

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СОСТОЯНИЯ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Дудина И.А.^{1,*}, Кольцова Е.М.^{1,2,3}, Нигматуллина И.Е.¹, Ахмадиярова Я.С.¹, Косташ О.В.¹, Чанкина А.А.¹, Строяковский Д.Л.¹

¹ ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», 143515, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации», 117198, Москва, Россия

³ ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук», 109029, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — тяжелое и частое осложнение у больных злокачественными новообразованиями. Современные шкалы обладают низкой чувствительностью и специфичностью для диагностики ВТЭО у данной категории больных, что делает актуальным поиск эффективных методов диагностики и предупреждения ВТЭО.

Цель: оценить эффективность теста тромбодинамики для диагностики состояния гиперкоагуляции и предупреждения ВТЭО у больных злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. В промежуточный анализ включены 269 больных солидными злокачественными новообразованиями. Медиана наблюдения — 4,3 месяца. Анализ крови на тромбодинамику проводили на анализаторе тромбодинамики (ООО «Гемакор», Россия).

Результаты. Состояние системы гемостаза характеризовалось наличием выраженной гиперкоагуляции у 90 % больных: параметр V (скорость роста сгустка) > 29 мкм/мин у 90 % больных. После начала противоопухолевого лечения наблюдалось уменьшение выраженности гиперкоагуляции: медианное значение V на 1 курсе химиотерапии составило 59,9 мкм/мин, медианное значение V через 3 мес. после начала химиотерапии — 56,2 мкм/мин ($p < 0,05$). При медиане наблюдения 4,3 мес. гиперкоагуляция привела к возникновению ВТЭО у 14 % больных. Баллы, рассчитанные по шкале Khorana, не являлись достоверными предикторами ВТЭО. ROC-анализ данных тромбодинамики показал, что значение параметра V, превышающее 40,7 мкм/мин, являлось достоверным предиктором тромботического события с чувствительностью 60 % и специфичностью 78 %. Относительный риск тромбоза, рассчитанный с применением данного порогового значения, был в 2,7 раза выше, чем у больных со значением параметра V ниже 40,7 мкм/мин (95 % доверительный интервал 1,6–4,7; $p < 0,001$).

Заключение. Тромбодинамика — перспективный метод предупреждения ВТЭО у больных злокачественными новообразованиями. Метод обладает более высокой чувствительностью и сопоставимой специфичностью по сравнению со шкалой Khorana. Использование тромбодинамики позволило выделить группу больных с высоким риском ВТЭО и нуждавшихся в назначении профилактической антикоагулянтной терапии, но имевших невысокий балл по шкале Khorana.

Ключевые слова: тромбоэмболические осложнения, рак, тромбодинамика, шкала Khorana

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке гранта, предоставленного из бюджета Правительства г. Москвы 2412-11/22.

Для цитирования: Дудина И.А., Кольцова Е.М., Нигматуллина И.Е., Ахмадиярова Я.С., Косташ О.В., Чанкина А.А., Строяковский Д.Л. Использование теста тромбодинамики для диагностики состояния гиперкоагуляции и предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):20–31. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-20-31>

USING A THROMBODYNAMICS TEST FOR DIAGNOSTICS OF HYPERCOAGULATION AND PREDICTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS

Dudina I.A.^{1,*}, Koltsova E.M.^{1,2,3}, Nigmatullina I.E.¹, Akhmediyarova Ya.S.¹, Kostash O.V.¹, Chankina A.A.¹, Stroyakovskiy D.L.¹

¹ Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department, 143515, Moscow, Russian Federation

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117198, Moscow, Russian Federation

³ Institution of Science Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, 109029, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Venous thromboembolism complications (VTE) are prevalent severe complications observed in patients with malignant tumors. The low sensitivity and specificity of modern scores in diagnosing VTE in these patients underscores the need to search for more effective methods of VTE diagnosis and prediction.

Aim: to assess the efficiency of the thrombodynamics test in diagnosing hypercoagulation and prevention of VTE in patients with malignant tumors.

Materials and methods. The interim analysis included 269 patients with solid malignant tumors. The observation median value was 4.3 months. Blood tests for thrombodynamics were conducted using a thrombodynamics analyzer (HemaCore, Russia).

Results. The state of hemostatic system of this group of patients was characterized by the presence of pronounced hypercoagulation in 90 % of patients: parameter V (blood clot growth rate) $> 29 \mu\text{m}/\text{min}$ in 90 % of patients. Once the antineoplastic therapy was initiated, hypercoagulation tended to decrease: median value V at the first chemotherapy course was $59.9 \mu\text{m}/\text{min}$, while median value V 3 months into chemotherapy was $56.2 \mu\text{m}/\text{min}$ ($p < 0.05$). With an observation median value of 4.3 months, hypercoagulation resulted in VTE complications in 14 % of patients. The Khorana score points were not reliable VTE predictors. ROC analysis of the thrombodynamics data showed that the parameter value of V higher than $40.7 \mu\text{m}/\text{min}$ was an accurate predictor of a thromboembolic event with sensitivity of 60 % and specificity of 78 %. A relative risk of thrombosis calculated using this cut-off value was 2.7 (95 % confidence interval 1.6–4.7; $p < 0.001$).

Conclusion. Thrombodynamics is a promising method for predicting VTE complications in patients with malignant tumors. This method has exhibited higher sensitivity and nearly comparable specificity when contrasted with the Khorana score. Using this test in clinical practice facilitates the identification of a group of patients who have a high risk of VTE complications and are in need of a preventive anticoagulant therapy while their Khorana score points are not elevated.

Keywords: thromboembolism complications, cancer, thrombodynamics, Khorana score

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the work was carried out with the financial support of a grant provided from the budget of the Moscow City Government 2412-11/22.

For citation: Dudina I.A., Koltsova E.M., Nigmatullina I.E., Akhmediyarova Ya.S., Kostash O.V., Chankina A.A., Stroyakovskiy D.L. Using a thrombodynamics test for diagnostics of hypercoagulation and prediction of thromboembolic complications in patients with malignant tumors. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024;69(1):20–31 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-20-31>

Введение

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — тяжелое и частое осложнение у больных злокачественными новообразованиями. Наиболее частыми тромбоэмболическими событиями у данной группы больных являются тромбоз глубоких вен

(ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Их частота варьирует от 6 до 10% и значительно увеличивается при некоторых типах опухолей [1]. Например, при раке поджелудочной железы частота ВТЭО выше, чем при других злокачественных новообразованиях,

и может достигать 36% [2, 3]. Среди больных злокачественными новообразованиями ВТЭО — вторая по значимости причина смертности [4].

Стратификация риска ВТЭО позволяет выделить группу больных, относящихся к высокому риску развития ВТЭО, которым показано назначение антикоагулянтной терапии с целью профилактики. Наиболее известной и часто используемой является шкала Khorana [5], которая с 2008 г. стала стандартом стратификации риска ВТЭО у больных, получающих химиотерапию. Шкала Khorana представлена в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях [6, 7]. По данным A.J. Munoz Martin и соавт. [8], чувствительность шкалы Khorana составляет 22%, специфичность — 82%. В метаанализе F.I. Mulder и соавт. [9] оценили эффективность шкалы Khorana для прогноза развития ВТЭО в течение первых 6 мес. с момента установки диагноза онкологического заболевания. Частота ВТЭО составила 5,0% (95% доверительный интервал (ДИ): 3,9–6,5) для группы больных с низким риском по шкале Khorana (0 баллов), 6,6% (95% ДИ: 5,6–7,7) — для группы среднего риска по шкале Khorana (1 или 2 балла), 11,0% (95% ДИ: 8,8–13,8) — для группы высокого риска по шкале Khorana (3 балла или выше). Только 23,4% (95% ДИ: 18,4–29,4) больных с ВТЭО были отнесены в группе высокого риска и нуждались в тромбопрофилактике [9]. По этой причине большинство онкологических больных с ВТЭО окажутся за пределами группы высокого риска по шкале Khorana. Шкала Khorana предназначена преимущественно для стратификации по группам риска ВТЭО амбулаторных больных, что ограничивает ее применение для больных, получающих противоопухолевое лечение в условиях стационара.

В настоящее время изучаются и другие методы стратификации риска ВТЭО. Долгое время в качестве факторов стратификации рассматривались различные клинические характеристики (возраст, локализация опухоли, индекс массы тела, ECOG-статус, хирургическое вмешательство, режим лекарственной терапии, сроки госпитализации, сопутствующая патология и др.) и отдельные лабораторные параметры (количество лейкоцитов, тромбоцитов, концентрации гемоглобина, D-димера и др.) [1]. Однако гемостаз у онкологических больных нельзя в полной мере оценить по данным показателям, т.к. учесть их все и оценить вклад каждого фактора риска в развитие ВТЭО невозможно. Состояние гиперкоагуляции — это повышенная склонность крови к тромбообразованию, которое повышает риск ВТЭО [10–12]. Поэтому ранняя лабораторная диагностика состояния гиперкоагуляции может быть перспективным подходом в стратификации больных по рискам ВТЭО. Как же можно диагностировать данное состояние?

Все лабораторные методы оценки системы гемостаза можно разделить на 2 группы: «локальные» тесты,

результаты которых позволяют охарактеризовать состояние отдельных факторов или звеньев каскадной реакции свертывания, и глобальные тесты (тромбоэластография, тест генерации тромбина и тромбодинамика). Локальные тесты обладают высокой чувствительностью при диагностике нарушений факторов/путей/отдельных этапов свертывания, но не отражают работу системы гемостаза в целом. Глобальные тесты оценивают комплексный потенциал свертывающей системы к образованию сгустка. Отличие тромбодинамики от других глобальных тестов в том, что в пробирке свертывание активируется на поверхности, несущей тканевый фактор, и идет вглубь объема плазмы уже без прямого контакта с ним благодаря свойствам самого плазменного каскада свертывания [13]. Таким образом, при исследовании тромбодинамики образование тромба в кювете максимально приближено к образованию тромба в сосуде [14]. Этот метод прост в технологии исследования, в интерпретации результатов, доступен и имеет невысокую стоимость. Показано, что тромбодинамика позволяет регистрировать все виды проявлений гиперкоагуляции плазмы: ускорение роста основного сгустка, образование спонтанных тромбов и их различных сочетаний, что позволяет эффективно выявлять онкологических больных, у которых высок риск ВТЭО, а также использовать его для контроля эффективности/безопасности терапии различными антикоагулянтами [15–17].

Цель оценить эффективность теста тромбодинамики для диагностики состояния гиперкоагуляции и предупреждения ВТЭО у больных злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы

Данное проспективное наблюдательное исследование проводилось в 2021 г. на базе отделения химиотерапии ГБУЗ «МГОб № 62 ДЗМ». В исследование включены 269 больных. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критериями включения в исследование являлись:

- гистологически подтвержденный рак легкого, желудочно-кишечного тракта, пищевода, поджелудочной железы, молочной железы, яичников, матки, шейки матки, злокачественные новообразования мочеполовой системы, саркомы IV стадии или прогрессирующие после радикального первичного лечения;
- планируемое проведение I линии противоопухолевой лекарственной терапии (допускалось ранее проведение адъювантной или неoadъювантной противоопухолевой терапии по поводу местно-распространенного заболевания);
- ожидаемая продолжительность химиотерапии и ожидаемая продолжительность жизни — не менее 6 месяцев;
- общее состояние больного по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–2 балла [18];

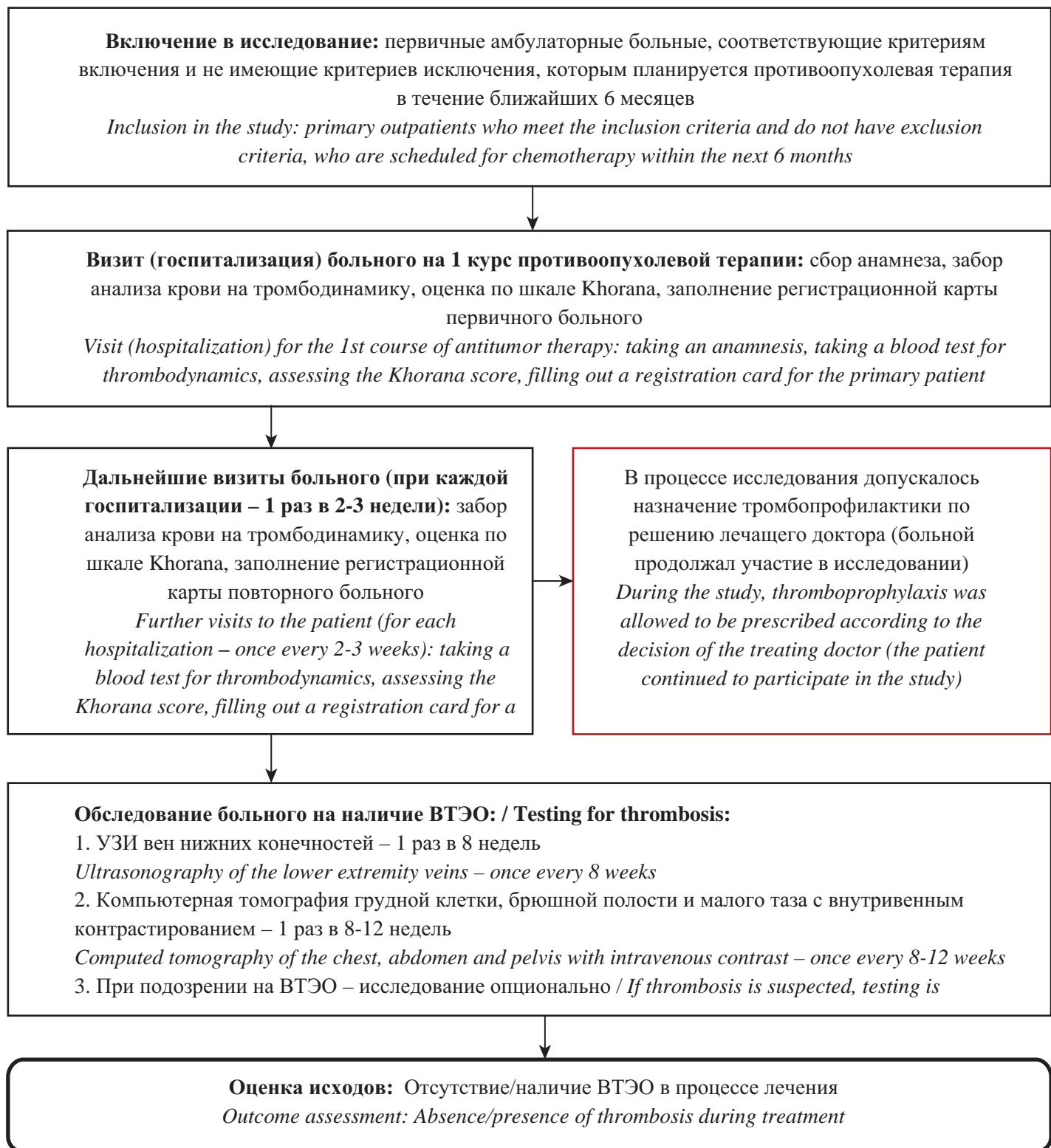


Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. Study design

- инструментально подтвержденное отсутствие ВТЭО на момент включения в исследование: минимум за 1 мес. до включения в исследование выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей;

- больной не должен был получать терапию любыми антикоагулянтами (допускался прием антиагрегантов);
- балл по шкале Khorana 0, 1 или 2 [5];
- полученное согласие больного на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись:

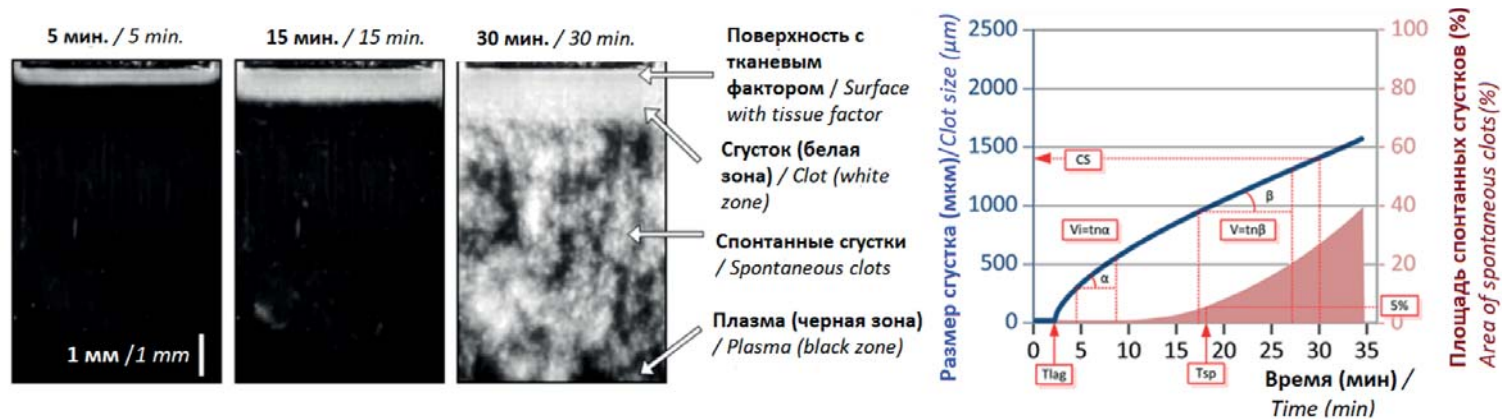


Рисунок 2. Принцип работы теста тромбодинамики: А — фотографии растущего сгустка. Поверхность с тканевым фактором изображена сверху; Б — график зависимости размера сгустка от времени и принцип расчета параметров

Figure 2. The operating principle of the thrombodynamic test: A — photographs of a growing clot. The fabric factor surface is shown at the top; B — graph of the dependence of the clot size on time and the principle of calculating the parameters

- наличие сопутствующей патологии, требующей назначения антикоагулянтов;
- отсутствие адекватного венозного доступа для забора анализа крови на тромбодинамику;
- беременность или период лактации;
- наличие ВТЭО;
- возраст младше 18 лет.

Первый анализ тромбодинамики назначали до начала противоопухолевой терапии, прочие анализы выполняли во время проведения противоопухолевой терапии (совместно с плановыми анализами крови перед назначением очередного курса противоопухолевой терапии).

В целях сбора необходимой информации участниками исследования разработаны: индивидуальная регистрационная карта первичного больного, индивидуальная регистрационная карта клинической информации при повторном посещении, индивидуальная регистрационная карта по результатам инструментального исследования, индивидуальная регистрационная карта выхода из исследования. Регистрационные карты, помимо анамнеза заболевания и истории лечения, также включали информацию по факторам риска развития ВТЭО. Заполнение карты, оценку факторов риска проводили при каждом визите больного, т.к. во время проведения противоопухолевого лечения и течения заболевания лабораторные и клинические параметры изменялись. Если при изменении лабораторных и клинических параметров в процессе участия в исследовании лечащий врач относил больного к группе высокого риска ВТЭО (балл по шкале Khorana [9] 3 и выше или другие факторы по усмотрению лечащего врача), то профилактическую терапию антикоагулянтами назначали, но больной продолжал участие в исследовании.

Анализ крови методом тромбодинамики проводили на анализаторе тромбодинамики (ООО «Гемакор», Россия). Свертывание проходило в тонкой прозрачной кювете без перемешивания. В качестве активато-

ра использовали рекомбинантный тканевый фактор, иммобилизованный на поверхности пластины. На основании фотографий светорассеяния от растущего фибринового сгустка строили график зависимости размера сгустка от времени и определяли параметры теста (рис. 2): Tlag (мин), лаг-тайм — время от момента контакта плазмы с активирующей поверхностью и до непосредственного начала роста сгустка, параметр характеризует начальную фазу формирования сгустка, Vi (мкм/мин), начальная скорость роста сгустка — характеризует фазу инициации свертывания, V (мкм/мин), скорость роста сгустка — характеризует распространение свертывания, параметр D — плотность сгустка (усл. ед), Tsp (мин) — время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы — в норме отсутствуют. Значения представлены в % анализов тромбодинамики, в которых наблюдалось спонтанное сгусткообразование от общего количества анализов тромбодинамики. Принцип работы теста тромбодинамика представлен на рисунке 2 [17].

Статистический анализ. Для статистического анализа использовали U-критерий Манна — Уитни (несвязанные выборки), ранговый критерий Вилкоксона (связанные выборки). Результаты считали значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения «Origin Pro 2018» (OriginLab Corp., Нортгемптон, Массачусетс, США) и «MedCalc» (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Для оценки чувствительности результатов теста тромбодинамика к клиническим исходам использовали ROC-анализ. В качестве клинического исхода были выбраны тромботические события. Для расчета площади под кривой (AUC) и порогового значения использовали стандартную биномиальную точную статистику. После получения чувствительности и специфичности, а также порогового значения для параметров тромбодинамики или шкалы Khorana [9] рассчитывали относительный риск тромбоза.

Результаты

В исследование включены 269 больных, 13 из них исключены до момента первого забора крови в связи с несоответствием критериям включения или соответствием критериям исключения при дообследовании. Таким образом, в промежуточный анализ были включены 256 больных. Первичная клиническая информация на момент анализа была доступна для 242 больных (табл. 1).

Медиана количества точек исследования (заборов крови для теста тромбодинамики на одного боль-

ного) — 6 (минимально — 1 точка, максимально — 38 точек), медиана наблюдения за больными составила 4,3 мес. На рисунке 3 представлены основные параметры тромбодинамики 242 больных, включенных в анализ. Параметр Tlag, характеризующий стартовую фазу роста сгустка, находился в пределах референсных значений у большинства больных (рис. 3 А), в то время как значения скоростных параметров Vi и V были сдвинуты в сторону гиперкоагуляции у 80–90 % больных (рис. 3 Б, В). Выраженность

Таблица 1. Характеристики больных, включенных в исследование (n = 242)

Table 1. Characteristics of patients included in the study (n = 242)

Характеристики Characteristics	Количество больных Number of patients	%
Локализация опухоли/Tumor localization		
Рак легкого/Lung cancer	25	10,3
Рак ЖКТ/Gastrointestinal cancer	146	60,3
Рак поджелудочной железы/Pancreas cancer	25	10,4
Рак мочеполовой системы/Genitourinary cancer	1	0,4
Рак женской половой системы/Cancer of the female reproductive system	30	12,4
Рак молочной железы/Breast cancer	6	2,5
Саркомы/Sarcomas	9	3,7
Объем болезни/Volume of disease		
Метастазы менее чем в 3 сайтах/Metastasis in less than 3 sites	125	51,7
Метастазы, более чем в 3 сайтах/Metastasis, more than 3 sites	117	48,3
Сроки выявления метастатической болезни/Timing of metastatic disease detection		
Первично метастатическое заболевание/Primary metastatic disease	195	80,6
Прогрессия/Progression	47	19,4
Балл по шкале Khorana/Khorana score		
0 баллов/0 points	68	28,1
1–2 балла/1–2 points	174	71,9
Тромбоэмболические осложнения в анамнезе*/History of thromboembolic complications		
Ишемический инсульт или инфаркт/Ischemic stroke or heart attack	18	7,5
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей/Deep vein thrombosis of the lower extremities	4	1,6
ТЭЛА/Pulmonary embolism	1	0,4
Другие тромбозы/Other thrombosis	3	1,2
Тромбозы отсутствовали/No thrombosis	216	89,3
Риск кровотечений/Risk of bleeding		
Есть, связанный с основным заболеванием/Present, associated with cancer	39	16,1
Есть, не связанный с основным заболеванием/Present, not associated with cancer	4	1,7
Отсутствует/Absent	199	82,2
Баллы по шкале ECOG/ECOG scores		
0	49	20,2
1	137	56,7
2	56	23,1
Химиотерапия 1 линии с бевацизумабом/First line chemotherapy with bevacizumab		
Да/Yes	76	31,4
Нет/No	166	68,6
Другие характеристики/Other characteristics		
Индекс массы тела более 35/Body mass index over 35	10	4,1
Медиана возраста/Median age	61 год (25–85)	-

Примечание: * полностью разрешились на момент включения в исследование, больной на момент включения не принимал антикоагулянты, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Note: * completely resolved at the time of inclusion in the study; the patient did not receive anticoagulants at the time of inclusion.

гиперкоагуляции, оцененная по параметрам V_i и V , статистически значимо уменьшалась в тестах, выполненных через 3 мес. от начала химиотерапии, по сравнению с аналогичными параметрами до начала химиотерапии (медианное значение V до начала терапии 59,9 мкм/мин, медианное значение V через 3 мес. после начала терапии 56,2 мкм/мин, $p < 0,05$). Образованием спонтанных сгустков сопровождалось 36–61 % случаев наблюдаемой гиперкоагуляции (рис. 3 Д). Причем

наибольший процент спонтанных сгустков наблюдался до начала противоопухолевой терапии. Значимых различий в параметре D (плотность сгустка) не выявлено (рис. 3 Г).

Тромботические осложнения были зарегистрированы у 35 (14,5 %) из 242 больных. Из них 16 случаев ТГВ нижних конечностей, 12 случаев ТЭЛА (2 — в сочетании с диагностированным ТГВ), 7 случаев тромбозов других вен (подключичной и подмышечной вен,

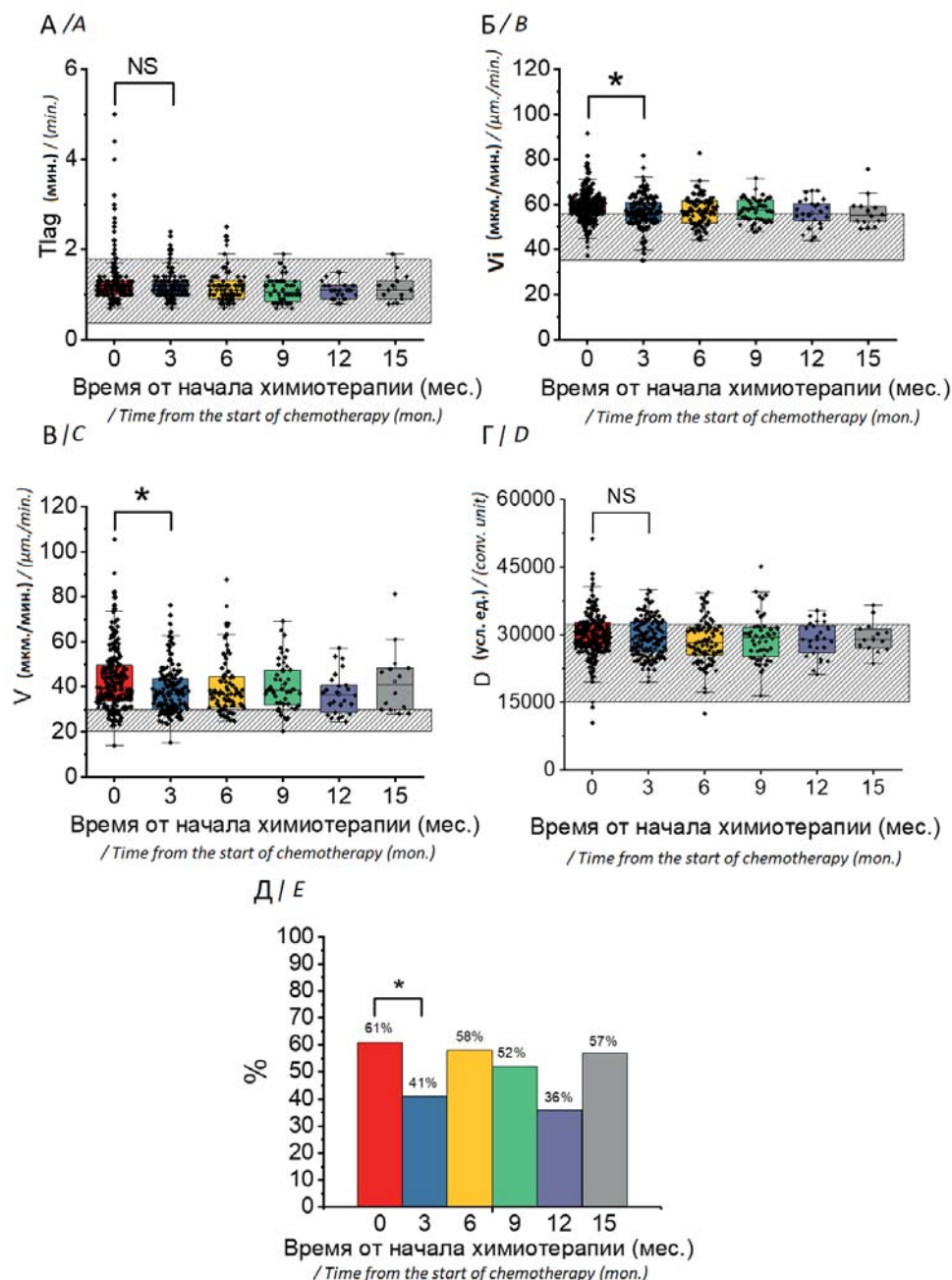


Рисунок 3. Параметры тромбодинамики больных, включенных в анализ: А — Tlag, мин; Б — V_i , мкм/мин; В — V , мкм/мин; Г — D , усл. ед.; Д — доля образцов со спонтанными сгустками, %. На временной шкале нулевое значение отражает результаты теста до начала противоопухолевой терапии. Серая область — диапазон нормальных значений. По оси абсцисс пронумерованы точки исследования (заборы крови). Приведены: средние значения (точка внутри прямоугольника), медиана (горизонтальная линия внутри прямоугольника), выбросы в пределах границ 75-й/25-й процентиля $\pm (1,5 \cdot \text{межквартильный диапазон})$ (нижняя и верхняя засечки), 25 и 75 процентиля (нижняя и верхняя границы прямоугольной области). * $p < 0,05$. NS — not significant (статистически не значимо).

Figure 3. Thrombodynamic parameters of patients included in the analysis: A — Tlag, min; B — V_i , μm./min; C — V , μm./min; D — D , conventional unit; E — the proportion of samples with spontaneous clots, %. On the time scale, a value of zero reflects the test results before the start of anticancer therapy. The gray area is the range of normal values. Research points (blood sampling) are numbered along the abscissa axis. Shown are: mean (dot inside the box), median (horizontal line inside the box), outliers within the 75th/25th percentile boundaries $\pm (1.5 \cdot \text{interquartile range})$ (lower and upper notches), 25 and 75 percentiles (lower and upper boundaries of the rectangular area)

воротной вены, тромбированная аневризма брюшного отдела аорты и др.). Примечательно, что 21 (60%) из 35 больных имели 0–1 балл по шкале Khorana, 13 (37,1%) — 2 балла по шкале Khorana и только 1 (2,9%) больной имел 3 балла по шкале Khorana. 31 (88,6%) из 35 больных имели выраженную гиперкоагуляцию непосредственно перед регистрацией тромбоза, согласно параметру V теста тромбодинамики (рис. 4). У 21 (60%) больного наблюдались спонтанные сгустки, свидетельствовавшие о выраженности гиперкоагуляции.

Распределение больных в группе с ВТЭО по типу злокачественного новообразования соответствовало такому распределению в общей когорте (табл. 2), поэтому установить, что какое-либо из злокачественных новообразований являлось более тромбогенным, чем прочие, не представлялось возможным. Терапию анти-телами к фактору роста эндотелия сосудов (препарат бевацизумаб) в дополнение к химиотерапии получали 13 (37,1%) из 35 больных. Число больных, получавших терапию бевацизумабом в группе без случившегося тромбоза, составляло 61 (30%) из 206 больных.

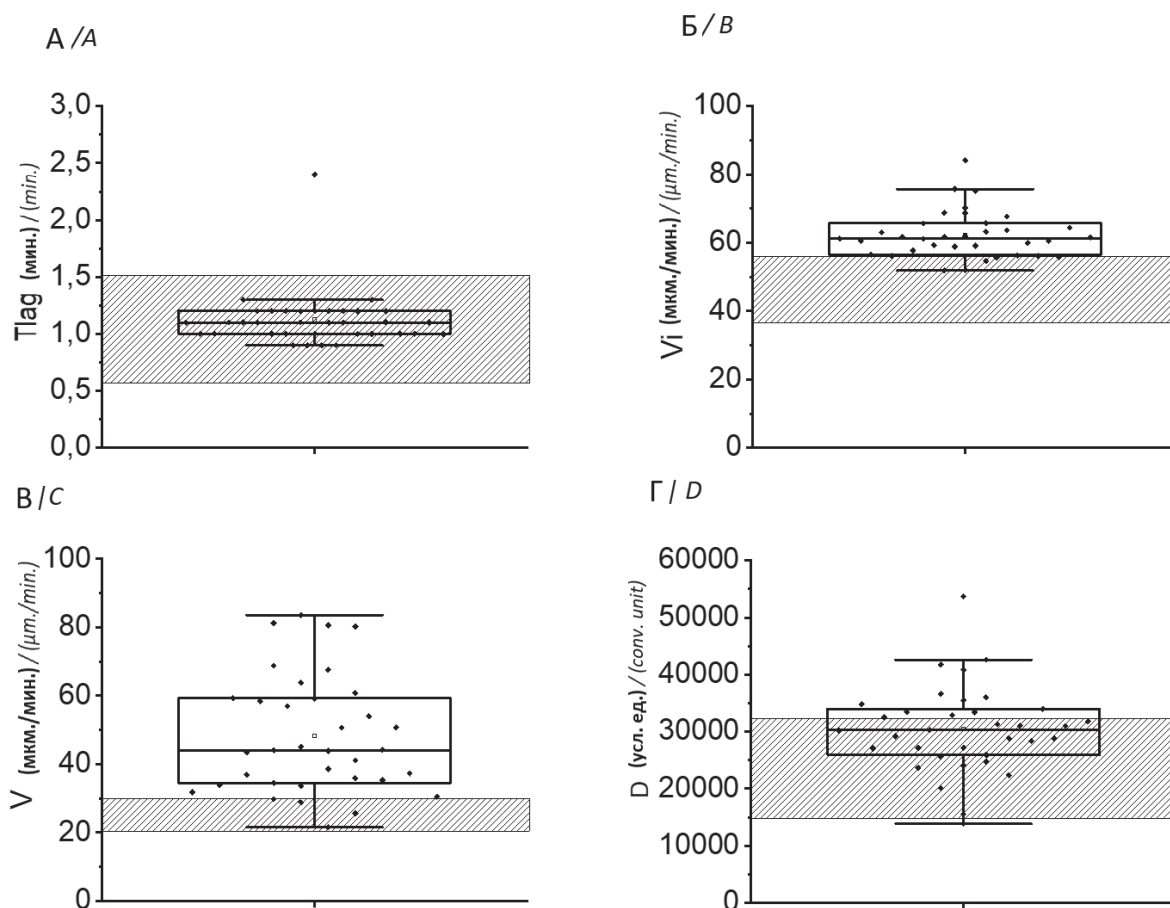


Рисунок 4. Параметры тромбодинамики больных, у которых были зарегистрированы ВТЭО. Приведены параметры во временных точках непосредственно перед регистрацией тромботического события: А — Tlag, мин; Б — Vi, мкм/мин; В — V, мкм/мин; Г — D, усл. ед. Серая область — диапазон нормальных значений. Приведены: средние значения (точка внутри прямоугольника), медиана (горизонтальная линия внутри прямоугольника), выбросы в пределах границ 75-й/25-й процентиль \pm (1,5*межквартильный диапазон) (нижняя и верхняя засечки), 25 и 75 процентиля (нижняя и верхняя границы прямоугольной области)

Figure 4. Thrombodynamic parameters of patients in whom venous thromboembolic complications were registered. The parameters are shown at time points immediately before registration of the thrombotic event: A — Tlag, min; B — Vi, $\mu\text{m}/\text{min}$; C — V, $\mu\text{m}/\text{min}$; D — D, conventional unit. The gray area is the range of normal values. Shown are: mean (dot inside the box), median (horizontal line inside the box), outliers within the 75th/25th percentile boundaries \pm (1.5*interquartile range) (lower and upper notches), 25 and 75 percentiles (lower and upper boundaries of the rectangular area)

Таблица 2. Распределение больных по локализации первичной опухоли в группе с зарегистрированным ВТЭО

Table 2. Distribution of the patients by location of the primary tumor in the group with registered venous thromboembolic complications

Локализация опухоли/Tumor localization	n (%)
Рак легкого/Lung cancer	2 (6)
Рак желудочно-кишечного тракта/Gastrointestinal cancer	20 (57)
Рак поджелудочной железы/Pancreatic cancer	5 (14)
Рак мочеполовой системы/Genitourinary cancer	0 (0)
Рак женской половой системы/Cancer of the female reproductive system	5 (14)
Рак молочной железы/Breast cancer	1 (3)
Саркомы/Sarcomas	1 (3)

Разница не являлась значимой (по критерию Фишера $p > 0,05$).

Скорость роста сгустка V была оценена в группах с ВТЭО и без ВТЭО. В группе с ВТЭО параметр V , измеренный в точке перед инструментальным исследованием (КТ/УЗИ), был достоверно выше по сравнению с группой без ВТЭО (рис. 5 А), что свидетельствовало о гиперкоагуляции. ROC-анализ параметра V показал, что параметр является чувствительным к тромботическим событиям ($AUC\ 0,70$; $p < 0,001$) (рис. 5 Б). Был выполнен аналогичный анализ баллов по шкале Khorana (рис. 5 В) для данной группы больных. Анализ показал, что баллы по шкале Khorana перед регистрацией тромботического события не несут предиктивной силы в отношении тромботических событий.

ROC-анализ данных тромбодинамики показал, что значение параметра V выше $40,7\ \mu\text{м}/\text{мин}$ является достоверным предиктором тромботического события и позволяет классифицировать группы с чувствительностью 60% и специфичностью 78% . Относительный риск тромбоза, рассчитанный с применением данного порогового значения, составляет $2,7$ (95% ДИ $1,6-4,7$; $p < 0,001$).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что состояние системы гемостаза у 90% больных солидными злокачественными новообразованиями по данным тромбодинамики характеризуется наличием выраженной гиперкоагуляции. Выраженность гипер-

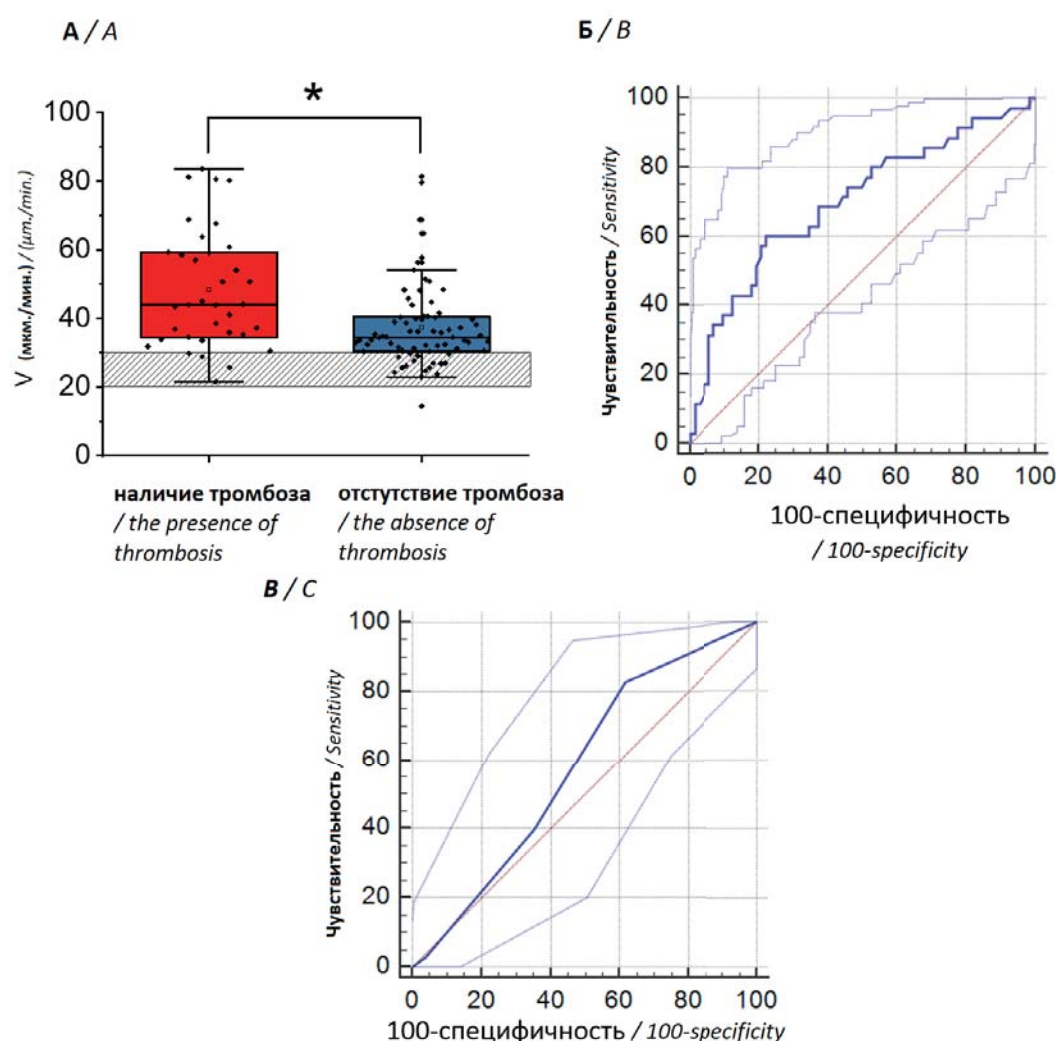


Рисунок 5. Параметр скорости роста сгустка в тромбодинамике и баллы по шкале Khorana, измеренные/оцененные в группах с/без зарегистрированного тромботического события по результатам инструментальных исследований: А — V , $\mu\text{м}/\text{мин}$, в группах с/без зарегистрированного тромботического события. Серая область — диапазон нормальных значений. По оси абсцисс пронумерованы точки исследования (заборы крови). Приведены: средние значения (точка внутри прямоугольника), медиана (горизонтальная линия внутри прямоугольника), выбросы в пределах границ 75-й/25-й перцентиль $\pm 1,5$ * межквартильный диапазон) (нижняя и верхняя засечки), 25 и 75 перцентили (нижняя и верхняя границы прямоугольной области). * $p < 0,05$; Б — ROC-анализ параметра V в тромбодинамике; В — ROC-анализ баллов по шкале Khorana

Figure 5. Thrombodynamic clot growth rate and Khorana scores measured/evaluated in groups with/without a documented thrombotic event based on instrumental studies: А — V , $\mu\text{м}/\text{мин}$ in groups with/without a registered thrombotic event. The gray area is the range of normal values. Research points (blood sampling) are numbered along the abscissa axis. Shown are: mean (dot inside the box), median (horizontal line inside the box), outliers within the 75th/25th percentile boundaries $\pm 1,5$ * interquartile range) (lower and upper notches), 25 and 75 percentiles (lower and upper boundaries of the rectangular area). * $p < 0,05$; Б — ROC analysis of parameter V in thrombodynamics; В — ROC analysis of scores on the Khorana score

коагуляции была максимальна перед началом противоопухолевого лечения и уменьшалась после начала противоопухолевого лекарственного лечения. Уменьшение опухолевой нагрузки и, как следствие, продукции различных протромботических факторов — основные причины уменьшения выраженности гиперкоагуляции. Данное заключение противоречит распространенному мнению о том, что химиотерапия является фактором риска ВТЭО [19].

При медиане наблюдения в 4,3 месяца гиперкоагуляция привела к возникновению ВТЭО у 14% больных. Причем 88% больных с ВТЭО имели выраженную гиперкоагуляцию в точках перед регистрацией тромбоза по данным инструментальных исследований. При этом 97% больных имели низкий или средний риск ВТЭО по шкале Khorana [5]. Баллы, рассчитанные по шкале Khorana [9], не являлись достоверными предикторами ВТЭО в обследованной когорте больных. Большое количество ВТЭО в исследуемой когорте больных связано как с углубленным инструментальным исследованием, так и с включением в исследование больных, которым требовалось лечение в условиях круглосуточного отделения химиотерапии, а не в рамках дневного стационара.

Параметр тромбодинамики V (скорость роста сгустка) для онкологических больных явился достоверным

параметром чувствительности к тромботическим событиям, что подтверждается как сравнением групп с ВТЭО и без ВТЭО, так и ROC-анализом (AUC 0,70; $p < 0,001$). В данном исследовании было установлено, что значение V более 40,7 мкм/мин (при референсных значениях менее 30 мкм/мин) является достоверным предиктором тромботического события. Это необходимо учитывать при интерпретации результатов тромбодинамики: риск ВТЭО у онкологических больных статистически значимо выше при V, равной или превышающей 40,7 мкм/мин. При значениях параметра V от 30 до 40,7 мкм/мин, которые выходят за пределы нормы и которые характерны для большинства онкологических больных, данных за увеличения риска ВТЭО не получено.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что тромбодинамика — перспективный метод прогнозирования ВТЭО у онкологических больных. Метод обладает более высокой чувствительностью и сопоставимой специфичностью при сравнении со шкалой Khorana (60 и 78% против 22 и 82% соответственно) [8, 9]. Использование тромбодинамики позволяет выделить группу больных, у которых высок риск ВТЭО, несмотря на то что они имеют низкие баллы по шкале Khorana [9], и которые нуждаются в назначении профилактической антикоагулянтной терапии.

Литература

1. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., et al. Epidemiology of venous thrombosis. *Blood*. 2013; 122(10): 1712–23. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121.
2. Epstein A.S., O'Reilly E.M. Exocrine pancreas cancer and thromboembolic events: a systematic literature review. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10(7): 835–46. DOI: 10.6004/jnccn.2012.0087.
3. Moore R.A., Adel N., Riedel E., et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7(Suppl3): S178–85. DOI: 10.21037/cdt.2017.11.02.
4. Sheth R.A., Niekamp A., Quencer K.B., et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7(Suppl3): S178–85. DOI: 10.21037/cdt.2017.11.02.
5. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008; 111(10): 4902–7. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116327.
6. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Часть 2. Профилактика и лечение осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии» М., 2023. С. 174–6.
7. Farge D., Frere C., Connors J., et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022; 23(7): e334–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.
8. Munoz Martin A.J., Ortega I., Font C., et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2018; 118: 1056–61. DOI: 10.1038/s41416-018-0027-8.

References

1. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., et al. Epidemiology of venous thrombosis. *Blood*. 2013; 122(10): 1712–23. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121.
2. Epstein A.S., O'Reilly E.M. Exocrine pancreas cancer and thromboembolic events: a systematic literature review. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10(7): 835–46. DOI: 10.6004/jnccn.2012.0087.
3. Moore R.A., Adel N., Riedel E., et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7(Suppl3): S178–85. DOI: 10.21037/cdt.2017.11.02.
4. Sheth R.A., Niekamp A., Quencer K.B., et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7(Suppl3): S178–85. DOI: 10.21037/cdt.2017.11.02.
5. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008; 111(10): 4902–7. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116327.
6. Malignant tumors: Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Part 2. Prevention and treatment of complications of malignant tumors and antitumor drug therapy. All-Russian public organization Russian Society of Clinical Oncology. Moscow, 2023. P. 174–6. (In Russian).
7. Farge D., Frere C., Connors J., et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022; 23(7): e334–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.
8. Munoz Martin A.J., Ortega I., Font C., et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2018; 118: 1056–61. DOI: 10.1038/s41416-018-0027-8.

9. Mulder F.I., Candeloro M., Kamphuisen P.W., et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019; 104(6): 1277–87. DOI: 10.3324/haematol.2018.209114.
10. Sun Y., Kroll M.H. *Hypercoagulable States/ Cardiology Secrets* (Fifth Edition). Elsevier. 2018; 534–9. DOI:10.1016/B978-0-323-47870-0.00062-3.
11. Senst B., Tadi P., Basit H., et al. Hypercoagulability. 2023 Aug 22. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
12. Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза. *Онкогематология*. 2015; 3: 73–91. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-73-91.
13. Koltsova E.M., Sorokina M.A., Pisaryuk A.S., et al. Hypercoagulation detected by routine and global laboratory hemostasis assays in patients with infective endocarditis. *PLoS One*. 2021; 16(12): e0261429. DOI: 10.1371/journal.pone.0261429.
14. Ataullakhanov F.I., Koltsova E.M., Balandina A.N., et al. Classic and Global Hemostasis Testing in Pregnancy and during Pregnancy Complications. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42(7): 696–716. DOI: 10.1055/s-0036-1592303.
15. Баданина А.Н., Кольцова Е.О., Шибенко А.М. и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018; 17(4): 114–26. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126.
16. Vasilenko I., Vlasova E., Metelin V., et al. Thrombodynamics test for analysis of hemostasis in patients with malignant tumors and predicting thrombotic complications. *Thrombosis Research*. 2016; S184. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30155-4.
17. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза. Учебно-методические рекомендации. Под ред. Шулуто А.М. М., 2015. 72 с.
18. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55.
19. Mulder F.I., Horváth-Puhó E., van Es N., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021; 137: 1959. DOI: 10.1182/blood.2020007338.

Информация об авторах

Дудина Ирина Александровна*, химиотерапевт ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: miss.rowe@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6410-7120>

Кольцова Екатерина Михайловна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинического гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН»; ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: ekaterina_koltsova@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0167-6726>

9. Mulder F.I., Candeloro M., Kamphuisen P.W., et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019; 104(6): 1277–87. DOI: 10.3324/haematol.2018.209114.
10. Sun Y., Kroll M.H. *Hypercoagulable States/ Cardiology Secrets* (Fifth Edition). Elsevier. 2018; 534–9. DOI: 10.1016/B978-0-323-47870-0.00062-3.
11. Senst B., Tadi P., Basit H., et al. Hypercoagulability. 2023 Aug 22. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
12. Lipets E.N., Ataullakhanov F.I., Panteleev M.A. Integrated laboratory coagulation tests in hypercoagulation diagnosis and thrombosis risk assessment. *Oncogematology*. 2015; 3: 73–91. (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-73-91.
13. Koltsova E.M., Sorokina M.A., Pisaryuk A.S., et al. Hypercoagulation detected by routine and global laboratory hemostasis assays in patients with infective endocarditis. *PLoS One*. 2021; 16(12): e0261429. DOI: 10.1371/journal.pone.0261429.
14. Ataullakhanov F.I., Koltsova E.M., Balandina A.N., et al. Classic and Global Hemostasis Testing in Pregnancy and during Pregnancy Complications. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42(7): 696–716. DOI: 10.1055/s-0036-1592303.
15. Balandina A.N., Koltsova E.M., Shibeko A.M., et al. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Voprosy Gematologii/Onkologii I Immunopatologii v pediatrii*. 2018; 17(4): 114–26. (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126.
16. Vasilenko I., Vlasova E., Metelin V., et al. Thrombodynamics test for analysis of hemostasis in patients with malignant tumors and predicting thrombotic complications. *Thrombosis Research*. 2016; 184 p. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30155-4.
17. Use of thrombodynamics test for analysis of haemostasis. Ed. Shulutko A.M. *Uchebno-metodicheskie rekomendatsii*. Moscow, 2015. 72 p. (In Russian).
18. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55.
19. Mulder F.I., Horváth-Puhó E., van Es N., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021; 137: 1959. DOI: 10.1182/blood.2020007338.

Information about the authors

Irina A. Dudina*, medical oncologist, Moscow City Oncology Hospital No. 62
e-mail: miss.rowe@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6410-7120>

Ekaterina M. Koltsova, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher Laboratory of Clinical Hemostasis, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology; Moscow City Oncology Hospital No. 62,
e-mail: ekaterina_koltsova@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0167-6726>

Нигматуллина Ирина Егоровна, химиотерапевт ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: ipet0696@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8148-2627>

Ахмадиярова Яна Сергеевна, химиотерапевт ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: eisyana@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8841-1594>

Косташ Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: kostash2012@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7379-2631>

Чанкина Анна Александровна, заведующая клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: chanita71@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9922-171X>

Строяковский Даниил Львович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: d.stroiakovski@icloud.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 29.09.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Irina E. Nigmatullina, medical oncologist, Moscow City Oncology Hospital No. 62,
e-mail: ipet0696@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8148-2627>

Yana S. Akhmediyarova, medical oncologist, Moscow City Oncology Hospital No. 62,
e-mail: eisyana@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8841-1594>

Olga V. Kostash, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Moscow City Oncology Hospital No. 62,
e-mail: kostash2012@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7379-2631>

Anna A. Chankina, Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Moscow City Oncology Hospital No. 62,
e-mail: chanita71@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9922-171X>

Daniil L. Stroyakovskiy, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Moscow City Oncology Hospital No. 62,
e-mail: d.stroiakovski@icloud.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>

*** Corresponding author**

Received 29 Sep 2023

Accepted 20 Dec 2023