако повышенные значения *PAI-1* в плазме крови до лечения были связаны с неудачей тромболиза на основании контрольной ангиографии [36]. *Sinkovic A.* в своем исследовании показал, что исходный уровень *PAI-1* более 4 Ед/мл ассоциируется с неэффективностью тромболиза у пациентов с ОИМ [37].

Однако *Paganelli F.* в свою очередь обнаружил, что значения *PAI-1* после тромболиза препаратом стрептокиназа у пациентов с ОИМ связаны с проходимость сосудистого русла. Было доказано, что повышенные уровни *PAI-1* в плазме крови через 6 и 18 часов после тромболиза ассоциированы с повторной реокклюзией инфаркт-зависимой артерии. В данной работе показано, что повышение уровня *PAI-1* более выражено после лечения стрептокиназой, чем после применения *rt-PA* [38]. Терапевтические подходы, направленные на подавление активности *PAI-1* после тромболиза, могут представлять интерес для повышения эффективности тромболиза при острой сосудистой патологии.

Уровни *PAI-1* и *TAFI* при поступлении пациентов с ишемическим инсультом (окклюзией средней мозговой артерии), получавших последовательную терапию *rt-PA*, были изучены *Ribo et al.* У пациентов с геморрагической трансформацией ими наблюдались более низкие исходные значения *PAI-1* при более высоком уровне *TAFI*. Комбинация исходных значений *PAI* менее 21,4 нг/мл и *TAFI* более 180% могла рассматриваться в виде прогностической модели риска симптоматического внутричерепного кровоизлияния. Чувствительность и специфичность модели составляла 75% и 97,6% соответственно [39]. *Ribo M.*, применяя *Roc*-анализ, показал, что исходное значение *PAI-1* более 34 нг/мл ассоциируется с резистентностью

реканализации средней мозговой артерии у пациентов с острым ишемическим инсультом при проведении тромболитической терапии. При этом чувствительность метода составила 84,6% и специфичность — 70% [40].

Takaozoe K. изучал показатели протромбина (PrC), комплекса ТАТ и PAI-1 в плазме крови у пациентов с ОИМ, которым проведен тромболитический курс. При поступлении уровни PrC были значительно повышены у пациентов с ОИМ по сравнению с контрольной группой ($2,5 \pm 0,4$ против $1,2 \pm 0,2$, $p < 0,01$). При выписке уровни в плазме PrC у пациентов с ОИМ снижаются до значений, незначительно отличающихся от таковых в контрольной группе. Уровни ТАТ различались в сравниваемых группах аналогично уровню PrC. Значения активности PAI-1 у пациентов с ОИМ были выше при поступлении, чем при выписке, и выше, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,01$). 32 пациента с ОИМ по результатам тромболитической терапии были разделены на две группы: группу с успешным (1-я группа) и группу с неэффективным тромболитическим курсом (2-я группа). Уровни PrC и ТАТ были выше во 2-й группе, чем в 1-й группе ($5,1 \pm 0,7$ против $1,6 \pm 0,2$, $p < 0,01$). При этом уровни активности PAI-1 были ниже во 2-й группе, чем в 1-й группе. Также были выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнями PrC и ТАТ как при поступлении ($r = 0,75$, $p < 0,0001$), так и при выписке ($r = 0,71$, $p < 0,0001$) [41].

В противоположность вышеперечисленным исследованиям *Cocho D.* показал, что ни один из гемостатических маркеров (фибриноген, F1.2, XIII и VII факторы, α_2 -PI, PAI-1 и TAFI) не предсказывал симптоматического кровоизлияния в головной мозг у пациентов с ишемическим инсультом, получавших *t-PA* [42].

Rupin A. в экспериментальном исследовании на крысах показал, что применение ингибитора PAI-1 значительно сокращает время лизиса по сравнению с контрольной группой (123 ± 30 с по сравнению 169 ± 33 с, $p < 0,05$), при уменьшении объема тромботических масс на $56 \pm 7\%$ [43]. В ряде исследований доказано, что остаточные пристеночные тромбы после проведения тромболитической терапии могут способствовать развитию атеросклероза за счет синтеза тромбоцитарного фактора роста, который стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке [44]. *Farrehi P.M.* изучал роль PAI-1 в эндогенном клиренсе артериальных тромбов у мышей с дефицитом данного биомаркера PAI-1(-). Было показано, что остаточные тромботические массы были обнаружены у 64,7% мышей с нормальным содержанием PAI-1(+) и у 33,9% у мышей с дефицитом PAI-1(-). Компьютерный планиметрический анализ показал, что средняя площадь поперечного сечения тромба составила $0,033 \pm 0,02$ мм² у мышей PAI-1(+) против $0,016 \pm 0,02$ мм² у мышей PAI-1(-). Автор пришел к выводу, что PAI-1 является важным фактором, определяющим тромболитический курс в местах повреждения сосудистой стенки [45]. *Colucci M.* использовал модель лизиса тромба *in vitro* у 103 здоровых доноров, изучая индивидуальную реакцию на фармакологическую концентрацию *rt-PA* и влияние на эту реакцию физиологических изменений параметров гемостаза. Многофакторный анализ показал, что и антиген PAI-1, и *Plg* независимо предсказывают низкий ответ на *rt-PA*. Однако, как ни удивительно, не только PAI-1, но и *Plg* отрицательно коррелировал с лизисом сгустка, индуцированным *rt-PA*. Наблюдение, что нейтрализация PAI-1 специфическими антителами как в плазме, так и внутри сгустка, не усиливает лизис сгустка, указы-

вает на то, что ингибирование PAI-1 недостаточно для ослабления тромболитической активности фармакологической концентрации *rt-PA*, и что его повышение аналогично повышению плазминогена, не является причиной устойчивости сгустка, а скорее случайным открытием. Сделан вывод, что тест на лизис тромба *in vitro* может помочь выявить пациентов, которые могут быть устойчивы к тромболитической терапии [46]. Однако *Vaughan D.E.* доказал, что повышенные уровни активного PAI-1 могут нейтрализовать тромболитические эффекты *rt-PA in vivo* и опровергают возможность того, что *t-PA* может диссоциировать от PAI-1 и восстанавливать свою активность в присутствии тромба [47]. *Sakamoto T.* показал, что дополнительное применение PrC после проведенного тромболитического курса в виде внутривенной инфузии приводит к меньшему проценту повторной тромботической окклюзии инфаркт-зависимой коронарной артерии, а также геморрагическим осложнениям. Это может быть обусловлено тем, что PrC подавляет повышенную активность PAI-1 в плазме после тромболитической терапии у пациентов с ОИМ [48].

Интересное исследование провел *Zhang S.*, который показал, что циркулирующие нейтрофилы могут способствовать резистентности к применению *rt-PA*. После тромболитической терапии было отмечено значительное увеличение количества циркулирующих нейтрофилов у пациентов с острым ишемическим инсультом без улучшения состояния, в то время как у пациентов с улучшением состояния изменения были незначительными. Кроме того, циркулирующие нейтрофилы активируют тромбоциты, эндотелиальные клетки и повышают прокоагулянтное состояние крови за счет повышения выработки *vWF* и PAI-1. При этом применение активированного PrC заметно ингибирует эти эффекты. Стратегия лечения, направленная на ингибирование синтеза циркулирующих нейтрофилов, может представлять собой многообещающий терапевтический подход для повышения эффективности тромболитической терапии у пациентов с острым ишемическим инсультом [49]. Результаты исследований, посвященных влиянию биомаркеров фибринолиза на исходы тромболитической терапии, представлены в таблице.

ИНГИБИТОР α_2 -ПЛАЗМИНА

Ингибитор α_2 -плазмина (α_2 -PI) является сериновой протеазой, образующей стабильный комплекс с плазмином, нейтрализуя при этом его активность. Мало что известно о факторах, модифицирующих включение α_2 -PI в фибриновый сгусток, и о том, имеет ли это клиническое значение [51].

В ряде научных исследований было обнаружено, что уровни α_2 -PI хорошо коррелируют со скоростью реканализации у пациентов с ишемическим инсультом, получавших *rt-PA*. В работе *Marti-Fabregas et al.* было доказано, что исходно низкий уровень α_2 -PI является независимым предиктором реканализации сосудистого русла у пациентов с острым ишемическим инсультом. При этом его уровень не связан с долгосрочным исходом у пациентов, получавших *rt-PA* в течение первых 3 часов [51].

В других исследованиях, хотя и было обнаружено снижение уровня α_2 -PI после лизиса, значения α_2 -PI не показали взаимосвязи с возникновением геморрагической трансформации или неблагоприятными исходами после тромболитической терапии [42].

Таблица

Результаты исследований, посвященных влиянию биомаркеров фибринолиза на исходы тромболитической терапии

Table

The results of studies on the impact of fibrinolysis biomarkers on thrombolysis outcome

Исследование/ первый автор исследования	Число пациентов в исследовании	Время забора крови для изучения биомар- керов фибринолиза	Используемые препараты для тромболитической	Исходы тромболитической	Значение <i>p</i> для связи между уровнем биомаркеров фибринолиза и исходами тромболитической
<i>Szegedi I. et al.</i> [34]	131 пациент с острым ишемическим инсультом	Оценка полиморфизма <i>PAI-1</i> 4G/5G	<i>rt-PA</i>	Внутричерепное кровоизлияние	У пациентов с генотипом <i>PAI-1</i> 5G/5G наблюдалась тенденция к увеличению объема внутричерепного кровоизлияния после лизиса по сравнению с носителями генотипа <i>PAI-1</i> 4G/4G (<i>p</i> =0,028)
<i>Ribo M. et al.</i> [39]	77 пациентов с острым ишемическим инсультом	Исходные значения <i>PAI-1</i> и <i>TAFI</i>	<i>rt-PA</i>	Внутричерепное кровоизлияние	Исходные значения <i>TAFI</i> >180% и <i>PAI-1</i> <21,4 нг/мл были ассоциированы с риском внутричерепного кровоизлияния (<i>p</i> <0,05)
<i>Fernandez-Cadenas I. et al.</i> [33]	139 пациентов с острым ишемическим инсультом	Оценка полиморфиз- мов <i>PAI-1</i> 4 G/5 и <i>TAFI</i> <i>Thr325Ile</i>	<i>rt-PA</i>	Скорость реканализации сосудистого русла при про- ведении тромболитической	1. Полиморфизм <i>PAI-1</i> 4 G/5 G не оказывал влияния на скорость реканализации сосу- дистого русла. 2. Полиморфизм <i>TAFI Thr325Ile</i> ассоции- рован с резистентностью к реканализации сосудистого русла к концу инфузии <i>rt-PA</i> (<i>p</i> =0,003)
<i>Martí-Fàbregas J. et al.</i> [50]	63 пациента с острым ишемическим инсультом	Исходные значения <i>PAI-1</i> , <i>TAFI</i> и 2-анти- плазмина	<i>rt-PA</i>	Функциональный исход (<i>mRS score</i> >2) через 3 меся- ца после тромболитической	Ни один из биомаркеров фибринолиза не был связан с функциональным исходом через 3 месяца после тромболитической (<i>p</i> >0,05)
<i>Ribo et al.</i> [39]	44 пациента с острым ишемическим инсультом	Исходные значения <i>PAI-1</i> и <i>TAFI</i>	<i>rt-PA</i>	Скорость реканализации сосудистого русла при про- ведении тромболитической	Исходно низкий уровень 2-антиплазмина являлся прогностическим показателем река- нализации сосудистого русла (<i>p</i> =0,038)
<i>Park S.Y. et al.</i> [26]	175 пациентов с острым ишемическим инсультом	Значения <i>PAI-1</i> в течение 24 часов после острого ишемического инсульта	<i>rt-PA</i>	Эффективность проведе- ния тромболитической	Уровень <i>PAI-1</i> >34 нг/мл является независи- мым предиктором резистентности к тромбо- лизису и неблагоприятного функционально- го исхода через 3 месяца (<i>p</i> =0,014)
<i>Park S.Y. et al.</i> [26]	175 пациентов с острым ишемическим инсультом	Значения <i>PAI-1</i> в течение 24 часов после острого ишемического инсульта	<i>rt-PA</i>	Функциональный исход (<i>mRS score</i> >2) через 3 меся- ца после тромболитической	Не было обнаружено взаимосвязи
<i>Zeng L. et al.</i> [27]	105 пациентов с острым ишемическим инсультом	Значения <i>PAI-1</i> , <i>t-PA</i> через 72 часа после острого ишемического инсульта	<i>rt-PA</i>	Функциональный исход (<i>mRS score</i> >2) через 3 меся- ца после тромболитической	Сниженные значения <i>PAI-1</i> ассоциирова- ны с хорошим функциональным исходом (<i>p</i> =0,026)
<i>Sinkovic A. et al.</i> [37]	60 пациентов с острым инфарктом миокарда	Исходный уровень <i>PAI-1</i>	Стрептокиназа	Эффективность проведе- ния тромболитической	Исходный уровень <i>PAI-1</i> > 4,0 ед./мл ассоци- ировался с неэффективностью тромболити- ческой (<i>p</i> <0,05)
<i>Alessi M.C. et al.</i> [32]	109 пациентов с острым ишемическим инсультом	Исходные, на 1-й день, затем со 2-го по 4-й дни, 7-й и 90-й дни после тромболитической значения <i>TAFI</i>	<i>rt-PA</i>	Клинический исход по шкале <i>NIHSS</i> на 2-й день и клинический исход по шкале <i>mRS</i> на 90-й день наблюдения	Высокий уровень <i>TAFI</i> был связан с более высокой суммой баллов по шкале <i>NIHSS</i> на 2-й день после тромболитической и неблагопри- ятным показателем по шкале <i>mRS</i> на 90-й день наблюдения
<i>Martí-Fàbregas J. et al.</i> [29]	40 пациентов с острым ишемическим инсультом	Значения <i>TAFI</i> , 2-анти- плазмина, фибриногена до введения и через 30 минут после оконча- ния инфузии <i>rt-PA</i>	<i>rt-PA</i>	1. Степень реканализации сосудистого русла 2. Вероятность повторной госпитализации	Ни один из исследуемых показателей не был взаимосвязан с реканализацией сосу- дистого русла и вероятностью повторной госпитализации (<i>p</i> >0,05)
<i>Brouns R. et al.</i> [30]	12 пациентов	Значения <i>TAFI</i> опре- деляли до, во время и после тромболитической	Урокиназа	Эффективность проведе- ния тромболитической	Высокие значения <i>TAFI</i> негативно влияют на эффективность и безопасность тромболити- ческой (<i>p</i> <0,05)

Примечания: *PAI-1* – ингибитор активатора плазминогена-1; *rt-PA* – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена; *TAFI* – активируемый тромбином ингибитор фибринолиза

Notes: *PAI-1* – plasminogen activator inhibitor-1; *rt-PA* – recombinant tissue plasminogen activator; *TAFI* – thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor

Bagoly Z. в своем исследовании показал, что повышение уровня FXIII фактора увеличивает включение α_2 -PI в фибриновый сгусток. Включение α_2 -PI в фибриновый сгусток в контрольной группе и у пациентов с благоприятным исходом статистически значимо не различалось (49,4±4,6% против 47,4±6,7%, *p*=1,0) после введения *rt-PA*, однако оно было значительно ниже у пациентов, перенесших внутричерепное кровоизлияние после тромболитической. Автор исследования пришел к выводу, что у пациентов с инсультом, проходящих курс внутривенного тромболитического, включение α_2 -PI в фибриновый сгусток демонстрирует связь с исходом

терапии, особенно с внутричерепным кровоизлиянием, связанным с тромболитическим. Также было выявлено, что полиморфизм α_2 -PI *p.Arg6Trp* не оказывал влияния на исходы проведения тромболитической терапии и на степень включения α_2 -PI в фибриновые сгустки ни в одной из исследуемых групп [52].

Reed G.L. в эксперименте *in vitro* показал, что ингибирование человеческого α_2 -PI моноклональным антителом заметно усиливает лизис сгустка активаторами *Plg* в модели тромбоза яремной вены кролика. Эти эксперименты предполагают, что комбинация ингибито-

ра α_2 -PI и активатора плазминогена может быть более эффективной тромболитической стратегией [53].

В другом исследовании было показано, что более высокие уровни α_2 -PI коррелировали с более выраженным ишемическим повреждением головного мозга, отеком головного мозга и снижением растворения тромба средней мозговой артерии. При этом дефицит α_2 -PI усиливал лизис тромботических масс при улучшении мозгового кровотока на фоне уменьшения риска инфаркта и отека головного мозга. Инактивация α_2 -PI через несколько часов после тромбоза средней мозговой артерии снижает риск инфаркта головного мозга ($p < 0,001$) и кровотечения ($p < 0,05$) [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание механизмов, лежащих в основе резистентности к проведению тромболитической терапии, которые приводят к низкой частоте реваскуляризации, имеет решающее значение для повышения эффективности данного вида лечения. Из представленных в данном обзоре результатов исследований можно сказать, что развитие неблагоприятных исходов после проведения тромболитической терапии связано с изменениями в фибринолитической системе. Оценка биомаркеров фибринолиза может дать возможность дифференци-

ровать пациентов, подверженных риску геморрагических осложнений либо неэффективности проведения данной терапии. Необходимо расширение определения стандартных лабораторных показателей крови за счет непосредственного определения значений PAI-I, TAFI, α_2 -PI у пациентов с острой сосудистой патологией в различные сроки проведения тромболитической терапии с целью прогнозирования его эффективности. У ряда пациентов в случае неоднократных эпизодов острых тромботических событий необходимо проводить генетический анализ на полиморфизм генов маркеров фибринолиза для выбора оптимальной стратегии их лечения.

В представленных исследованиях неоднородность объема выборки пациентов, различные временные точки забора и изучения различных маркеров фибринолиза, использование разнообразных фармакологических препаратов и способов их введения во время лизиса не дают четких рекомендаций, какие биомаркеры фибринолиза являются предиктором клинического исхода после проведения данной терапии. Однако некоторые биомаркеры показывают многообещающие результаты и нуждаются в дальнейшем изучении и валидации в больших группах населения с четко определенными схемами исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Narula N, Olin JW, Narula N. Pathologic Disparities Between Peripheral Artery Disease and Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(9):1982–1989. PMID: 32673526 <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312864>
- Udaya R, Sivakanesan R. Synopsis of Biomarkers of Atheromatous Plaque Formation, Rupture and Thrombosis in the Diagnosis of Acute Coronary Syndromes. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(5):53–62. PMID: 35410616 <https://doi.org/10.2174/1573405X1866622041113450>
- de Athayde Soares R, Matiello MF, Brochado Neto FC, Cury MVM, Duque de Almeida R, et al. Analysis of the results of endovascular and open surgical treatment of acute limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2019;69(3):843–849. PMID: 30679009 <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.07.056>
- Khandkar C, Madhavan MV, Weaver JC, Celermajer DS, Karimi Galougahi K. Atherothrombosis in Acute Coronary Syndromes-From Mechanistic Insights to Targeted Therapies. *Cells.* 2021;10(4):865. PMID: 33920201 <https://doi.org/10.3390/cells10040865>
- Güneş Y, Sincer I, Erdal E. Catheter-directed intra-arterial thrombolysis for lower extremity arterial occlusions. *Anatol J Cardiol.* 2019;22(2):54–59. PMID: 31375648 <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2019.63296>
- Fluck F, Augustin AM, Bley T, Kickuth R. Current Treatment Options in Acute Limb Ischemia. *Rof.* 2020;192(4):319–326. PMID: 31461761 <https://doi.org/10.1055/a-0998-4204>
- Brinjikji W, Madalina Mereuta O, Dai D, Kallmes DF, Savastano L, Liu Y, et al. Mechanisms of fibrinolysis resistance and potential targets for thrombolysis in acute ischaemic stroke: lessons from retrieved stroke emboli. *Stroke Vasc Neurol.* 2021;6(4):658–667. PMID: 34312319 <https://doi.org/10.1136/svn-2021-001032>
- Zeng J, Chen F, Chen Y, Peng M, Chen X, Yang Q, et al. Predictors of hemorrhagic complications after intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction patients: A single-center study of 391 cases. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(37):e27053. PMID: 34664830 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027053>
- Broderick C, Patel JV. Infusion techniques for peripheral arterial thrombolysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):CD000985. PMID: 34786692 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000985.pub3>
- Vakhtov D, Hakovirta H, Saarinen E, Oksala N, Suominen V. Prognostic risk factors for recurrent acute lower limb ischemia in patients treated with intra-arterial thrombolysis. *J Vasc Surg.* 2020;71(4):1268–1275. PMID: 31495677 <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.07.061>
- Abendschein DR, Baum PK, Verhallen P, Eisenberg PR, Sullivan ME, Light DR. A novel synthetic inhibitor of factor Xa decreases early reocclusion and improves 24-h patency after coronary fibrinolysis in dogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296(2):567–572. PMID: 11160645
- Ammollo CT, Semeraro F, Incampio F, Semeraro N, Colucci M. Dabigatran enhances clot susceptibility to fibrinolysis by mechanisms dependent on and independent of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Thromb Haemost.* 2010;8(4):790–798. PMID: 20088944 <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03739.x>
- Gram J, Munkvad S, Leebeek FW, Kluft C, Jespersen J. Reactive coagulation induced by plasmin in patients treated with recombinant tissue-type plasminogen activator. *Coron Artery Dis.* 1993;4(4):371–377. PMID: 8261210 <https://doi.org/10.1097/00019501-199304000-00009>
- Letunica N, Van Den Helm S, McCafferty C, Swaney E, Cai T, Attard C, et al. Proteomics in Thrombosis and Hemostasis. *Thromb Haemost.* 2022;122(7):1076–1084. PMID: 34753192 <https://doi.org/10.1055/a-1690-8897>
- Miles LA, Ny L, Wilczynska M, Shen Y, Ny T, Parmer RJ. Plasminogen Receptors and Fibrinolysis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1712. PMID: 33567773 <https://doi.org/10.3390/ijms22041712>
- Kietsiriroje N, Ariëns RAS, Ajjan RA. Fibrinolysis in Acute and Chronic Cardiovascular Disease. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(5):490–505. PMID: 33878782 <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718923>
- Hvas CL, Larsen JB. The Fibrinolytic System and Its Measurement: History, Current Uses and Future Directions for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18):14179. PMID: 37762481 <https://doi.org/10.3390/ijms241814179>
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Журина О.Н., Климентова Э.А., Поваров В.О. Фактор фон виллебранда при выполнении инвазивных вмешательств у больных с периферическим атеросклерозом. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.* 2021;29(3):389–396. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ79099>
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Короткова Н.В., Климентова Э.А., Поваров В.О. Метаболиты оксида азота при развитии осложнений после открытых реконструктивных вмешательств у пациентов с периферическим атеросклерозом. *Наука молодых.* 2021;9(3):407–414. <https://doi.org/10.23888/HMJ202193407-414>
- Puy C, Ngo ATP, Pang J, Keshari RS, Hagen MW, Hinds MT, et al. Endothelial PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) Blocks the Intrinsic Pathway of Coagulation, Inducing the Clearance and Degradation of FXIa (Activated Factor XI). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(7):1390–1401. PMID: 31242030 <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312619>
- Lin PY, Shen HC, Chen CJ, Wu SE, Kao HL, Huang JH, et al. The inhibition in tumor necrosis factor- α -induced attenuation in endothelial thrombomodulin expression by carvedilol is mediated by nuclear factor-kappaB and reactive oxygen species. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;29(1):52–59. PMID: 19333555 <https://doi.org/10.1007/s11239-009-0318-2>
- Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, Popyhova EB, Lagutina DD. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. *Klin Lab Diagn.* 2019;64(1):34–41. PMID: 30912882 <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-34-41>
- Scharfstein JS, Abendschein DR, Eisenberg PR, George D, Cannon CP, Becker RC, et al. Usefulness of fibrinogenolytic and procoagulant markers during thrombolytic therapy in predicting clinical outcomes in acute myocardial infarction. TIMI-5 Investigators. *Thrombolysis*

- in Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 1996;78(5):503–510. PMID: 8806332 [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(96\)00353-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00353-0)
24. Ueda T, Hatakeyama T, Sakaki S, Ohta S, Kumon Y, Uraoka T. Changes in coagulation and fibrinolytic system after local intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1995;35(3):136–143. PMID: 7770106 <https://doi.org/10.2176/nmc.35.136>
 25. Urano T, Suzuki Y, Iwaki T, Sano H, Honkura N, Castellino FJ. Recognition of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 as the Primary Regulator of Fibrinolysis. *Curr Drug Targets.* 2019;20(16):1695–1701. PMID: 31309890 <https://doi.org/10.2174/1389450120666190715102510>
 26. Park SY, Kim J, Kim OJ, Kim JK, Song J, Shin DA, et al. Predictive value of circulating interleukin-6 and heart-type fatty acid binding protein for three months clinical outcome in acute cerebral infarction: multiple blood markers profiling study. *Crit Care.* 2013;17(2):R45. PMID: 23497639 <https://doi.org/10.1186/cc12564>
 27. Zeng L, Liu J, Wang Y, Wang L, Weng S, Chen S, et al. Cocktail blood biomarkers: prediction of clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Eur Neurol.* 2013;69(2):68–75. PMID: 23154383 <https://doi.org/10.1159/000342896>
 28. Sillen M, Declerck PJ. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI): An Updated Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3670. PMID: 33916027 <https://doi.org/10.3390/ijms22073670>
 29. Martí-Fàbregas J, Borrell M, Cocho D, Martínez-Ramírez S, Martínez-Corral M, Fontcuberta J, Martí-Vilalta JL. Change in hemostatic markers after recombinant tissue-type plasminogen activator is not associated with the chance of recanalization. *Stroke.* 2008;39(1):234–236. PMID: 18048863 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.493767>
 30. Brouns R, Heylen E, Sheorajpanday R, Willemsse JL, Kunnen J, De Surgeolose D, et al. Carboxypeptidase U (TAFIa) decreases the efficacy of thrombolytic therapy in ischemic stroke patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(2):165–170. PMID: 18980797 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.09.002>
 31. Colucci M, Semeraro N. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: at the nexus of fibrinolysis and inflammation. *Thromb Res.* 2012;129(3):314–319. PMID: 22113149 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.10.031>
 32. Alessi MC, Gaudin C, Grosjean P, Martin V, Timsit S, Mahagne MH, et al. Changes in Activated Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Levels Following Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke Patients Correlate with Clinical Outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42(5–6):404–414. PMID: 27387478 <https://doi.org/10.1159/000447722>
 33. Fernandez-Cadenas I, Alvarez-Sabin J, Ribo M, Rubiera M, Mendioroz M, Molina CA, et al. Influence of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms on tissue-type plasminogen activator-induced recanalization in ischemic stroke patients. *J Thromb Haemost.* 2007;5(9):1862–1868. PMID: 17723126 <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02665.x>
 34. Szegedi I, Nagy A, Székely EG, Czuriga-Kovács KR, Sarkady F, Láncki LI, et al. PAI-1 5G/5G genotype is an independent risk of intracranial hemorrhage in post-lysis stroke patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(11):2240–2250. PMID: 31637872 <https://doi.org/10.1002/acn3.50923>
 35. Cruden NL, Graham C, Harding SA, Ludlam CA, Fox KA, et al. Plasma TAFI and soluble CD40 ligand do not predict reperfusion following thrombolysis for acute myocardial infarction. *Thromb Res.* 2006;118(2):189–197. PMID: 16055173 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.06.014>
 36. Kim SH, Han SW, Kim EH, Kim DJ, Lee KY, Kim DI, et al. Plasma fibrinolysis inhibitor levels in acute stroke patients with thrombolysis failure. *J Clin Neurol.* 2005;1(2):142–147. PMID: 20396461 <https://doi.org/10.3988/jcn.2005.1.2.142>
 37. Sinkovic A. Pretreatment plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels and the outcome of thrombolysis with streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1998;136(3):406–411. PMID: 9736130 [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(98\)70213-3](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(98)70213-3)
 38. Paganelli F, Alessi MC, Morange P, Maixent JM, Lévy S, Vague IJ. Relationship of plasminogen activator inhibitor-1 levels following thrombolytic therapy with rt-PA as compared to streptokinase and patency of infarct related coronary artery. *Thromb Haemost.* 1999;82(1):104–108. PMID: 10456462
 39. Ribo M, Montaner J, Molina CA, Arenillas JF, Santamarina E, Quintana M, et al. Admission fibrinolytic profile is associated with symptomatic hemorrhagic transformation in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2004;35(9):2123–2127. PMID: 10456462 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000137608.73660.4c>
 40. Ribo M, Montaner J, Molina CA, Arenillas JF, Santamarina E, Alvarez-Sabin J. Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost.* 2004;91(6):1146–1151. PMID: 15175801 <https://doi.org/10.1160/TH04-02-0097>
 41. Takazoe K, Ogawa H, Yasue H, Sakamoto T, Oshima S, Arai H, et al. Association of plasma levels of activated protein C with recanalization of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Thromb Res.* 1999;95(1):37–47. PMID: 10403685 [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(99\)00020-1](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(99)00020-1)
 42. Cocho D, Borrell M, Martí-Fàbregas J, Montaner J, Castellanos M, Bravo Y, et al. Pretreatment hemostatic markers of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2006;37(4):996–999. PMID: 16497981 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000206461.71624.50>
 43. Rupin A, Martin F, Vallez MO, Bonhomme E, Verbeuren TJ. Inactivation of plasminogen activator inhibitor-1 accelerates thrombolysis of a platelet-rich thrombus in rat mesenteric arterioles. *Thromb Haemost.* 2001;86(6):1528–1531. PMID: 11776323
 44. Custodio-Chablé SJ, Lezama RA, Reyes-Maldonado E. Platelet activation as a trigger factor for inflammation and atherosclerosis. *Cir Cir.* 2020;88(2):233–243. PMID: 32116325 <https://doi.org/10.24875/CIRU.19000725>
 45. Farrehi PM, Ozaki CK, Carmeliet P, Fay WP. Regulation of arterial thrombolysis by plasminogen activator inhibitor-1 in mice. *Circulation.* 1998;97(10):1002–1008. PMID: 9529269 <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.10.1002>
 46. Colucci M, Scopece S, Gelato AV, Dimonte D, Semeraro N. In vitro clot lysis as a potential indicator of thrombus resistance to fibrinolysis-study in healthy subjects and correlation with blood fibrinolytic parameters. *Thromb Haemost.* 1997;77(4):725–729. PMID: 9134650
 47. Vaughan DE, Declerck PJ, Van Houtte E, De Mol M, Collen D. Reactivated recombinant plasminogen activator inhibitor-1 (rPAI-1) effectively prevents thrombolysis in vivo. *Thromb Haemost.* 1992;68(1):60–63. PMID: 1514173
 48. Sakamoto T, Ogawa H, Takazoe K, Yoshimura M, Shimomura H, Moriyama Y, et al. Effect of activated protein C on plasma plasminogen activator inhibitor activity in patients with acute myocardial infarction treated with alteplase: comparison with unfractionated heparin. *J Am Coll Cardiol.* 2005;42(8):1389–1394. PMID: 14563580 [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)01059-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)01059-3)
 49. Zhang S, Cao Y, Du J, Liu H, Chen X, Li M, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to tissue plasminogen activator resistance in acute ischemic stroke. *FASEB J.* 2021;35(9):e21835. PMID: 34449927 <https://doi.org/10.1096/fj.202100471RR>
 50. Martí-Fàbregas J, Borrell M, Cocho D, Belvis R, Castellanos M, Montaner J, et al. Hemostatic markers of recanalization in patients with ischemic stroke treated with rt-PA. *Neurology.* 2005;65(3):366–370. PMID: 16087899 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000171704.50395.ba>
 51. Lirong T, Minmin X, Manqiu Y, Yanping L. Performance evaluation of thrombus molecular markers thrombomodulin, thrombin-antithrombin complex, plasmin- α 2-plasmin inhibitor complex, and tissue plasminogen activator-inhibitor complex by a chemiluminescence analyzer. *Hippokratia.* 2022;26(2):78–82. PMID: 37188051
 52. Bagoly Z, Baráth B, Orbán-Kálmándi R, Szegedi I, Bogáti R, Sarkady F, et al. Incorporation of α 2-Plasmin Inhibitor into Fibrin Clots and Its Association with the Clinical Outcome of Acute Ischemic Stroke Patients. *Biomolecules.* 2021;11(3):347. PMID: 33669007 <https://doi.org/10.3390/biom11030347>
 53. Reed GL 3rd, Matsueda GR, Haber E. Inhibition of clot-bound alpha 2-antiplasmin enhances in vivo thrombolysis. *Circulation.* 1990;82(1):164–168. PMID: 1694738 <https://doi.org/10.1161/01.cir.82.1.164>
 54. Reed GL, Hough AK, Wang D. Microvascular thrombosis, fibrinolysis, ischemic injury, and death after cerebral thromboembolism are affected by levels of circulating α 2-antiplasmin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(12):2586–2593. PMID: 25256235 <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304530>

REFERENCES

1. Narula N, Olin JW, Narula N. Pathologic Disparities Between Peripheral Artery Disease and Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(9):1982–1989. PMID: 32673526 <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312864>
2. Udaya R, Sivakanesan R. Synopsis of Biomarkers of Atheromatous Plaque Formation, Rupture and Thrombosis in the Diagnosis of Acute Coronary Syndromes. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(5):53–62. PMID: 35410616 <https://doi.org/10.2174/1573403X1866622041113450>
3. de Athayde Soares R, Matielo MF, Brochado Neto FC, Cury MVM, Duque de Almeida R, et al. Analysis of the results of endovascular and open surgical treatment of acute limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2019;69(3):843–849. PMID: 30679009 <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.07.056>
4. Khandkar C, Madhavan MV, Weaver JC, Celermajer DS, Karimi Galougahi K. Atherothrombosis in Acute Coronary Syndromes-From Mechanistic Insights to Targeted Therapies. *Cells.* 2021;10(4):865. PMID: 33920201 <https://doi.org/10.3390/cells10040865>
5. Güneş Y, Sincer I, Erdal E. Catheter-directed intra-arterial thrombolysis for lower extremity arterial occlusions. *Anatol J Cardiol.* 2019;22(2):54–59. PMID: 31375648 <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2019.63296>

6. Fluck F, Augustin AM, Bley T, Kickuth R. Current Treatment Options in Acute Limb Ischemia. *Rofa*. 2020;192(4):319–326. PMID: 31461761 <https://doi.org/10.1055/a-0998-4204>
7. Brinjikji W, Madalina Mereuta O, Dai D, Kallmes DF, Savastano L, Liu Y, et al. Mechanisms of fibrinolysis resistance and potential targets for thrombolysis in acute ischaemic stroke: lessons from retrieved stroke emboli. *Stroke Vasc Neurol*. 2021;6(4):658–667. PMID: 34312319 <https://doi.org/10.1136/svn-2021-001032>
8. Zeng J, Chen F, Chen Y, Peng M, Chen X, Yang Q, et al. Predictors of hemorrhagic complications after intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction patients: A single-center study of 391 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(37):e27053. PMID: 34664830 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027053>
9. Broderick C, Patel JV. Infusion techniques for peripheral arterial thrombolysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD000985. PMID: 34786692 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000985.pub3>
10. Vakhitov D, Hakovirta H, Saarinen E, Oksala N, Suominen V. Prognostic risk factors for recurrent acute lower limb ischemia in patients treated with intra-arterial thrombolysis. *J Vasc Surg*. 2020;71(4):1268–1275. PMID: 31495677 <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.07.061>
11. Abendschein DR, Baum PK, Verhallen P, Eisenberg PR, Sullivan ME, Light DR. A novel synthetic inhibitor of factor Xa decreases early reocclusion and improves 24-h patency after coronary fibrinolysis in dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;296(2):567–572. PMID: 11160645
12. Ammollo CT, Semeraro F, Incampo F, Semeraro N, Colucci M. Dabigatran enhances clot susceptibility to fibrinolysis by mechanisms dependent on and independent of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2010;8(4):790–798. PMID: 20088944 <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03739.x>
13. Gram J, Munkvad S, Leebeek FW, Kluft C, Jespersen J. Reactive coagulation induced by plasmin in patients treated with recombinant tissue-type plasminogen activator. *Coron Artery Dis*. 1993;4(4):371–377. PMID: 8261210 <https://doi.org/10.1097/00019501-199304000-00009>
14. Letunica N, Van Den Helm S, McCafferty C, Swaney E, Cai T, Attard C, et al. Proteomics in Thrombosis and Hemostasis. *Thromb Haemost*. 2022;122(7):1076–1084. PMID: 34753192 <https://doi.org/10.1055/a-1690-8897>
15. Miles LA, Ny L, Wilczynska M, Shen Y, Ny T, Parmer RJ. Plasminogen Receptors and Fibrinolysis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1712. PMID: 33567773 <https://doi.org/10.3390/ijms22041712>
16. Kietsiriroje N, Ariëns RAS, Aijan RA. Fibrinolysis in Acute and Chronic Cardiovascular Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2021;47(5):490–505. PMID: 33878782 <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718923>
17. Hvas CL, Larsen JB. The Fibrinolytic System and Its Measurement: History, Current Uses and Future Directions for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):14179. PMID: 37762481 <https://doi.org/10.3390/ijms241814179>
18. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Zhurina O, Klimentova EA, Povarov V. Von Willebrand factor in patients with peripheral artery disease who undergo invasive treatment. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(3):389–396. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ79099>
19. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Korotkova NV, Klimentova EA, Povarov VO. Nitric oxide metabolites in complications after open reconstructive procedures in patients with peripheral atherosclerosis. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(3):407–414. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/HMJ202193407-414>
20. Puy C, Ngo ATP, Pang J, Keshari RS, Hagen MW, Hinds MT, et al. Endothelial PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) Blocks the Intrinsic Pathway of Coagulation, Inducing the Clearance and Degradation of FXIa (Activated Factor XI). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(7):1390–1401. PMID: 31242030 <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312619>
21. Lin PY, Shen HC, Chen CJ, Wu SE, Kao HL, Huang JH, et al. The inhibition in tumor necrosis factor- α -induced attenuation in endothelial thrombomodulin expression by carvedilol is mediated by nuclear factor- κ B and reactive oxygen species. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29(1):52–59. PMID: 19333555 <https://doi.org/10.1007/s11239-009-0318-2>
22. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, Popyhova EB, Lagutina DD. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. *Klin Lab Diagn*. 2019;64(1):34–41. PMID: 30912882 <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-34-41>
23. Scharfstein JS, Abendschein DR, Eisenberg PR, George D, Cannon CP, Becker RC, et al. Usefulness of fibrinolytic and procoagulant markers during thrombolytic therapy in predicting clinical outcomes in acute myocardial infarction. TIMI-5 Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 1996;78(5):503–510. PMID: 8806532 [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(96\)00353-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00353-0)
24. Ueda T, Hatakeyama T, Sakaki S, Ohta S, Kumon Y, Uraoka T. Changes in coagulation and fibrinolytic system after local intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1995;35(3):136–143. PMID: 7770106 <https://doi.org/10.2176/nmc.35.136>
25. Urano T, Suzuki Y, Iwaki T, Sano H, Honkura N, Castellino FJ. Recognition of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 as the Primary Regulator of Fibrinolysis. *Curr Drug Targets*. 2019;20(16):1695–1701. PMID: 31309890 <https://doi.org/10.2174/1389450120666190715102510>
26. Park SY, Kim J, Kim OJ, Kim JK, Song J, Shin DA, et al. Predictive value of circulating interleukin-6 and heart-type fatty acid binding protein for three months clinical outcome in acute cerebral infarction: multiple blood markers profiling study. *Crit Care*. 2013;17(2):R45. PMID: 23497639 <https://doi.org/10.1186/cc12564>
27. Zeng L, Liu J, Wang Y, Wang L, Weng S, Chen S, et al. Cocktail blood biomarkers: prediction of clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2013;69(2):68–75. PMID: 23154383 <https://doi.org/10.1159/000342896>
28. Sillen M, Declerck PJ. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI): An Updated Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3670. PMID: 33916027 <https://doi.org/10.3390/ijms22073670>
29. Martí-Fàbregas J, Borrell M, Cocho D, Martínez-Ramírez S, Martínez-Corral M, Fontcuberta J, Martí-Vilalta JL. Change in hemostatic markers after recombinant tissue-type plasminogen activator is not associated with the chance of recanalization. *Stroke*. 2008;39(1):234–236. PMID: 18048865 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.493767>
30. Brouns R, Heylen E, Sheorajpanday R, Willemsse JL, Kunnen J, De Surgeloose D, et al. Carboxypeptidase U (TAFIa) decreases the efficacy of thrombolytic therapy in ischemic stroke patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(2):165–170. PMID: 18980797 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.09.002>
31. Colucci M, Semeraro N. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: at the nexus of fibrinolysis and inflammation. *Thromb Res*. 2012;129(3):314–319. PMID: 22131419 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.10.031>
32. Alessi MC, Gaudin C, Grosjean P, Martin V, Timsit S, Mahagne MH, et al. Changes in Activated Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Levels Following Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke Patients Correlate with Clinical Outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(5–6):404–414. PMID: 27387478 <https://doi.org/10.1159/000447722>
33. Fernandez-Cadenas I, Alvarez-Sabin J, Ribo M, Rubiera M, Mendioroz M, Molina CA, et al. Influence of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms on tissue-type plasminogen activator-induced recanalization in ischemic stroke patients. *J Thromb Haemost*. 2007;5(9):1862–1868. PMID: 17723126 <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02665.x>
34. Szegegi I, Nagy A, Székely EG, Czuriga-Kovács KR, Sarkady F, Láncai LI, et al. PAI-1 5G/5G genotype is an independent risk of intracranial hemorrhage in post-lysis stroke patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(11):2240–2250. PMID: 31637872 <https://doi.org/10.1002/acn3.50923>
35. Cruden NL, Graham C, Harding SA, Ludlam CA, Fox KA, et al. Plasma TAFI and soluble CD40 ligand do not predict reperfusion following thrombolysis for acute myocardial infarction. *Thromb Res*. 2006;118(2):189–197. PMID: 16055173 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.06.014>
36. Kim SH, Han SW, Kim EH, Kim DJ, Lee KY, Kim DI, et al. Plasma fibrinolysis inhibitor levels in acute stroke patients with thrombolysis failure. *J Clin Neurol*. 2005;1(2):142–147. PMID: 20396461 <https://doi.org/10.3988/jcn.2005.1.2.142>
37. Sinkovic A. Pretreatment plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels and the outcome of thrombolysis with streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1998;136(3):406–411. PMID: 9736150 [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(98\)70213-3](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(98)70213-3)
38. Paganelli F, Alessi MC, Morange P, Maixent JM, Lévy S, Vague IJ. Relationship of plasminogen activator inhibitor-1 levels following thrombolytic therapy with rt-PA as compared to streptokinase and patency of infarct related coronary artery. *Thromb Haemost*. 1999;82(1):104–108. PMID: 10456462
39. Ribo M, Montaner J, Molina CA, Arenillas JF, Santamarina E, Quintana M, et al. Admission fibrinolytic profile is associated with symptomatic hemorrhagic transformation in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2004;35(9):2123–2127. PMID: 10456462 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000137608.73660.4c>
40. Ribo M, Montaner J, Molina CA, Arenillas JF, Santamarina E, Alvarez-Sabin J. Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost*. 2004;91(6):1146–1151. PMID: 15175801 <https://doi.org/10.1160/TH04-02-0097>
41. Takazoe K, Ogawa H, Yasue H, Sakamoto T, Oshima S, Arai H, et al. Association of plasma levels of activated protein C with recanalization of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Thromb Res*. 1999;95(1):37–47. PMID: 10403685 [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(99\)00020-1](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(99)00020-1)
42. Cocho D, Borrell M, Martí-Fàbregas J, Montaner J, Castellanos M, Bravo Y, et al. Pretreatment hemostatic markers of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2006;37(4):996–999. PMID: 16497981 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000206461.71624.50>

43. Rupin A, Martin F, Vallez MO, Bonhomme E, Verbeuren TJ. Inactivation of plasminogen activator inhibitor-1 accelerates thrombolysis of a platelet-rich thrombus in rat mesenteric arterioles. *Thromb Haemost.* 2001;86(6):1528–1531. PMID: 11776323
44. Custodio-Chablé SJ, Lezama RA, Reyes-Maldonado E. Platelet activation as a trigger factor for inflammation and atherosclerosis. *Cir Cir.* 2020;88(2):233–243. PMID: 32116325 <https://doi.org/10.24875/CIRU.19000725>
45. Farrehi PM, Ozaki CK, Carmeliet P, Fay WP. Regulation of arterial thrombolysis by plasminogen activator inhibitor-1 in mice. *Circulation.* 1998;97(10):1002–1008. PMID: 9529269 <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.10.1002>
46. Colucci M, Scopece S, Gelato AV, Dimonte D, Semeraro N. In vitro clot lysis as a potential indicator of thrombus resistance to fibrinolysis-study in healthy subjects and correlation with blood fibrinolytic parameters. *Thromb Haemost.* 1997;77(4):725–729. PMID: 9134650
47. Vaughan DE, Declerck PJ, Van Houtte E, De Mol M, Collen D. Reactivated recombinant plasminogen activator inhibitor-1 (rPAI-1) effectively prevents thrombolysis in vivo. *Thromb Haemost.* 1992;68(1):60–63. PMID: 1514173
48. Sakamoto T, Ogawa H, Takazoe K, Yoshimura M, Shimomura H, Moriyama Y, et al. Effect of activated protein C on plasma plasminogen activator inhibitor activity in patients with acute myocardial infarction treated with alteplase: comparison with unfractionated heparin. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(8):1389–1394. PMID: 14563580 [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)01059-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)01059-3)
49. Zhang S, Cao Y, Du J, Liu H, Chen X, Li M, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to tissue plasminogen activator resistance in acute ischemic stroke. *FASEB J.* 2021;35(9):e21835. PMID: 34449927 <https://doi.org/10.1096/fj.202100471RR>
50. Martí-Fàbregas J, Borrell M, Cocho D, Belvis R, Castellanos M, Montaner J, et al. Hemostatic markers of recanalization in patients with ischemic stroke treated with rt-PA. *Neurology.* 2005;65(3):366–370. PMID: 16087899 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000171704.50395.ba>
51. Lirong T, Minmin X, Manqiu Y, Yanping L. Performance evaluation of thrombus molecular markers thrombomodulin, thrombin-antithrombin complex, plasmin- α 2-plasmin inhibitor complex, and tissue plasminogen activator-inhibitor complex by a chemiluminescence analyzer. *Hippokratia.* 2022;26(2):78–82. PMID: 37188051
52. Bagoly Z, Baráth B, Orbán-Kálmándi R, Szegedi I, Bogáti R, Sarkady F, et al. Incorporation of α 2-Plasmin Inhibitor into Fibrin Clots and Its Association with the Clinical Outcome of Acute Ischemic Stroke Patients. *Biomolecules.* 2021;11(3):347. PMID: 33669007 <https://doi.org/10.3390/biom11030347>
53. Reed GL 3rd, Matsueda GR, Haber E. Inhibition of clot-bound alpha 2-antiplasmin enhances in vivo thrombolysis. *Circulation.* 1990;82(1):164–168. PMID: 1694738 <https://doi.org/10.1161/01.cir.82.1.164>
54. Reed GL, Hough AK, Wang D. Microvascular thrombosis, fibrinolysis, ischemic injury, and death after cerebral thromboembolism are affected by levels of circulating α 2-antiplasmin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(12):2586–2593. PMID: 25256235 <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304530>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Калинин Роман Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>, kalinin-re@yandex.ru;

30%: сбор и обработка материала

Климентова Эмма Анатольевна

доктор медицинских наук, ассистент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0003-4855-9068>, klimentowa.emma@yandex.ru;

30%: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста

Сучков Игорь Александрович

доктор медицинских наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>, suchkov_med@mail.ru;

20%: концепция и дизайн исследования, редактирование

Егоров Андрей Александрович

доктор медицинских наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0003-0768-7602>, eea.73@mail.ru;

10%: сбор и обработка материала

Пшенников Александр Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0002-1687-332X>, pshennikov1610@rambler.ru;

10%: сбор и обработка материала

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The Impact of the Fibrinolytic System on the Outcomes of Thrombolytic Therapy

R.E. Kalinin, E.A. Klimentova[✉], I.A. Suchkov, A.A. Egorov, A.S. Pshennikov

Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnosis

I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Vysokovoltynaya Str. 9, Ryazan, Russian Federation 390026

✉ **Contacts:** Emma A. Klimentova, Doctor of Medical Sciences, Assistant, Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Surgery, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Email: klimentowa.emma@yandex.ru

ABSTRACT Thrombolysis is one of the effectively used methods for treating patients with acute vascular pathology. Despite the high technical success of this therapy, some problems of fibrinolytic treatment still remain unresolved. Resistance to thrombolytic agents with subsequent unsatisfactory reperfusion of the vascular bed is the most important of them. Currently, despite advances in the pharmacotherapy of drugs used in thrombolysis and improvements in the technical basis for its performance, the predictors that influence its outcome are still not clearly defined. The use of fibrinolytic drugs during thrombolysis induces activation of the procoagulative component of hemostasis in the form of increased activity of thrombin, prothrombin fragments 1.2 and the thrombin-antithrombin III complex in response to excessive fibrinolysis caused by this treatment method. This paradoxical procoagulant activation of the hemostatic system may be the cause of the lack of initial reperfusion of the vascular bed in 15–25% of cases, and from 5% to 15% of cases of early thrombotic reocclusion after initially successful thrombolysis. In parallel with the activation of the coagulation link of hemostasis against the background of this type of treatment, changes occur in the functioning of the fibrinolysis system, which directly affects the outcomes of thrombolysis. This paper provides a comprehensive overview of the spectrum of major markers of the fibrinolytic system that have been studied in the context of thrombolysis outcomes in patients with acute vascular pathology. It was concluded that it is necessary to expand the determination of laboratory blood parameters by directly determining the values of plasminogen activator inhibitor-1, thrombin-activated fibrinolysis inhibitor, α_2 -plasmin inhibitor in order to predict the outcome of thrombolysis.

Keywords: thrombolysis, fibrinolysis, hemorrhagic complications, thrombin-activated fibrinolysis inhibitor, plasminogen activator inhibitor-1, plasmin

For citation Kalinin RE, Klimentova EA, Suchkov IA, Egorov AA, Pshennikov AS. The Impact of the Fibrinolytic System on the Outcomes of Thrombolytic Therapy. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2024;13(4):631–640. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-631-640> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Roman E. Kalinin	Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head, Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; https://orcid.org/0000-0002-0817-9573 , kalinin-re@yandex.ru; 30%, collection and processing of material
Emma A. Klimentova	Doctor of Medical Sciences, Assistant, Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; https://orcid.org/0000-0003-4855-9068 , klimentowa.emma@yandex.ru; 30%, study concept and design, collection and processing of material, text writing
Igor A. Suchkov	Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; https://orcid.org/0000-0002-1292-5452 , suchkov_med@mail.ru; 20%, study concept and design, text editing
Andrey A. Egorov	Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; https://orcid.org/0000-0003-0768-7602 , eaa.73@mail.ru; 10%, collection and processing of material
Alexander S. Pshennikov	Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; https://orcid.org/0000-0002-1687-332X , pshennikov1610@rambler.ru; 10%, collection and processing of material

Received on 10.01.2024

Review completed on 16.07.2024

Accepted on 17.09.2024

Поступила в редакцию 10.01.2024

Рецензирование завершено 16.07.2024

Принята к печати 17.09.2024