

УДК 616.1: 616.151.4:616-006.6
DOI 10.25587/SVFU.2023.35.25.011

З. Г. Рамазанова, С. С. Паршина

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С АКТИВНЫМ ОНКОПРОЦЕССОМ

Аннотация. На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания и онкопатология лидируют в структуре смертности населения во всем мире. Сложность диагностики гемокоагуляционных осложнений при данной коморбидной патологии остается актуальной проблемой в настоящее время. Целью нашего исследования является изучение механизмов формирования состояния тромботической готовности с помощью теста тромбодинамика на примере пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, артериальная гипертензия) и отягощенным онкоанамнезом в зависимости от активности онкопроцесса. Исследование проведено у 100 пациентов в возрасте от 37 до 86 лет: у 60 пациентов с активным онкопроцессом (1 группа) и 40 пациентов с онкопроцессом в ремиссии (2 группа). Изучение клинических, анамнестических данных, данных лабораторных показателей выполнено с применением статистического анализа. Основное внимание уделено показателям теста тромбодинамика (как скоростным, так и структурным). Было установлено, что наиболее информативными показателями оценки состояния системы гемостаза у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и отягощенным онкоанамнезом в зависимости от активности онкопроцесса являются показатели тромбодинамики как скоростные, так и структурные. Данные показатели были выше при активной онкопатологии, чем при онкопатологии в стадии ремиссии. Практически у половины пациентов кардиологического профиля с отягощенным онкоанамнезом, независимо от активности онкологического процесса, встречается состояние тромботической готовности. При этом различий по данным стандартной коагулограммы в обеих группах выявить не удалось. Применение теста тромбодинамика у пациентов кардиологического профиля с отягощенным онкоанамнезом позволяет выявить состояния тромботической готовности и установить степень влияния активности онкопроцесса на формирование данного состояния, что демонстрирует принципиально новые аспекты диагностики прокоагулянтных состояний у пациентов данного профиля.

Ключевые слова: кардиология, отягощенный онкоанамнез, тест тромбодинамика, гемостаз, стандартная коагулограмма, состояние тромботической готовности.

РАМАЗАНОВА Заира Гаджиабдуллаховна – соискатель ученой степени канд. мед. наук, аспирант кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-кардиолог ЧУЗ «КБ «РЖД – Медицина» г. Саратов». Тел.: 89626213138. ORCID: 0000-0003-0984-6611

RAMAZANOVA Zaira Gadzhiabdullakhovna – candidate for the degree of Candidate of Medical Sciences, postgraduate student of the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, cardiologist at the Clinical Hospital “RZD-Medicine”, Saratov. Phone: +79626213138. ORCID: 0000-0003-0984-6611

ПАРШИНА Светлана Серафимовна – доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0003-0491-1306

PARSHINA Svetlana Serafimovna – Doctor of Medical Sciences, Docent, Professor, Department of Internal Medicine with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0491-1306

Z. H. Ramazanova, S. S. Parshina

MECHANISMS OF THROMBOTIC READINESS STATE FORMATION IN CARDIOLOGICAL PATIENTS WITH ACTIVE ONCOLOGICAL PROCESS

Abstract. Today cardiovascular diseases and oncopathology are leading causes in the structure of mortality worldwide. The complexity of diagnostics of haemocoagulation complications in this comorbid pathology remains an urgent problem at present. The aim of our study was to investigate the mechanisms of thrombotic readiness state formation using the thrombodynamics test on the example of patients with cardiovascular diseases (CHD, arterial hypertension) and aggravated oncoanamnesis depending on the activity of oncoprocess. The study was conducted in 100 patients aged 37 – 86 years: 60 patients with active oncoprocess (group 1) and 40 patients with oncoprocess in remission (group 2). Clinical, anamnestic and laboratory data were studied using a statistical analysis. The main attention was paid to the thrombodynamics test indicators (both velocity and structural). It was found that the most informative indicators of the haemostasis system state estimation in patients with cardiovascular pathology and aggravated oncoanamnesis depending on the oncoprocess activity are thrombodynamic indices both velocity and structural. Almost half of cardiological patients with an aggravated oncoanamnesis had a state of thrombotic readiness irrespective of the activity of the oncological process. These indices were higher in active oncopathology than in oncopathology in remission. At the same time no differences in the data of standard coagulogram in both groups could be revealed. Application of thrombodynamics test in cardiological patients with oncoanamnesis allows to reveal the states of thrombotic readiness and to establish the degree of influence of oncoprocess activity on the formation of this state, which demonstrates fundamentally new aspects of diagnostics of procoagulant states in patients of this profile.

Keywords: cardiology, aggravated oncoanamnesis, thrombodynamics test, haemostasis, standard coagulogram, thrombotic readiness status.

Введение.

По мнению ряда авторов, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной в структуре смертности онкологических пациентов, за исключением прогрессирования основного заболевания [1]. Ежегодная заболеваемость тромботическими осложнениями у пациентов с онкопатологией составляет 0,5 % по сравнению с 0,1 % в общей популяции. Активная форма онкопатологии занимает 20 % от общей заболеваемости системы гемостаза [2]. Патология системы кровообращения – причина около 60 % летальных исходов при самых различных состояниях. Понимание механизмов системы свертывания является основой успешного лечения данных нозологий. В последние годы наблюдается большой прогресс в исследовании этих механизмов [3].

В связи с усовершенствованием методов лечения (высокотехнологичные методы лечения) ССЗ (реваскуляризация миокарда, сердечная ресинхронизирующая терапия, коррекция клапанной патологии и др.) и онкопатологии (хирургическое лечение, в том числе эндопротезирование, реконструктивно-пластические, микрохирургические и видеоэндоскопические операции, лучевая терапия, лекарственная терапия и их комбинации) увеличивается число выживших пациентов, которые с возрастом подвергаются повышенному риску развития как онкопатологии, так заболеваний сердечно-сосудистой системы в связи с сохранением общих факторов риска (например, ожирение, сахарный диабет). У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями может развиваться онкопатология, что потребует соответствующего агрессивного лечения и способствует увеличению заболеваемости и смертности. В связи с увеличением продолжительности жизни распространенность ССЗ и онкопатологии будет увеличиваться. Кардиологи и онкологи должны сотрудничать, чтобы свести к минимуму воздействие этих двух распространенных групп заболеваний [4 – 6]. Определение коагуляционного профиля пациента во многих ситуациях имеет решающее значение для клиницистов. В настоящее время применение рутинной коагулограммы не является достаточно информативным. Широкое распространение получают

глобальные тесты оценки гемостаза, в том числе тест тромбодинамика. Главным преимуществом теста тромбодинамика является его работа «на опережение» до изменений в стандартной гемостазиограмме. Выделяют параметры теста: задержка роста сгустка (Tlag), скорость роста сгустка (V), начальная скорость роста сгустка (Vi), стационарная скорость роста сгустка (Vst) и размер сгустка через 30 мин (CS). Определяют также плотность сгустка (D – интенсивность светорассеяния), время появления спонтанных сгустков (Tsp – время до заполнения спонтанными сгустками 5 % площади кюветы вдали от фронта основного сгустка) [7 – 8]. В нашем исследовании патология системы гемостаза рассматривается с позиции развития состояния тромботической готовности (СТГ). Данное понятие впервые предложила команда Алтайского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава РФ во главе с А.П. Момотом. Термин объединил в себе лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию, высокий уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, определенные клинические признаки предтромбоза (перманентные признаки органной дисфункции, увеличение вязкости крови, тромбирование иглы при венепункции и др.) [9]. В свете представленных данных степень изучения проблемы диагностики нарушений гемостаза при ССЗ и онкопатологии нельзя считать достаточной. Важность изучения особенностей данного состояния при сочетании патологии сердечно-сосудистой системы и отягощенного онкоанамнеза не оставляет сомнений.

Цель исследования: изучение механизмов формирования состояния тромботической готовности с помощью теста тромбодинамика на примере пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, артериальная гипертензия) и отягощенным онкоанамнезом в зависимости от активности онкопроцесса.

Задачи исследования: провести анализ отличий состояния системы гемостаза у пациентов с патологией ССЗ с отягощенным онкоанамнезом в зависимости от активности онкопроцесса; оценить и сравнить возможности развернутой коагулограммы и глобального теста тромбодинамика в выявлении СТГ в указанных группах пациентов.

Материалы и методы.

Обследованы 100 пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы (стабильные формы ИБС, артериальная гипертензия) и отягощенным онкоанамнезом. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа включала пациентов с активным онкопроцессом (60 человек), во 2 группу вошли пациенты с онкопроцессом в стадии ремиссии (40 человек). Критериями включения пациентов в исследование были: наличие у пациента стабильной формы ИБС/артериальной гипертензии или их сочетания; отягощенный онкологический анамнез. Критериями исключения явились: острые формы ИБС, острые формы нарушения мозгового кровообращения на момент включения в исследование; злоупотребление алкоголем; употребление наркотических препаратов; сенильная деменция; пациенты на гемодиализе (в т.ч. пациенты с ХБПС5, СКФ <15 мл/мин/1,73 м²); острая печеночная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность II – III стадии.

По половому составу среди пациентов преобладали женщины (72 %), по возрастному – пациенты пожилого возраста – 58 человек (35; 85).

Все больные стенокардией напряжения и/или с перенесенным в анамнезе инфарктом миокарда получали общепринятую базисную медикаментозную терапию, включавшую в себя ингибиторы АПФ/ антагонисты рецепторов ангиотензина II, б-адреноблокаторы, дезагреганты, статины, при необходимости – диуретики, антагонисты медленных кальциевых каналов, нитраты, антиаритмические препараты. Пациенты с артериальной гипертензией получали стандартную антигипертензивную терапию (ингибиторы АПФ/ антагонисты рецепторов ангиотензина II, б-адреноблокаторы, при необходимости – диуретики, антагонисты медленных кальциевых каналов, препараты центрального действия, антиаритмические препараты, дезагреганты, статины). Пациенты с наличием фибрилляции предсердий получали антикоагулянты (непрямые оральные (варфарин) или прямые оральные). Группы были сопоставимы по возрасту, полу,

основным клиническим характеристикам, локализации онкопроцесса, наличию сопутствующих заболеваний, медикаментозной терапии сердечно-сосудистой патологии. Пациенты 1 группы, наряду со стандартной медикаментозной терапией ССЗ, получали лечение по поводу сопутствующей онкопатологии под наблюдением онколога. У всех пациентов подробно изучен анамнез. В соответствии с критериями диагностики СТГ, пациенты обеих групп имели перманентные признаки органной дисфункции (ХСН либо ХБП).

Статистическая обработка материала проводилась при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 13.3 и программы Microsoft Excel 2013. Обработка полученных результатов включала проверку гипотез о виде распределения, о равенстве средних, дисперсий и т.д. В зависимости от типа распределения данных использовались параметрические либо непараметрические критерии: Стьюдента, Фишера, Хи-квадрат, Манна-Уитни, Уилкоксона. Однородность изучаемых групп больных проверялась по всем изучаемым показателям. При оценке корреляционных связей в работе приводятся только значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$).

По локализации онкопатологии чаще всего встречались рак молочных желез, первично-множественный рак (ПМР), рак органов ЖКТ (желудочно-кишечный тракт) и поджелудочной железы (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов в зависимости от особенностей онкоанамнеза

Характеристики онкологического процесса	1 группа, %	2 группа, %
Активный онкопроцесс	60	-
Онкопроцесс в ремиссии	-	40
Давность выявления		
В момент госпитализации	18	1
<6 месяцев	22	3
6-12 месяцев	6	7
1-5 лет назад	6	14
5-10 лет назад	5	4
>10 лет назад	3	11
Локализация		
Рак молочных желез	21	11
Первично-множественный рак	11	5
Рак матки, эндометрия, яичников, вульвы	5	5
Рак простаты	3	4
Рак органов ЖКТ и поджелудочной железы	15	4
Рак почек, мочевого пузыря	2	3
Рак кожи	2	3
Рак легких	1	2
Рак щитовидной железы	-	1
Рак миндалин	-	1
Лимфома Ходжкина	-	1

Пациенты 1 группы получали следующее лечение по поводу активного онкопроцесса: оперативное лечение – 14 %, полихимиотерапию (ПХТ) – 4 %, лучевую терапию получали 7 % пациентов, гормонотерапию – 1 %, комплексное лечение – 1 % пациентов. У 32 % пациентов решение о проводимой терапии находилось на стадии принятия (табл. 3). Пациенты 2 группы получали следующее лечение в анамнезе: ПХТ – 2 %, оперативное лечение – 3 %, лучевую терапию – 1 %, комплексное лечение – 1 %. 33 % пациентов не получали лечения в связи с давностью онкоанамнеза (табл. 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов в зависимости от лечения онкопатологии

Проводимая терапия в анамнезе	1 группа, n	2 группа, n
нет	42	5
ПХТ	1	1
Оперативное лечение	8	15
Лучевая терапия	0	1
Оперативное + ПХТ + лучевая	3	6
Оперативное + лучевая терапия	2	6
Гормональная терапия + ПХТ	1	0
Лучевая + ПХТ	1	1
Оперативное + ПХТ	2	5
Последнее лечение онкологии		
нет	1	28
ПХТ	4	2
Оперативное лечение	14	3
Лучевая терапия	7	1
Оперативное + лучевая терапия	0	1
Решается вопрос	32	5
Гормональная терапия	1	0
Гормональная терапия + лучевая терапия	1	0
Давность лечения		
нет	0	1
В настоящее время	53	5
<1 месяца	1	0
1 – 3 месяца	1	3
3 – 6 месяцев	2	2
6 – 12 месяцев	1	4
1 – 5 лет	1	13
5 – 10 лет	0	7
>10 лет	1	5

Все пациенты прошли физикальный осмотр: общеклиническое обследование (клинический (общий) анализ крови (ОАК), общий анализ мочи), определение уровня глюкозы крови, мочевины, креатинина, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего белка, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, исследование липидного спектра, коагулограмма, тест тромбодинамика.

Результаты.

По данным ОАК выявлено статистически значимое превышение уровня тромбоцитов крови в 1 группе по сравнению со 2 группой ($251,60 \pm 15,07 \cdot 10^9/\text{л}$ и $201,44 \pm 9,03 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно, $p=0,002$). По уровню гемоглобина и гематокрита были также обнаружены различия ($p<0,05$). Так, гемоглобин и гематокрит были выше во 2 группе в сравнении с группой 1 (табл. 3).

Таблица 3 – Показатели общего анализа крови у больных 1 и 2 групп в зависимости от активности онкопатологии, $M \pm SD$

Показатели	1 группа (n=60)	2 группа (n=40)	Значимость отличий (p)
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	251,60 $\pm$ 15,07	201,44 $\pm$ 9,03	p=0,002
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	4,19 $\pm$ 0,08	4,22 $\pm$ 0,08	p>0,05
Гемоглобин, г/л	124,16 $\pm$ 2,73	131,17 $\pm$ 2,53	p=0,03
Гематокрит, %	36,02 $\pm$ 0,81	38,07 $\pm$ 0,76	p=0,04

По данным прокагулянтной активности плазмы крови различий в данных группах не выявлено (табл. 4).

Таблица 4 – Показатели коагулограммы у пациентов 1 и 2 групп в зависимости от активности онкопатологии, $M \pm SD$

Показатели коагулограммы	1 группа (n=60)	2 группа (n=40)	Значимость отличий (p)
АЧТВ, сек.	29,71 $\pm$ 1,61	27,00 $\pm$ 1,22	p=0,09
Тромбиновое время, сек.	16,17 $\pm$ 0,23	16,88 $\pm$ 0,39	p=0,06
ПВ, сек	11,94 $\pm$ 0,20	11,76 $\pm$ 0,29	p>0,05
Фибриноген, г/л	3,12 $\pm$ 0,11	3,33 $\pm$ 0,11	p>0,05

При этом положительный Д-димер выявлен у 10 % пациентов 1 группы и 10 % пациентов группы 2 (p>0,05).

По данным тромбодинамических характеристик крови у пациентов обеих групп выявлены различия как по скоростным показателям, так и по структурным показателям (то есть по показателям, характеризующим свойства самого сгустка) (табл. 5). Скорость роста сгустка в 1 группе превышала таковую в группе 2 (33,97 $\pm$ 1,40 мкм/мин и 30,37 $\pm$ 1,36 мкм/мин, соответственно, p=0,03). Начальная скорость роста сгустка была выше в группе 1 по сравнению с группой 2 (p=0,04). Таким образом, наличие активного онкологического процесса у кардиологических пациентов способствует активации начальных этапов свертывания крови в сравнении с кардиологическими пациентами и онкопроцессом в ремиссии.

Структурные тромбодинамические показатели также различались в исследуемых группах. Так, показатель размера сгустка через 30 минут в группе 1 превосходил таковой в группе 2 (1218,51 $\pm$ 34,74 мкм и 1118,58 $\pm$ 27,96 мкм соответственно, p=0,01). Плотность сгустка в группе 1 также была выше, чем в группе 2 (p<0,0001) (табл. 5). По показателю задержки роста сгустка группы не различались (p=0,07). Таким образом, не только скоростные, но и структурные тромбодинамические характеристики крови у кардиологических пациентов с активным онкопроцессом свидетельствуют о более тяжелом тромбогенном состоянии системы гемостаза, чем у кардиологических больных с неактивным онкопроцессом в анамнезе.

Спонтанное тромбообразование выявлено в обеих группах пациентов, что свидетельствует о крайне тяжелом нарушении состояния гемостаза, предтромбозе (в норме спонтанное тромбообразование отсутствует). Почти у 50 % пациентов каждой группы выявлено появление спонтанных сгустков на 15 – 25 мин. Вместе с тем различий по встречаемости данного признака

у кардиологических больных с активным и неактивным онкопроцессом не выявлено ($p>0,05$) (табл. 5).

Таблица 5 – Показатели теста тромбодинамика в группах пациентов в зависимости от активности онкопатологии, $M \pm SD$

Показатель	1 группа (n=60)	2 группа (n=40)	Значимость отличий (p)
Скорость роста сгустка, мкм/мин	33,97±1,40	30,37±1,36	p=0,03
Начальная скорость роста сгустка, мкм/мин	54,39±1,11	51,57±1,13	p=0,04
Размер сгустка через 30 минут, мкм	1218,51±34,74	1118,58±27,96	p=0,01
Задержка роста, мин	0,97±0,03	1,07±0,05	p=0,07
Плотность, усл.ед	30576,29±540,55	26934,73±590,90	p<0,0001
Спонтанное тромбообразование, n	34	21	p>0,05

Состояние тромботической готовности, характеризующееся наличием гиперкоагуляционных сдвигов, активацией внутрисосудистого свертывания и признаками органной дисфункции [9], выявлено практически у половины пациентов, имеющих сочетание кардиальной и онкопатологии. Органная дисфункция у обследованных пациентов характеризовалась наличием ХСН I – IIБ стадии, либо ХБП I – IV стадии. Таким образом, каждый второй кардиологический пациент при наличии отягощенного онкоанамнеза находится в состоянии тромботической готовности, предтромбоза, что свидетельствует о недостаточной эффективности антитромботической терапии у данной категории больных.

В то же время исследование результатов развернутой коагулограммы, которая входит в стандартное обследование стационарных пациентов, не выявило нарушений прокоагулянтного статуса не только при наличии неактивного, но даже при наличии активного опухолевого процесса. Единственным показателем, указывающим на активацию свертывающих механизмов крови, явилось повышенное значение Д-димера у 10 % больных в обеих группах. Отсутствие гиперкоагуляционных сдвигов даже при наличии маркера активации внутрисосудистого свертывания (Д-димера) и признаков органной дисфункции не позволяет говорить о формировании состояния тромботической готовности у обследованных больных. Таким образом, стандартная коагулограмма не отражает наличие либо отсутствие состояния тромботической готовности у кардиологических пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом.

Полученные нами данные согласуются с результатами ранее опубликованных работ, доказывающих, что стандартная коагулограмма не отражает истинного состояния системы гемостаза [7, 10 – 12]. Именно отсутствие своевременного выявления состояния тромботической готовности является ведущим фактором, способствующим высокой летальности по причине тромботических событий у указанной категории больных.

Анализ тромбодинамических характеристик крови в двух группах кардиологических больных – с активным и неактивным онкопроцессом – позволил выявить особенности механизмов повышения тромбогенного потенциала при наличии активного онкологического процесса. Установлено, что при активности онкопроцесса были задействованы механизмы, отвечающие

как за начальные, так и за конечные этапы свертывания крови. Практически все тромбодинамические показатели (как скоростные, так и структурные) в группе с активным онкопроцессом превышали таковые по сравнению с показателями группы ремиссии. При этом активность онкологического процесса способствовала как активации инициации свертывания (по данным скорости сгустка), так и активации распространения свертывания (по данным начальной скорости роста сгустка). Воробьев Н.В. и Попов С.В. (2018) считают, что при опухолевой прогрессии в кровотоке активно поступают факторы, являющиеся звеньями начальной фазы свертывания (высокоактивный тканевой тромбопластин, специфические прокоагулянты, ингибиторы плазминогена урокиназного типа) и при их активном участии повышается скорость образования фибриновых сгустков [13]. Таким образом, при активном онкопроцессе эти факторы присутствуют в большей мере, чем при онкопатологии в стадии ремиссии.

При анализе структурных показателей, отвечающих за свойства фибринового сгустка и отражающих картину конечных этапов свертывания, выявлена схожая ситуация. Показатели структуры фибринового сгустка достоверно были выше при активном онкопроцессе: размеры сгустка через 30 мин (интегральный показатель работы плазменного звена гемостаза) и плотность сгустка. Более высокая плотность сгустка в группе активной онкопатологии, вероятно, обусловлена механизмами секреции раковыми клетками прокоагулянтных, антифибринолитических и проагрегационных факторов, медиаторов воспаления (тканевого фактора, высокоактивного тканевого тромбопластина, специфических прокоагулянтов) [13]. Учитывая полученные результаты, можно считать метод тромбодинамики более чувствительным к выявлению СТГ у данной категории пациентов.

Также необходимо отметить, что в группе кардиологических пациентов с активной онкопатологией, по данным ОАК, количество тромбоцитов было достоверно выше, чем при отсутствии активного онкопроцесса. Тромбоциты, в свою очередь, помимо центральной роли в гемостазе, способствуют развитию опухолевой прогрессии. Известно, что многочисленные механизмы, с помощью которых первичная опухоль индуцирует продукцию, активацию и агрегацию тромбоцитов, связана с протромботическим состоянием больных раком [14]. В работах отечественных и зарубежных авторов показано, что пациенты с отягощенным онкоанамнезом обычно страдают от гиперкоагуляционных нарушений в результате индуцированной опухолью активации тромбоцитов [15 – 18]. Важно отметить образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) NETosis при онкопатологии, которые также способствуют тромбозу. Все это является частью опухолевой прогрессии.

Полученные нами данные об увеличении количества тромбоцитов при присоединении активного онкопроцесса у кардиологических больных в сравнении с неактивным онкопроцессом отличаются от результатов Cedervall J., Hamidi A., Olsson A.K. (2018), которые не обнаружили различия в количестве тромбоцитов у больных с активным и неактивным онкопроцессом [15], что позволило им выдвинуть теорию об отсутствии необходимости количественного повышения тромбоцитов при опухолевом процессе в связи с избыточной их активацией [15]. Однако в указанное исследование не входили пациенты кардиологического профиля с отягощенным онкоанамнезом, а именно в этой группе мы выявили увеличение количества тромбоцитов у кардиологических больных с активным онкологическим процессом в сравнении с пациентами с неактивным онкопроцессом в анамнезе. Это позволяет предположить, что при рассмотрении любой коморбидной патологии (например, заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, органов мочеполовой системы) с отягощенным онкоанамнезом возможно отличие результатов, полученных авторами. Таким образом, вклад кардиологической патологии в тромбоцитарное звено гемостаза может заключаться в более высоком количестве тромбоцитов при активности онкопроцесса.

Полученные нами результаты показали, что у кардиологических больных важную роль в повышении тромбогенного потенциала крови играет активность онкопроцесса при отягощенном

онкоанамнезе. Для выявления состояния тромботической готовности у данной категории больных необходим мониторинг состояния гемостаза с проведением теста тромбодинамика на всем протяжении лечения и наблюдения для снижения риска летальных тромботических событий.

Заключение.

Состояние тромботической готовности выявляется практически у каждого второго кардиологического пациента с отягощенным онкоанамнезом независимо от активности онкологического процесса. Вклад активного онкологического процесса в формирование СТГ у кардиологических больных заключается в активации как начальных, так и конечных этапов свертывания, ведущими механизмами являются активация инициации и распространения свертывания, увеличение скорости и плотности образования фибринового сгустка по данным теста тромбодинамика. Стандартная коагулограмма не может являться методом диагностики состояния тромботической готовности у кардиологических больных с отягощенным онкоанамнезом. Изучение тромбодинамических характеристик крови является более чувствительным методом выявления СТГ в сравнении с стандартной коагулограммой у пациентов данного профиля.

Конфликт интересов: З.Г. Рамазанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.С. Паршина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов в статью: ЗГР – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание. ССП – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement. RZG – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content. SSP – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

Литература

1. Крючкова О.Н., Перминов А.А., Ицкова Е.А. и др. Проблема кардиотоксичности у пациентов, получающих терапию злокачественных новообразований. современные подходы к стратификации риска, диагностике и лечению // Крымский терапевтический журнал 2022; № 3: 19 – 25. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-kardiotoksichnosti-u-patsientov-poluchayuschih-terapiyu-zlokachestvennyh-novoobrazovaniy-sovremennye-podhody-k>.
2. Fernandes C.J., Morinaga L.T.K., Alves J.L.Jr., et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why // European Respiratory Review 2019; 28 (151): 180119. doi: 10.1183/16000617.0119-2018.
3. Атауллаханов Ф.И., Румянцев А.Г. Новые представления о свертывании крови // Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018; № 3: 13-22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyye-predstavleniya-o-svertyvaniy-krovi>.
4. Johnson C.B., Davis M.K., Law A., et al. 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.
5. Manolis A.A., Manolis T.A., Mikhailidis D.P., et al. Cardiovascular safety of oncologic agents: a double-edged sword even in the era of targeted therapies – Part 2 // Expert Opinion on Drug Safety 2018; 17(9): 893 – 915. doi: 10.1080/14740338.2018.1513489.
6. 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 Волгоград-

ского государственного медицинского университета 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>.

7. Сафиуллина С.И., Фейсханова Л.И. Состояние тромботической готовности в клинической практике: учеб. пособие. Ч. 1. 2017: 19. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-tromboticheskoy-gotovnosti-u-patsientov-s-patologiy-serdechno-sosudistoy-sistemy-i-otyagoshennym-onkologicheskim>.

8. Henke P.K. Adding thrombodynamic assessment to Caprini risk assessment to improve venous thromboembolism risk specificity // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders 2020; 8 (1): 42 – 43. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.08.013.

9. Момот А.П., Цыпкина Л.П., Тараненко И.А. и др. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. Барнаул: изд-во Алтайского государственного университета; 2011: 138.

10. Бодаубай Р., Тайжанова Д.Ж., Калимбетова А.Б. Показатели коагулограммы у пациентов после стентирования коронарных артерий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2019; 18 (S1): 37 – 38. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-koagulogrammy-u-patsientov-posle-stentirovaniya-koronarnykh-arterii>.

11. Рамазанова З.Г., Паршина С.С. Состояние тромботической готовности у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы и отягощенным онкологическим анамнезом // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2020. № 4 (21): 22 – 28.

URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-tromboticheskoy-gotovnosti-u-patsientov-s-patologiy-serdechno-sosudistoy-sistemy-i-otyagoshennym-onkologicheskim> (дата обращения: 18.11.2023).

12. Binder N.B., Depasse F., Mueller J., et al. Clinical use of thrombin generation assays // Journal of Thrombosis and Haemostasis 2021; 19 (12): 2918 – 2929. doi: 10.1111/jth.15538.

13. Воробьев Н.В., Попов С.В. Современные низкомолекулярные гепарины в профилактике и лечении венозных тромбозов и тромбоэмболии // Медицинский совет. 2018. № 19: 106 – 112.

URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-nizkomolekulyarnyye-hepariny-v-profilaktike-i-lechenii-venoznykh-trombo-embolicheskikh-oslozhneniy-u-onkologicheskikh>.

14. Plantureux L. et al. Impacts of Cancer on Platelet Production, Activation and Education and Mechanisms of Cancer-Associated Thrombosis– Direct text // Cancers. 2018; 10(441). doi: 10.3390/cancers10110441.

15. 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.

16. Peshkova A.D., Malyasyov D.V., Bredikhin R.A., et al. Reduced Contraction of Blood Clots in Venous Thromboembolism Is a Potential Thrombogenic and Embologenic Mechanism // TH Open. 2018; 2(1): 104 – 115. doi: 10.1055/s-0038-1635572.

17. Гиматдинова Г.Р., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е. и др. Особенности гемостаза у онкогематологических больных, перенесших COVID-19 (литературный обзор) // Бюллетень медицинской науки. 2022; 1 (25): 70 – 74. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-gemostaza-u-onkogematologicheskikh-bolnyh-perenesshih-covid-19-literaturnyy-obzor>.

18. Головина В.И., Селиверстов Е.И., Ан Е.С. и др. Антикоагулянтная терапия онкоассоциированных тромбозов глубоких вен: уроки рандомизированных исследований и реальной клинической практики // Флебология. 2022; 16(2):156-163. doi: 10.17116/flebo202216021156.

References

1. Kryuchkova O.N., Perminov A.A., Itskova E.A. et al. The problem of cardiotoxicity in patients receiving therapy for malignant neoplasms. modern approaches to risk stratification, diagnosis and treatment // Crimean Therapeutic Journal 2022; No. 3: 19 – 25. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-kardiotoksichnosti-u-patsientov-poluchayuschih-terapiyu-zlokachestvennykh-novoobrazovaniy-sovremennyye-podhody-k>.

2. Fernandes C.J., Morinaga L.T.K., Alves J.L.Jr et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why // European Respiratory Review 2019; 28 (151): 180119. doi: 10.1183/16000617.0119-2018.

3. Ataullakhanov F.I., Rumyantsev A.G. New ideas about blood coagulation // Russian Journal of Paediatric Haematology and Oncology 2018; No. 3: 13 – 22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-predstavleniya-o-svertyvani-krovi>.
4. Johnson C.B., Davis M.K., Law A. et al. 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.
5. Manolis A.A., Manolis T.A., Mikhailidis D.P. et al. Cardiovascular safety of oncologic agents: a double-edged sword even in the era of targeted therapies – Part 2 // Expert Opinion on Drug Safety 2018; 17(9): 893 – 915. doi: 10.1080/14740338.2018.1513489.
6. Beshpalov V.G., Kirakozov D.A., Ilyukhin O.V. Cardiovascular effects of chemo- and radiation therapy in cancer patients: what a cardio-oncologist should know (Part I) // Bulletin of Volgograd State Medical University 2022; 19(2): 169 – 176. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/serdechno-sosudistyie-effekty-himio-i-luchevoy-terapii-u-onkologicheskikh-bolnykh-cto-dolzhen-znat-kardionkolog-chast-i>.
7. Safiullina S.I., Feiskhanova L.I. State of thrombotic readiness in clinical practice: textbook. Ч. 1. 2017: 19. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-tromboticheskoy-gotovnosti-u-patsientov-s-patologiy-serdechno-sosudistoy-sistemy-i-otyagoshennym-onkologicheskim>.
8. Henke P.K. Adding thrombodynamic assessment to Caprini risk assessment to improve venous thromboembolism risk specificity // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders 2020; 8 (1): 42 – 43. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.08.013.
9. Momot A.P., Tsyvkina L.P., Taranenko I.A. et al. Modern methods of recognising the state of thrombotic readiness. Barnaul: publishing house of Altai State University; 2011: 138.
10. Bodaubai R., Taizhanova D.J., Kalimbetova A.B. Coagulogram indicators in patients after coronary artery stenting // Cardiovascular Therapy and Prevention 2019; 18 (S1): 37 – 38. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-koagulogrammy-u-patsientov-posle-stentirovaniya-koronarnykh-arteriy>.
11. Ramazanova Z.G., Parshina S.S. State of thrombotic readiness in patients with pathology of cardiovascular system and aggravated oncological anamnesis // Bulletin of the M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Series: Medical Sciences. 2020. № 4 (21): 22 – 28.
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-tromboticheskoy-gotovnosti-u-patsientov-s-patologiy-serdechno-sosudistoy-sistemy-i-otyagoshennym-onkologicheskim> (date of address: 18.11.2023).
12. Binder N.B., Depasse F., Mueller J. et al. Clinical use of thrombin generation assays // Journal of Thrombosis and Haemostasis 2021; 19 (12): 2918 – 2929. doi: 10.1111/jth.15538.
13. Vorobyev N.V., Popov S.V. Modern low-molecular-weight heparins in the prevention and treatment of venous thromboembolic complications in oncological patients // Medical Council. 2018. № 19: 106 – 112.
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-nizkomolekulyarnye-gepariny-v-profilaktike-i-lechenii-venoznykh-trombo-embolicheskikh-oslozhneniy-u-onkologicheskikh>.
14. Plantureux L. et al. Impacts of Cancer on Platelet Production, Activation and Education and Mechanisms of Cancer-Associated Thrombosis- Direct text // Cancers. 2018; 10 (441). doi: 10.3390/cancers10110441.
15. 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.
16. Peshkova A.D., Malyasyov D.V., Bredikhin R.A. et al. Reduced Contraction of Blood Clots in Venous Thromboembolism Is a Potential Thrombogenic and Embologenic Mechanism // TH Open. 2018; 2(1): 104 – 115. doi: 10.1055/s-0038-1635572.
17. Gimatdinova G.R., Davydkin I.L., Danilova O.E. et al. Features of haemostasis in oncohematological patients who underwent COVID-19 (literature review) // Bulletin of Medical Science. 2022; 1 (25): 70 – 74. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-gemostaza-u-onkogematologicheskikh-bolnykh-pereneshih-covid-19-literaturny-obzor>.
18. Golovina V.I., Seliverstov E.I., Ahn E.S. et al. Anticoagulant therapy of cancer-associated deep vein thrombosis: lessons from randomised trials and real clinical practice // Phlebology. 2022; 16(2): 156 – 163. doi: 10.17116/flebo202216021156.