

ВКЛАД СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ И ОТЯГОЩЕННОГО ОНКОАНАМНЕЗА В ФОРМИРОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ

CONTRIBUTION OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY AND AGGRAVATED ONCOANAMNESIS IN THE FORMATION OF THROMBOTIC READINESS STATE

Z. Ramazanova

Summary. The aim of the review is to highlight the main mechanisms of thrombotic readiness state (TRS) formation in patients with cardiovascular pathology (CHD, atherosclerosis, arterial hypertension) and aggravated oncoanamnesis. A keyword search in the text databases Scopus, Web of Science, and PubMed was conducted on literature sources on factors associated with the development of hypercoagulability in cardiovascular pathology and cancer history. Pathological STH is characterised by disturbances not only in the haemostasis system, but also in the microcirculatory channel, in the vascular endothelium. In ischaemic heart disease (IHD), the following mechanisms that increase the procoagulant potential of blood are identified: endothelial damage, blood stasis under conditions of decreased cardiac output, and slowing of fibrinolysis. Two main mechanisms of haemocoagulation activation in the presence of oncoprocess have been studied: direct activation of haemocoagulation and platelets due to cancer cell factors (tissue factor, podoplanin, platelet agonists, phosphatidylserine, cancer procoagulant, plasminogen activation inhibitor-1) and indirect activation resulting in the release of neutrophil extracellular traps. Data on the joint influence of CHD and cancer history on haemostasis are rather limited. Current methods of diagnosing this condition, including dilated coagulogram, thromboelastometry, thrombin generation test, and thrombodynamics test were analysed. The introduction of global tests (thromboelastometry, thrombin generation test, thrombodynamics test) for the diagnosis of STH is an important step in understanding the mechanisms underlying this condition.

Keywords: cardiovascular pathology, thrombotic readiness state, thrombodynamics test, methods of haemostasis system research, aggravated oncoanamnesis.

Состояние тромботической готовности (СТГ) объединяет в себе лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию, высокий уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, определенные клинические признаки предтромбоза (увеличение вязкости крови, замедление кровотока по данным дуплексного ангиосканирования, перманентные признаки органной дисфункции, тромбирование иглы при венепункции, нарушение фетоплацентарного кровотока и др. [1]).

Рамазанова Заира Гаджиабдуллаховна

Соискатель, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
zaira.ramazanova.1991@inbox.ru

Аннотация. Цель обзора — осветить основные механизмы формирования состояния тромботической готовности (СТГ) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (ИБС, атеросклероз, артериальная гипертензия) и отягощенным онкоанамнезом. Проведен поиск с использованием ключевых слов в текстовых базах данных Scopus, Web of Science, PubMed по литературным источникам о факторах, ассоциированных с развитием гиперкоагуляции при патологии сердечно-сосудистой системы и отягощенном онкоанамнезе. Патологическое СТГ характеризуется нарушениями не только в системе гемостаза, но и в микроциркуляторном русле, в эндотелии сосудов. При ишемической болезни сердца (ИБС) выделяют следующие механизмы, повышающие прокоагулянтный потенциал крови: эндотелиальное повреждение, стаз крови в условиях снижения сердечного выброса, замедление фибринолиза. Изучены два основных механизма активации гемокоагуляции при наличии онкопроцесса: прямая активации гемокоагуляции и тромбоцитов за счет факторов раковых клеток (тканевой фактор, подоплаин, тромбоцитарные агонисты, фосфатидилсерин, раковый прокоагулянт, ингибитор активации плазминогена-1) и непрякая активация, итогом которой является высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек. Данные о совместном влиянии ИБС и онкоанамнеза на гемостаз довольно ограниченные. Проанализированы современные методы диагностики данного состояния, включая расширенную коагулограмму, тромбоэластометрию, тест генерации тромбина, тест тромбодинамика. Внедрение глобальных тестов (тромбоэластометрия, тест генерации тромбина, тест тромбодинамика) для диагностики СТГ является важным шагом в понимании механизмов, лежащих в основе этого состояния.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, состояние тромботической готовности, тест тромбодинамика, методы исследования системы гемостаза, отягощенный онкоанамнез.

Понятие «состояние тромботической готовности» было впервые предложено группой ученых под руководством Момота А.П. (Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, ГБОУ «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул). СТГ обычно возникает при совместном действии различных факторов тромбогенного риска, таких как сердечная недостаточность и отягощенный онкоанамнез, и часто предшествует

ет тромбозу, либо сопровождает его, если антитромботическая терапия неэффективна [2]. Особенно опасно СТГ в связи с быстрым прогрессированием до состояния диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдрома), часто при наличии дополнительных факторов риска (кровопотеря, травма, операция, инфекция, роды) [3, 4].

Во всем мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и злокачественные новообразования занимают лидирующими места среди причин смертности населения [5, 6, 7]. Следует отметить, что ВТЭО является второй наиболее распространенной причиной смерти при онкопатологии, уступая только прогрессированию заболевания, а онкопатология является наиболее распространенной причиной смерти у пациентов с ВТЭО. Ежегодная встречаемость ВТЭО (венозных тромбоэмболических осложнений) у больных раком составляет 0,5 % по сравнению с 0,1 % в общей популяции. Активная форма онкопатологии составляет 20 % от общего числа ВТЭО и связана с более высокими показателями смертности [8].

Достоверная распространенность сочетания онкопатологии и ишемической болезни сердца (ИБС) до настоящего времени неизвестна. Несмотря на то, что ССЗ и отягощенный онкоанамнез обычно рассматриваются как два отдельных заболевания, они обладают рядом схожих факторов риска (например, ожирение, сахарный диабет). В связи с этим к 2030 году прогнозируется увеличение до 23,6 миллионов новых случаев онкозаболеваний [9, 10, 11].

По структуре летальности нарушения системы кровообращения являются причиной около 60% летальных исходов при самых различных патологиях. Более половины этих нарушений занимают тромбозы и массивные кровотечения. Таким образом, нарушения в системе гемостаза сопряжены с наиболее высокой летальностью. В последние годы наблюдается большой прогресс в исследовании механизмов патологии гемостаза. Это ведет к значительному пересмотру базовых представлений о том, как происходит формирование тромбов и остановка кровотечения [4].

Врачи отдельных специальностей решают конкретные задачи: нормализация артериального давления, достижение целевых значений липидного спектра, достижение ремиссии онкопатологии, забывая о таких грозных осложнениях, к которым может привести патология системы гемостаза [12]. Дополнительные факторы нарушения гемокоагуляции могут быть обнаружены при изучении механизмов хронического воспаления, которое является неотъемлемой частью патогенеза и прогрессирования как ССЗ, так и онкопатологии.

Увеличение продолжительности жизни, благодаря современным достижениям медицины, привело к тому,

что миллионы людей, выживших после онкопатологии, теперь подвержены риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [13]. С другой стороны, существенное продление жизни кардиологических пациентов за счет новых жизнеспасующих технологий, также способствует увеличению риска развития онкологических заболеваний [13].

Патофизиология СТГ при ССЗ

В процессе развития атеросклероза, как ведущей причины формирования ИБС, особое место занимают нарушения в системе гемостаза. Феномен развития тромбоза коронарных сосудов как причины инфаркта миокарда (ИМ) на фоне отсутствия атеросклеротического поражения коронарных артерий у молодых пациентов остается малоизученным [14]. В 2010 г. коллектив авторов Borissoff J.I., Heeneman S., Kilinc E., Kassak P., R. Van Oerle, Winckers K., Govers-Riemslog J.W.P., Hamulya'k K., Hackeng T.M., Daemen J.A.P., H. ten Cate, Spronk H.M.H. провели исследование эндогенного тромбинового потенциала и тромбин-антитромбинового комплекса, которые консолидировали прокоагулянтный профиль ранних атеросклеротических поражений. Они считали, что генерация тромбина *in vivo* может играть важную роль в регуляции прогрессирования атеросклероза. В настоящем исследовании авторы впервые изучили активность и присутствие соответствующих белков свертывания в связи с прогрессированием атеросклероза. Данное исследование показывает повышенное прокоагулянтное состояние атеросклеротических бляшек на ранней стадии по сравнению с бляшками на поздних стадиях, что может дать новое представление о роли коагуляции во время прогрессирования атеросклеротических бляшек [15]. В исследовании Chaudhary R., Sukhi A., Jindal M., Vyas A., Rout A., Bliden K., Tantry U., Gurbel P. в 2019 г. доказали, что женщины с необструктивной болезнью коронарных артерий более тромбогенны, чем мужчины. Это фундаментальное различие в тромбогенности может повлиять на результаты, связанные с полом, и требует дальнейшего изучения [16].

Рассмотрением особенностей гемостаза при ИБС и артериальной гипертензии (АГ) занимался коллектив авторов Елыкомов В.А., Номоконова Е.А., Ефремушкина А.А. в 2018 г. Авторы также выявили связь между наличием многососудистого поражения коронарных артерий и выраженностью СТГ. Больные ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий отличались более выраженными лабораторными признаками развития СТГ [17]. Шлык И.Ф. в 2019 году, наблюдая пациентов с ИБС в своем исследовании, писал: «выявлено повышение тромбогенного потенциала крови, в отличие от здоровых лиц, изменение показателей тромбодинамики в зависимости от сопутствующей патологии» [18]. Выводы, сделанные в ходе данного исследования,

согласуются с результатами различных авторов. Некоторые авторы отмечали необходимость проведения глобальных тестов диагностики СТГ, в связи с недостаточной эффективностью рутинной коагулограммы. Так, коллектив авторов Номоконова Е.А., Елыкомов В.А., Ефремушкина А.А. в 2017 г. утверждал: «отсутствуют различия показателей гемостазиограммы у пациентов с ИБС и здоровых лиц, по данным АЧТВ, ПВ, ТВ» [19]. В дальнейшем они внесли следующее уточнение: «отмечалась тенденция к увеличению показателей активации системы гемостаза (D-димер, РФМК)» [19]. В своей работе Шлык И.Ф. писал: «данные показатели являются маркерами прошедшего свертывания крови, не являются специфичными, так как их повышение в крови объясняется различными причинами (пожилой возраст, опухолевые и воспалительные заболевания). Отсутствие повышения D-димера при гиперкоагуляции может быть связано с дефицитом плазменных факторов свертывания крови. РФМК является короткоживущей субстанцией в крови, что затрудняет определение истинных его значений. В связи с этим определение D-димера и РФМК у пациентов с ИБС требует дополнительных исследований» [18]. Также Шлык И.Ф. в своей работе в 2019 году отмечал: «у пациентов с ИБС по данным теста тромбодинамика наблюдается увеличение показателей скорости роста сгустка (характеризует фазу распространения свертывания крови) и начальной скорости свертывания крови (момент инициации коагуляции), а также размера образовавшегося сгустка, по сравнению с здоровыми лицами. Регистрируется спонтанное тромбообразование при нормальном уровне фибриногена плазмы крови. Все это свидетельствует о наличии гиперкоагуляционного состояния» [18].

При наличии хронической сердечной недостаточности (ХСН) риски венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) значительно возрастают. При наличии ХСН дополнительными факторами риска тромботических событий являются: пожилой возраст, иммобилизация, инфекционный процесс, использование центральных венозных катетеров, имплантация ЭКС (электрокардиостимуляторов) и дефибрилляторов [20].

У пациентов с АГ, в том числе на ранних её стадиях, часто регистрируются различные нарушения системы гемостаза, в основном связанные с гиперфункцией свертывающих механизмов. Отмечается повышение активности не только сосудисто-тромбоцитарного звена, но и повышение функциональной активности плазменно-коагуляционного звена [21]. В работе Чупина А.В., Бекбосынова А.Ж. (2012 г.) получены данные, свидетельствующие о выраженном повышении активности механизмов плазменно-коагуляционного гемостаза, угнетении системы фибринолиза у пациентов с АГ, что определяет развитие СТГ у большинства пациентов [22].

Патофизиология СТГ при отягощенном онкоanamнезе

О взаимосвязи онкопатологии и гиперкоагуляционных изменений гемостаза впервые стало известно в середине 1800-х годов. Французский клиницист Арман Труссо выявил связь ВТЭО, как следствия активации прокоагуляционных механизмов, с наличием онкопатологии [23]. Несмотря на это, только в течение последних 30 лет данный прокоагулянтный механизм начал проясняться. Связь отягощенного онкоanamнеза с состоянием гиперкоагуляции была подтверждена многочисленными клиническими, биохимическими, патологоанатомическими и фармакологическими исследованиями. Особенности развития прокоагулянтного состояния, ассоциированного с онкопатологией, заключаются в патофизиологии патологии гиперкоагуляции, которая включает в себя выработку тканевого фактора и других прокоагулянтных веществ, нарушающих эндотелиальный баланс между про- и антикоагулянтными системами. В 1997 году Agneli G. и Cicco M. в 2004 году высказали похожие мысли: «активация системы гемостаза происходит в результате воздействия опухолевых прокоагулянтов, воспалительных цитокинов, тканевого фактора моноцитов, тканевых макрофагов и эндотелиальных клеток, а также повышения функциональной активности тромбоцитов приводит к появлению тромбина и отложению фибрина внутри и вокруг опухолевой ткани. Фибрин, с одной стороны, является основой развития венозных тромбозов, с другой стороны, связан с опухолевым ростом и метастазированием» [24, 25]. Похожие выводы были сделаны авторами Piccioli A., Girolami A.C. в 1999 и Loreto M.F., Martinis D.E., Corsi M.P. в 2000 г., которые утверждали: «Механизмом патогенеза тромботических осложнений является взаимодействие онкологического процесса, пациента и системы гемостаза в целом. Итогом данного взаимодействия является постоянная активация свертывающей системы крови под воздействием прокоагулянтов, выделяемых самой опухолью, воспалительных цитокинов, эндотелия сосудов, тканевого фактора клеток крови, активных тромбоцитов. Данные изменения приводят к появлению тромбина, отложению фибрина» [26, 27].

Злокачественность влияет на все параметры триады Вирхова: скорость кровотока, состояние гемокоагуляции и эндотелиальные нарушения. Коллективы авторов Bauer K.A., Levine M. в 1999 и Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. в 2005 году высказывались так: «тканевый фактор — трансмембранный гликопротеин, представляющий собой одноцепочечную молекулу, которая состоит из 263 аминокислотных остатков. Он действует как поверхностный рецептор и кофактор активации фактора VII. Связывание тканевого фактора с фактором VII приводит к образованию комплекса, активирующего факторы X и тромбин, в свою очередь запускающие внутрисосу-

дистое свертывание крови. Цитокины, высвобождаемые опухолевыми клетками, активируют коагулянтную активность на моноцитах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках. Этот процесс активированного свертывания усиливает клиническую ВТЭО [28, 29]. Тканевой фактор (ТФ) выделен из большинства опухолей» [28, 29]. Опухолевые клетки экспрессируют тканевой фактор и спонтанно выделяют тканевой фактор — положительные микрочастицы (МЧ) в кровь [30]. Они обладают высокой прокоагулянтной активностью. Тканевой фактор-положительные микрочастицы могут объяснить повышенную частоту венозных тромбозов, наблюдаемую у пациентов с онкопатологией [30]. В моделях на животных повышенные уровни опухолевых ТФ-положительных МЧ связаны с активацией коагуляции. Более того, эти МЧ связываются с участками эндотелиального повреждения и усиливают прокоагулянтный потенциал крови. Обнаружено, что у пациентов с онкопатологией повышен уровень циркулирующих ТФ-позитивных МЧ. Важно отметить, что несколько исследований показали, что повышенные уровни ТФ-позитивных МЧ коррелируют с развитием гиперкоагуляционных осложнений у больных раком [30]. Тканевой фактор приводит к созданию порочного круга, при котором наличие злокачественного процесса индуцирует гиперкоагуляционное состояние, а данное состояние, в свою очередь, способствует росту опухоли и метастазированию [29]. Раковый прокоагулянт — это, по мнению авторов Hillen H.F. и Loreto M.F., Martinis D.E., Corsi M.P., в 2000 году: «кальцийзависимая цистеиновая протеиназа, состоявшая из 674 аминокислотных остатков, которая непосредственно активирует фактор X, минуя фактор VII. Раковый прокоагулянт экспрессируют опухолевые клетки и эмбриональные ткани» [31, 32]. Далее, Loreto M.F., Martinis D.E., Corsi M.P. в 2000 г. описали: «опухолевые клетки активируют прокоагулянтное звено системы гемостаза за счет образования рецептора фактора V. Этот рецептор находится на поверхности мембран опухолевых клеток и ускоряет формирование протромбиназного комплекса (фактор V + фактор X + кальций + тромбоциты). Опухолевые клетки синтезируют прокоагулянт, сходный по свойствам с фактором XIII (усиливает прочность сформированного фибрина) [32]. Поскольку существует тесная взаимосвязь между раком и системой свертывания, циркулирующие биомаркеры активации различных отделов гемостаза (например, коагуляции, фибринолиза, тромбоцитов, эндотелия и других клеток крови) широко изучались для прогнозирования исходов рака наряду с прогнозированием тромботического риска [33]. Сложный патогенез данной проблемы и сопутствующих лабораторно-клинических синдромов с рекомендациями по диагностике и лечению рассматривали Green K.B., Silverstein R.L. в 1996 году [34].

Bromberg M.E., Cappello M. 1999 году и Hillen H.F. в 2000 году утверждали: «опухолевые клетки и цирку-

лирующие частицы мембран опухолевых клеток воздействуют на тромбоцитарное звено системы гемостаза, повышая адгезию и агрегацию тромбоцитов. Это происходит за счет образования тромбина, которое запускают мембраны опухолевых клеток, усиления метаболизма арахидоновой кислоты, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и повышения уровня фактора Виллебранда» [35, 31]. Помимо центральной роли тромбоцитов в гемостазе, они способствуют развитию патологических состояний, таких, как воспаление и опухолевая прогрессия. Аберрантная экспрессия и/или экспозиция прокоагулянтных факторов в микроокружении опухоли вызывают активацию тромбоцитов и последующее высвобождение факторов роста из гранул тромбоцитов. Пациенты с отягощенным онкоанамнезом обычно страдают от гиперкоагуляционных нарушений в результате индуцированной опухолью активации тромбоцитов [36].

Важным фактором, потенциально способствующим тромбозу, связанному с онкопатологией, является образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), известное как NETosis. Они состоят из внешней ДНК ядерного или митохондриального происхождения, связанной с гистонами и гранулярными протеазами, такими как нейтрофильная эластаза и миелопероксидаза. Эти внеклеточные ловушки помогают нейтрофилам ловить и убивать патогены, такие, как бактерии, вирус и грибки. Образование NETs впервые наблюдалось как новый иммунный ответ на бактериальную инфекцию, но с тех пор было обнаружено, что это является патологическим процессом при различных других воспалительных заболеваниях [36]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки образуются также в условиях стерильного воспаления, такого как онкопатология и аутоиммунитет, и могут способствовать тромбозу. Недавние данные показывают, что тромбоциты играют ключевую роль в определении того, когда и где должны образовываться нейтрофильные внеклеточные ловушки [36]. Биохимические механизмы данных осложнений рассматривали Bhagavan N.V., Chung-Fun Ha в 2011 г. [37]. Молекулярные аспекты особенностей патологии гемостаза при отягощенном онкоанамнезе изучали Bromberg M.E., Cappello M. в 1999 году [35]. Рак молочной железы является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием у женщин. При раке молочной железы NETosis был связан с ускоренным прогрессированием заболевания, метастазированием и осложнениями, такими как венозная тромбоемболия. Терапия, нацеленная на NET, продемонстрировала успех в доклинических моделях онкопатологии и может оказаться ценной клинической мишенью для замедления или остановки прогрессирования опухоли у пациентов с раком молочной железы. Понимание прогностических последствий образования NETosis, связанных с онкопатологией, в дополнение к разработке новых терапевтических средств, направленных на разрушение этих связей с NET, нужны для улучшения ре-

зультатов лечения пациентов с раком молочной железы в будущем [38]. Накапливающиеся данные указывают на то, что внеклеточные везикулы клеточного и тромбоцитарного происхождения, которые включают микро-везикулы, экзосомы и апоптотические тельца, участвуют в модуляции коагуляционного каскада при гемостазе и тромбозе. Поскольку эти внеклеточные везикулы связаны с межклеточной коммуникацией, молекулярной рециркуляцией и созданием метастатических ниш, они являются ценными диагностическими маркерами при тромботических и протромботических состояниях [39].

Тромбоэмболические осложнения как следствие гемокоагуляционных нарушений являются частым и потенциально фатальным осложнением у пациентов с распространенной онкопатологией [40]. Пациенты с отягощенным онкоанамнезом также имеют более высокие операционные риски развития гемокоагуляционных нарушений [41]. Гемокоагуляционные нарушения могут развиваться на любой стадии онкологического заболевания. Риск ВТЭО особенно высок при хирургическом вмешательстве, использовании центрального венозного катетера и химиотерапии [40]. Дополнительные факторы риска, такие как предшествующая ВТЭО, пожилой возраст, сердечная или дыхательная недостаточность, длительная неподвижность, наличие центральных венозных линий, эстрогены и широкий спектр наследственных и приобретенных гематологических состояний способствуют повышенному риску тромботических осложнений. Они должны тщательно анализироваться для оценки общего риска ВТЭ у каждого пациента [42]. Применение антикоагулянтов для профилактики и лечения ВТЭО требует подхода, ориентированного на пациента, из-за гетерогенной популяции пациентов и присущих им повышенных рисков тромбообразования и кровотечений [43]. Несмотря на такой относительно высокий риск ВТЭО, многим пациентам не назначают адекватную профилактику в до- и послеоперационном периодах [44]. Тромбоэмболия также является ведущей причиной смерти онкологических больных, получающих амбулаторную химиотерапию [45]. По данным исследования, проведенного в 2019 командой Fernandes C.J., L.T.K. Morinaga L.T.K., Alves J.L.Jr., Castro M.A., Calderaro D., Jardim C.V.P., Souza R., были сделаны выводы, что прямые пероральные антикоагулянты (эдоксабан и ривароксабан) оказались столь же эффективными и безопасными для лечения, как и НМГ (низкомолекулярные гепарины) и являются препаратами выбора у данных пациентов [46]. Относительный риск развития начального и рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) или легочной эмболии (ТЭЛА) среди пациентов со злокачественными новообразованиями по сравнению с пациентами без злокачественных новообразований четко не определен. Для этого анализа проводилось исследование в 1999 году с использованием база данных Medicare Provider Analysis and Review Record (MEDPAR). Были изучены па-

циенты, госпитализированные в течение 1988–1990 гг. только с ТГВ/ТЭЛА, ТГВ/ТЭЛА и злокачественным новообразованием, только злокачественным новообразованием или одним из нескольких незлокачественных заболеваний (кроме ТГВ/ТЭЛА). Была проанализирована ассоциация злокачественных новообразований и незлокачественных заболеваний с начальным эпизодом ТГВ/ТЭЛА, рецидивирующим ТГВ/ТЭЛА и смертностью. Исследование продемонстрировало, что пациенты с одновременным ТГВ/ТЭЛА и злокачественным новообразованием имеют более чем в три раза более высокий риск рецидива тромбоемболии и смерти от данных причин. Для таких пациентов может быть показана альтернативная стратегия ведения [47].

Рак возникает и прогрессирует на фоне глубоких нарушений системного гомеостаза. Происходит активация системы свертывания, которая остается под контролем молекулярных событий, происходящих в геноме раковой клетки. Таким образом, активация нескольких протипов онкогенных путей, таких как RAS, EGFR, HER2, MET, SHH, и потеря опухолевых супрессоров (PTEN, TP53) изменяют экспрессию, активность и везикулярное высвобождение эффекторов свертывания, как показано на примере тканевого фактора (TF). Эффекторы системы свертывания крови могут действовать как мишени, так и (косвенные) индукторы генетической прогрессии опухоли, и лучшее понимание этой связи может открыть новые диагностические и терапевтические возможности [48]. Носители мутаций фактора V Лейдена и протромбина 20210A имеют более высокий риск тромботических осложнений [49].

Оценка частоты гемокоагуляционных осложнений у пациентов с различными типами онкопатологии редко проводилась из-за низкой заболеваемости различными типами рака [50]. Однако известно, что разные типы рака имеют разную частоту тромбоза, при этом рак поджелудочной железы имеет один из самых высоких показателей [30].

В последние годы были предприняты усилия по созданию прогностических моделей для выявления онкологических больных с высоким риском развития ВТЭО, для которых использование тромбопрофилактики было бы полезным. Разрабатываются руководства по тромбопрофилактике и лечению тромбоза, связанного с раком. Изучается возможность использования антикоагулянтов в качестве противоопухолевых средств [29].

Современная диагностика СТГ

В условиях современных возможностей медицины показатели коагулограммы, в том числе расширенной, являются недостаточно информативными, исключая отдельные клинические ситуации. Так, повышение уровня

растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), является ранним маркером активации свертывания. Повышение данного показателя можно расценивать как риск патологической гиперкоагуляции. Недостатком данного маркера является отсутствие возможности проведения оценки эффективности антикоагулянтной терапии [3].

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) позволяет оценить отдельные факторы свертывания (VIII и IX), что необходимо для диагностики гемофилий. Показатель АЧТВ активно применяется для титрации дозы гепарина [3].

Протромбиновое время (ПВ) используют для определения уровня VII фактора свертывания. Удлинение ПВ наблюдается и при дефиците X, V, II факторов свертывания (всех витамин К-зависимых факторов). Модификацией данного теста является Международное Нормализованное Отношение (МНО). МНО применяют для контроля дозировки варфарина. Данный тест позволяет получить достоверный результат, не зависящий от реактива [3].

Тромбиновое время (ТВ) оценивает склонность фибрина к формированию сгустка. Удлинение ТВ выявляется при тяжелых дефицитах фибриногена, дисфибриногемии при приеме антикоагулянтов [3].

«Рутинные» тесты оценки системы гемостаза, которыми являются ПВ, АЧТВ, ТВ, информативны только для диагностики гипокоагуляции, но не несут смысловую нагрузку для диагностики гиперкоагуляционных сдвигов. Исследование уровня фибриногена входит в стандартную коагулограмму. Повышение данного показателя не служит ориентиром для оценки риска тромбозов, так как гиперфибриногенемия встречается как при физиологических состояниях (например, беременность), так и при патологии (онкология, инфекция и др.). В то же время гипофибриногенемия расценивается как риск кровотечений (особенно менее 1 г/л). На сегодня единственным доступным тестом для оценки функциональной активности системы фибринолиза является XIIIa-зависимый фибринолиз. Нормой считают диапазон от 5 до 12 минут. Значение менее 5 минут— гиперфибринолиз (риск кровотечения). Значения более 12 минут— гипофибринолиз (патологическая гиперкоагуляция) [3].

Отдельный показатель, являющийся количественным отражением активности системы фибринолиза является Д-димер (продукт распада тромба). Увеличение уровня Д-димера является маркером патологической гиперкоагуляции. Важным является, что при отрицательном результате Д-димера можно исключить тромбоз в венозном русле [3]. Без оценки функциональной активности системы фибринолиза (при помощи XIIIa-зависимого фибринолиза) невозможно оценить показатели РФМК

и Д-димер, так как при выраженном гипофибринолизе, уровень Д-димера может быть ложнонормальным [3].

В связи с тем, что «рутинные» тесты редко применяются для диагностики гиперкоагуляционных сдвигов, широкое распространение на сегодняшний день получили глобальные тесты оценки гемостаза. Доступными в настоящее время являются 3 глобальных теста: тромбоэластометрия, тест генерации тромбина и тромбодинамика [51].

При проведении тромбоэластометрии используют цельную кровь, что не требует специальной подготовки. Используются дополнительные индукторы, что позволяет проводить оценку разных составляющих системы гемостаза: внешнего пути, внутреннего пути, вклада фибриногена, тромбоцитов в качество сгустка и др. Из недостатков теста следует отметить отсутствие чувствительности к профилактическим дозам НМГ, слабую чувствительность к действию новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), широкие диапазоны норм [52].

Тест генерации тромбина — лабораторный метод определения динамики образования и инактивации *in vitro* основного фермента гемостаза-тромбина. В данном тесте используют плазму, что пролонгирует время, потраченное на подготовку к тесту. Основными параметрами оценки являются: время задержки свертывания, эндогенный тромбиновый потенциал. Напротив, анализ образования тромбина (TGA) является глобальным анализом, позволяющим проводить динамическую непрерывную и одновременную регистрацию комбинированных эффектов как образования тромбина, так и инактивации тромбина. Таким образом, TGA отражает результат прокоагулянтной и антикоагулянтной активности в крови и плазме [53].

В тесте тромбодинамика используют плазму, свободную от тромбоцитов, что удлиняет подготовку к исследованию. Рост сгустка после инициации происходит только за счет прокоагулянтной активности самой плазмы. В ходе исследования может регистрироваться образование спонтанных сгустков, что говорит о склонности к выраженной гиперкоагуляции. Из преимуществ: чувствителен к профилактическим дозам НМГ и нефракционированному гепарину (НФГ), варфарину; разработаны нормы по триместрам беременности. Из недостатков следует отметить отсутствие возможности дифференциальной диагностики отдельных составляющих гемостаза. Оценивают как хронометрические характеристики формирования сгустка, так и структуру самого сгустка [54]. Главным преимуществом данного метода является его работа «на опережение» до изменений в гемостазиограмме или повышения уровня Д-димера [3]. Коллектив авторов Синауридзе Е.И., Ованесов М.В., Пантелеев М.А. и др. в 2008 году дали такое определение тесту тромбо-

динамика: «новый метод исследования пространственной динамики роста сгустка фибрина (Тромбодинамика), разработанный в лаборатории физической биохимии Гематологического научного центра РАМН и описанный в ряде фундаментальных и прикладных работ» [55]. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Синауридзе Е.И., Атауллаханов Ф.И., Воробьев А.И. в 2011 г. писали: «в соответствии с описанием разработчиков анализ проводится в тонком слое плазмы, свертывание в которой активируется тканевым фактором, фиксированным на одной из сторон измерительной кюветы. В ходе исследования ведется видеосъемка растущего сгустка фибрина, параметры которого позволяют судить о динамике фибринообразования во времени и пространстве, в двух системах координат» [56]. Тест тромбодинамика — это новый глобальный метод диагностики системы гемостаза, который отслеживает пространственно-временное распространение свертывания крови, отделяя инициацию от фаз амплификации/распространения свертывания и визуализируя образование фибринового сгустка [57]. Недостатком данного метода можно считать отсутствие возможности оценки агрегатного состояния тромбоцитов и его вклада в формирование состояния тромботической готовности у конкретного пациента, отсутствие возможности дифференциальной диагностики разных составляющих гемостаза [3].

Заключение

Серьезные пробелы в понимании механизмов работы системы свертывания вносят существенный вклад в высокие показатели смертности пациентов кардионкологического профиля от патологии системы гемостаза.

При наличии у пациента ИБС происходит формирование перманентного прокоагулянтного состояния, предрасполагающего к развитию тромботических осложнений. В литературе, в свою очередь, есть описание патологии гемостаза при сочетании ИБС с облитерирующим атеросклерозом, с перенесенным инфарктом миокарда, но практически нет данных о сочетании с онкопатологией.

Тесная взаимосвязь между отягощенным онкоанамнезом и патологией гемокоагуляции хорошо известна. Поскольку число пациентов как с отягощенным онкоанамнезом, так и с сердечно-сосудистыми заболеваниями продолжает расти, повышенное внимание необходимо уделять области кардионкологии.

СТГ — это тромботически угрожаемое состояние. Своевременная диагностика данного состояния и его коррекция на начальном этапе позволит избежать ожидаемую сосудистую катастрофу.

Для получения более полной и достоверной информации о состоянии системы гемостаза необходимо провести глобальные тесты.

Проведенный обзор литературы по данной тематике показал, что сведений по изучению механизмов нарушений системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции при совместном воздействии ССЗ и онкопатологии крайне мало. Поэтому актуальным является продолжение исследований в данном направлении. Это поможет решить такую важную проблему как высокая летальность от тромботических осложнений у пациентов кардионкологического профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Момот А.П., Григорьева Е.В., Цывкина Л.П., Белозеров Д.Е., Тараненко И.А., Никитина Д.А., Мамаев А.Н., Строзенко Л.А., Сердюк Г.В., Петрекова О.В., Шахматов И.И., Беспалова О.В., Лыдина И.В., Ломаев И.С. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / под науч. ред. А.П. Момота / — Барнаул: изд-во Алтайского государственного университета. 2011;138.
2. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Состояние тромботической готовности — возможности современной диагностики и перспективы. // Медицинский алфавит. 2013; 20—23.
3. Сафиуллина С.И., Фейсханова Л.И. Состояние тромботической готовности в клинической практике: учеб. пособие. Ч. 1. 2017;15—25.
4. Атауллаханов Ф.И., Румянцев А.Г. Новые представления о свертывании крови // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018; 3:13—22. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-13-22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-predstavleniya-o-svertyvanii-krovi>
5. Heit J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016;(41):3—14. DOI 10.1007/s11239-015-1311-6.
6. Герасимов С.С., Давыдов М.И., Давыдов М.М. Современная стратегия хирургического лечения онкологических больных с тяжёлыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями // Российский онкологический журнал. 2018;23(3-6):120-128. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-3-6-120-128>. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-strategiya-hirurgicheskogo-lecheniya-onkologicheskikh-bolnyh-s-tyazholyimi-soputstvuyuschimi-serdechno-sosudistymi>
7. Белов Ю.В., Ким Э.Ф., Чарчян Э.Р., Беджанян А.Л., Шестаков А.Л., Базаров Д.В., Еременко А.А., Никода В.В., Дымова О.В., Фролова Ю.В. Настоящее и будущее онкокардиологической команды в современной многопрофильной хирургической клинике // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019;12(1):5—8. DOI: 10.17116/kardio2019120115. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2019/1/downloads/ru/1199663852019011005>
8. Abdol Razak N.B., Jones G., Bhandari M., Berndt M.C., Metharom P. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment // Cancers. 2018;10(10):380. DOI: 10.3390/cancers10100380. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/10/10/380>

9. Thun M.J., DeLancey J.O., Center M.M., Jemal A., Ward E.M. The global burden of cancer: Priorities for prevention. *Carcinogenesis*. 2010;31:100–110. DOI: 10.1093/carcin/bgp263.
10. Johnson C.B., Davis M.K., Law A., Sulpher J. Shared Risk Factors for Cardiovascular Disease and Cancer: Implications for Preventive Health and Clinical Care in Oncology Patients. *Canadian Journal of Cardiology Elsevier*. 2016;32:900–907/ DOI: 10.1016/j.cjca.2016.04.008.
11. Беспалов В.Г., Киракозов Д.А., Илюхин О.В. Сердечно-сосудистые эффекты химио— и лучевой терапии у онкологических больных: что должен знать кардиоонколог (часть I) // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2022;19(2):169–176. DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-169-176. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/serdechno-sosudistye-effekty-himio-i-luchevoy-terapii-u-onkologicheskikh-bolnyh-chto-dolzhen-znat-kardioonkolog-chast-i>
12. Арамисова Р.М., Камбачокова З.А., Болотокова А.Р. Выбор метода профилактики тромбоэмболических осложнений в группах риска // Трудный пациент. 2018;16(11): 12–17. DOI: 10.24411/2074-1995-2018-10025. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-metoda-proflaktiki-tromboembolicheskikh-oslozhneniy-v-gruppah-riska>
13. Koene, R.J., Prizment A.E., Blaes A., Konety, S. Cardio-oncology Related to Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2017;13(2):367–380. DOI: 10.1016/j.hfc.2016.12.006.
14. Федотова Л.А., Зорин В.Н., Пластун М.Ю. Гемостаз, фибринолиз при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. // Таврический медико-биологический вестник. 2013;16(4):183–186.
15. Borissoff J.I., Heeneman S., Kilinc E., Kassák P., Van Oerle R., Winckers K., Govers-Riemslog J.W., Hamulyák K, Hackeng T.M., Daemen M.J., ten Cate H., Spronk H.M. Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. *Circulation*. 2010;122:821–830. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.907121.
16. Chaudhary, R., Sukhi, A., Chaudhary, R., Jindal, M., Vyas, A., Rout, A., Bliden K., Tantry Ud., Gurbel, P. Gender differences in thrombogenicity among patients with angina and non-obstructive coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2019; 48(3):373–381. DOI: 10.1007/s11239-019-01901-1.
17. Елыкомов В.А., Номоконова Е.А., Ефремушкина А.А. Тромботические события и состояние тромботической готовности у пациентов с ишемической болезнью сердца // Бюллетень медицинской науки. 2018;3(11):53–57.
18. Шлык И.Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):48–54. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-2-48-54.
19. Елыкомов В.А., Номоконова Е.А., Ефремушкина А.А. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий и нарушения в системе гемостаза // Бюллетень медицинской науки. 2017;2(6).
20. Вереина Н.К., Агасян Д.Г., Чулков В.С. Риск венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):9–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3678. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/risk-venoznyh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy-u-patsientov-s-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnostyu>.
21. Kraft P, Nieswandt B, Stoll G, Kleinschnitz C. Akuter ischämischer Schlaganfall. Neue Ansätze in der Antithrombolyse [Acute ischemic stroke. New approaches to antithrombotic treatment]. *Nervenarzt*. German. 2012;83(4):435–49. DOI: 10.1007/s00115-011-3368-6.
22. Чупин А.В., Бекбосынов А.Ж. Сосудистые факторы нарушений церебрального кровотока при церебральном атеросклерозе // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2013. №1.
23. Дворецкий Л.И., Дядьков И.Н., Степанченко А.П., Дубровская Н.В. Венозный тромбоэмболизм как первая манифестация распространенного опухолевого процесса (синдром Труссо) // Бюллетень сибирской медицины. 2019;18(3):232–237. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-232-237. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/venoznyy-tromboembolizm-kak-pervaya-manifestatsiya-rasprostranennogo-opuholevogo-protsesta-sindrom-trusso>
24. Agnelii G. Venous thromboembolism and cancer: two way clinical association // *Thromb. Haemost.* — 1997;78(1):117–120.
25. Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2004;50(3):187–196. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2003.10.003.
26. Prandoni P, Piccioli A., Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica*. 1999; 84:437–445.
27. Loreto, M.F., De Martinis, M., Corsi, M.P., Modesti M., & Ginaldi L. Coagulation and cancer: Implications for diagnosis and management. *Pathology & Oncology Research*. 2000;6(4):301–312. DOI: 10.1007/bf03187336.
28. Bauer K.A., Levine M. Evaluation and management of the cancer patient with thrombosis // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol*. 1999:223–235.
29. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. Thrombosis and cancer. *American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting*. 2005;13(17):748–77.
30. Geddings J.E., Mackman N. Tumor-derived tissue factor–positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*. 2013;122(11):1873–80. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460139.
31. Hillen H.F. Thrombosis in cancer patients // *Ann. Oncol*. 2000;11(3):273–276. DOI: 10.1093/annonc/11.suppl_3.273.
32. Loreto M.F., Martinis D.E., Corsi M.P., Modesti M., Ginaldi L. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management // *Pathol. Oncol. Res*. 2000;6(4):302–312. DOI: 10.1007/BF03187336.
33. Falanga A., Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression // *Thromb. Res*. 2018;164(1):54–61. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.017.
34. Green K.B., Silverstein R.L. HYPERCOAGULABILITY IN CANCER. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 1996;10(2):499–530. DOI: 10.1016/s0889-8588(05)70349-x.
35. Bromberg M.E., Cappello M. Cancer and blood coagulation: molecular aspects // *Cancer*. 1999;3:132–138.
36. Cedervall J., Hamidi A., Olsson A.K. Platelets, NETs and cancer // *Thromb. Res*. 2018;164(1):48–52. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.049.
37. Bhagavan N.V., Chung-Fun Ha. Essential of Medical Biochemistry. *Biochemistry of Hemostasis*. Elsevier Inc., USA. 2011;473–486. DOI:10.1016/C2009-0-00064-6.
38. Snoderly H.T., Boone B.A., Bennewitz M.F. Neutrophil extracellular traps in breast cancer and beyond: current perspectives on NET stimuli, thrombosis and metastasis, and clinical utility for diagnosis and treatment. *Breast Cancer Research*. 2019;21(1):145. DOI: 10.1186/s13058-019-1237-6.
39. Al-Koussa H., AlZaim I., El-Sabban M.E. Pathophysiology of Coagulation and Emerging Roles for Extracellular Vesicles in Coagulation Cascades and Disorders // *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(16):4932. DOI: 10.3390/jcm11164932. URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/16/4932>.

40. Agnelli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thrombosis Research*. 2010;125(2):17–20. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70007-4.
41. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., Scarpa R.M., Tonelli F., Bonizzoni E., Moia M., Parazzini F., Rossi R., Sonaglia F., Valarani B., Bianchini C., Gussoni G. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243(1):89–95. DOI: 10.1097/01.sla.0000193959.44677.48.
42. Anderson F.A., Jr., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:9–16. DOI: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6.
43. Barsam S.J., Patel R., Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2013;161(6):764–77. DOI: 10.1111/bjh.12314.
44. Bertero E., Robusto F., Rulli E., D'Ettorre A., Bisceglia L., Staszewsky L., Maack C., Lepore V., Latini R., Ameri P. Cancer Incidence and Mortality According to Pre-Existing Heart Failure in a Community—Based Cohort. *J Am Coll Cardiol CardioOnc*. 2022;4(1):98–109. DOI:10.1016/j.jacc.2021.11.007.
45. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;(5):632–34. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
46. Fernandes C.J., Morinaga L.T.K., Alves J.L.Jr., Castro M.A., Calderaro D., Jardim C.V.P., Souza R. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why // *European Respiratory Review*. 2019;28(151):180119. DOI: 10.1183/16000617.0119-2018.
47. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C., Tahsildar H.I., Sivinski L.D., Beyth R., Rimm A.A. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999;(78):285–91. DOI: 10.1097/00005792-199909000-00001.
48. Magnus N., D'Asti E., Meehan B., Garnier D., Rak J. Oncogenes and the coagulation system — forces that modulate dormant and aggressive states in cancer // *Thromb. Res*. 2014;133(2):1–9. DOI: 10.1016/S0049-3848(14)50001-1.
49. Blom, J.W., Doggen, C.J., Osanto, S., Rosendaal, F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–22. DOI: 10.1001/jama.293.6.715.
50. Blom J.W., Vanderschoot J.P.M., Oostindier M.J., Osanto S., van der Meer F.J., Rosendaal F.R. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(3):529–35. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x.
51. Воробьев А.И. Практикующая коагулопатия. М.: Практическая медицина. 2012:192.
52. Буланов А.Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике— Ньюдиамед, Москва. 2015:116.
53. Binder N. B., Depasse F., Mueller J., Wissel T., Schwes S., Germer M., Hermes B., Turecek P.L. Clinical use of thrombin generation assays // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(12):2918–2929. DOI: 10.1111/jth.15538.
54. Папаян Л.П., Головина О.Г. Чечеткин А.В., Бессмельцев С.С., Капустин С.И., Каргин В.Д., Шмелева В.М., Матвиенко О.Ю., Смирнова О.А., Наместников Ю.А. Алгоритм диагностики гемостаза и мониторинг анти тромботической терапии. Методические рекомендации. Санкт-Петербург. 2016:18.
55. Ovanesov M.V., Panteleev M.A., Sinauridze E.I., Kireev D.A., Plyushch O.P., Kopylov K.G., Lopatina E.G., Saenko E.L., Ataullakhanov F.I. Mechanisms of action of recombinant activated factor VII in the context of tissue factor concentration and distribution. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(8):743–55. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3283104093.
56. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Синауридзе Е.И., Атауллаханов Ф.И., Воробьев А.И. Практическая коагулология. М.: Практическая медицина. 2011:192.
57. Calderara D.B., Aliotta A., Zermatten M.G., Kröll D., Stirnimann G., Alberio L. Hyper-coagulability in obese patients accurately identified by combinations of global coagulation assay parameters // *Thrombosis Research*. 2020;187:91–102. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.01.012.

© Рамазанова Заира Гаджиабдуллаховна (zaira.ramazanova.1991@inbox.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»