

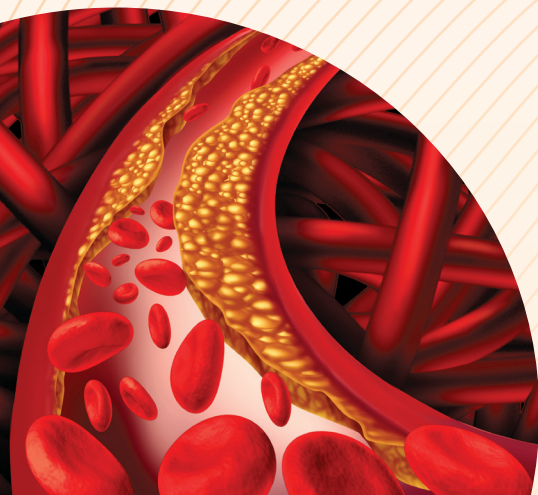
Том 12, №2, 2022 / Vol. 12, No. 2, 2022

ISSN 2307-1109 (Print)
ISSN 2658-5952 (Online)

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ATHEROTHROMBOSIS • АТЕРОТРОМБОЗ



РЕМЕДИУМ
группа

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ: WWW.NOAT.RU

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»,
remedium@remedium.ru

Главный редактор
Панченко Елизавета Павловна – д.м.н.,
профессор, руководитель отдела клинических
проблем атеротромбоза, Институт кардиологии
им. А.Л. Мясникова НИИЦ кардиологии
(Москва, Россия)

Ответственный за выпуск: *Ксения Кириллова*

Ответственный секретарь: *Мария Панарина*

Национальное общество по атеротромбозу
Тел.: +7(499) 261-43-45, +7(499) 261-46-44,
+7(499) 263-24-53

Сайт общества: www.noat.ru

Сайт журнала: www.aterotromboz.ru

Адрес учредителя, издателя и редакции:
105082, Россия, Москва, ул. Бакунинская,
д. 71, стр. 10
Тел./факс: +7(495) 780-34-25.
Для корреспонденции: 105082, Москва, а/я 8

Входит в Перечень научных журналов,
рекомендованных для публикации
основных результатов диссертационных
исследований на соискание ученых степеней
кандидата и доктора наук согласно письму
Департамента аттестации научных и научно-
педагогических работников Минобрнауки
России от 01.12.2015 № 13–6518.

Редакция не несет ответственность
за содержание и достоверность информации,
опубликованной в рекламных материалах.
Любое воспроизведение материалов
допускается с указанием ссылки на журнал.
Авторские материалы не обязательно
отражают точку зрения и подход редакции.

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ № ФС77–50962
от 27 августа 2012 г.

Типография «ООО «ПОЛИГРАФИЯ»
190005, Россия, Санкт-Петербург,
ул. 4-я Красноармейская, д. 6а.
Дата выхода в свет: 30.12.2022.
Тираж: 12 000 экз.

© Атеротромбоз, 2022

Год основания журнала: 2008
Периодичность: 2 выпуска в год

Научно-практический рецензируемый журнал

Журнал «Атеротромбоз» основан в 2008 году Национальным обществом по атеросклерозу при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).

Целью издания является изложение научной позиции по разработке мер контроля за развитием атеротромбоза, а также образовательная деятельность среди практикующих врачей и специалистов – кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов и неврологов на основании публикации результатов современных доказательных исследований и международных согласительных документов.

Основными задачами журнала являются:

- повышение научной и практической квалификации врачей-кардиологов, терапевтов, неврологов и сердечно-сосудистых хирургов;
- обеспечение публикации результатов оригинальных исследований в области диагностики и лечения заболеваний, сопровождающихся развитием атеротромбоза;
- обмен практическим опытом врачей, знакомство читателей с особенностями медицинской службы в различных регионах России и за рубежом;
- информирование читателей о новейших протоколах, стандартах и рекомендациях международных врачебных обществ в области диагностики и лечения атеротромбоза.

Научная концепция издания предполагает публикацию результатов современных доказательных исследований в области атеротромбоза, привлечение ведущих отечественных и международных экспертов к их обсуждению, формирование национальных согласительных документов.

С момента основания до 2019 года главным редактором журнала являлся профессор Н.А. Грацианский, заместителями – профессора Е.П. Панченко и И.С. Явелов. С 2019 года главным редактором журнала является профессор Е.П. Панченко, заместителем – профессор И.С. Явелов.

До 2013 года журнал издавался нерегулярно. Первые рубрики: «Оригинальные статьи», «В помощь практикующему врачу», «Эхо атеросклероза». с 2013 года журнал стал издаваться ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» и с тех пор выходит на регулярной основе с периодичностью два раза в год. Появились новые рубрики журнала: «Венозные тромбозы и тромбоземболии», «Острый коронарный синдром», «Контроль антитромботической терапии», «Клинический случай» и многие другие. Помимо оригинальных и обзорных статей, появились новые формы подачи материала, например слайд-комментарии, что сделало журнал более информативным для широкой врачебной аудитории. с декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук». В журнале публикуются отечественные и зарубежные специалисты, работающие в области кардиологии, неврологии, лабораторной диагностики, сердечно-сосудистой хирургии, клинической фармакологии, внутренних болезней.

Журнал индексируется в системах:



ATHEROTHROMBOSIS¹⁶⁺ ATEROTROMBOZ

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

Founder and publisher:

REMEDIIUM GROUP LLC
remedium@remedium.ru

Editor in Chief

Elizaveta P. Panchenko – Dr. Sci. (Med.),
Professor, Head of the Department of Clinical
Atherothrombosis Problems, Myasnikov
Cardiology Institute
(Moscow, Russia)

Responsible to sign-off: *Ksenia Kirillova*

Responsible secretary: *Mariya Panarina*

National Atherothrombosis Society

Tel.: +7(499) 261-43-45, +7(499) 261-46-44,
+7(499) 263-24-53

Website Society: www.noat.ru

Website of the journal: www.aterotromboz.ru

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
Tel./fax: +7(495) 780-34-25.

Correspondence address:

P.O.Box 8, Moscow, 105082

Included in the list of scientific journals recommended for publication of the main results of dissertation research for the degree of candidate and doctor of sciences, according to Letter of Department of Attestation of Research and Research-Pedagogical Workers of the Ministry of Education and Science of Russia of December 01, 2015, No. 13–6518. The editors hold no responsibility for the content and accuracy of the information published in advertisements. Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine. The views and opinions of the author(s) do not necessarily reflect the views and opinions of the editorial board. The mass media registration certificate ПИ №ФС77–50962 of August 27, 2012. Printing house "POLYGRAPHY" LLC 6a, 4th Krasnoarmeyskaya St., St Petersburg, 190005, Russia The Issue was sent to the printer: 30.12.2022. Circulation: 12,000 copies

©Atherothrombosis, 2022

Year of journal foundation: 2008

Publication frequency: Semiannually

Science practical peer-reviewed journal

The **Atherothrombosis** Journal was founded in 2008 by the National Society for Atherosclerosis with support from the Russian Society of Cardiology (RSC), the Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons (RCAVS) and the National Stroke Association (NSA).

The aim of the journal is to present the scientific position about the development of measures that can be taken to prevent and treat atherothrombosis, and deliver education to practitioners and cardiologists, cardiovascular surgeons and neurologists based on the publication of the results of modern evidence-based studies and international consensus paper.

Priority objectives of the Journal are to:

- enhance the scientific and practical qualifications of cardiologists, general practitioners, neurologists and cardiovascular surgeons;
- ensure the publication of the results of the original studies in the field of diagnosis and treatment of diseases accompanied by the development of atherothrombosis;
- share practical experience of practitioners, provide a thorough introduction of features of the medical services in the various regions of Russia and abroad;
- inform readers about the latest protocols, standards and guidelines of international medical societies in the field of diagnosis and treatment of atherothrombosis;

The scientific concept of the Journal involves the publication of the results of modern evidence-based studies in the field of atherothrombosis, welcoming the leading domestic and international experts to discuss them, the formation of national consensus papers.

Professor N.A. Gratsianskiy was the Editor-in-Chief Professors E.P. Panchenko and I.S. Yavelov – Deputies Editor-in-Chief of the Journal from its foundation until the year 2019. Professor E.P. Panchenko has been Editor-in-Chief Professor I.S. Yavelov – the Deputy Editor-in-Chief of the Journal since 2019.

The journal was published irregularly until 2013. The first sections included "Original articles", "In aid of a practitioner", "Athero-schools echo". The journal has been published by "The Group Remedium" starting from 2013, and since then it been published on a regular basis every half year. The journal expanded the group of sections by adding new ones: "Venous thrombosis and thromboembolism", "Acute coronary syndrome", "Control of antithrombotic therapy", "Clinical case" etc. In addition to the original and review articles, new forms of information presentation have been added, for example, slide comments, which made the journal more informative for a wide medical audience. The journal has been included in the "List of peer-reviewed scientific journals, which should publish the results of dissertations for the degree of doctor and candidate of medical sciences" since December 2015.

Foreign and domestic specialists working in the field of cardiology, neurology, laboratory diagnostics, cardiovascular surgery, clinical pharmacology, internal diseases publish their works in the journal.

The journal is indexed in the following systems:



АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ATHEROTHROMBOSIS • ATEROTROMBOZ

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

Главный редактор

Панченко Елизавета Павловна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НИИЦ кардиологии (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, НИИЦ терапии и профилактической медицины (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Аракелян Валерий Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургии артериальной патологии НИИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва, Россия)

Добровольский Анатолий Борисович – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НИИЦ кардиологии (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович – д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НИИЦ кардиологии (Москва, Россия)

Кухарчук Валерий Владимирович – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, главный научный сотрудник, и.о. руководителя отдела проблем атеросклероза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НИИЦ кардиологии (Москва, Россия)

Матюшкин Андрей Валерьевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Парфенов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и директор клиники нервных болезней

им. А.Я. Кожевникова, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Скворцова Вероника Игоревна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, руководитель Федерального медико-биологического агентства России (Москва, Россия)

Шалаев Сергей Васильевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи, Тюменский государственный медицинский университет, заслуженный деятель науки РФ, главный специалист-кардиолог департамента здравоохранения Тюменской области (Тюмень, Россия)

Редакционный совет

Айкава Елена – врач, доктор наук, профессор медицины в Гарвардской медицинской школе; содиректор Центра междисциплинарных научных исследований сердечно-сосудистых заболеваний (CICS), директор-основатель Программы трансляционных исследований сердечных клапанов (HVTRP) и помощник руководителя Отдела биомедицинских исследований сердечно-сосудистых заболеваний Объединенного бостонского медицинского центра, штат Массачусетс, США (США)

Вавилова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики, НИИЦ им. В.А. Алмазова, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Верейна Наталья Константиновна – д.м.н., профессор кафедры, Южно-Уральский государственный медицинский университет, руководитель городского отдела патологии гемостаза (Челябинск, Россия)

Затейщиков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, заведующий первичным сосудистым отделением, Городская клиническая больница № 51, член президиума секции неотложной кардиологии Российского кардиологического общества, член Европейского общества кардиологов, Европейского атеросклеротического общества, Американской ассоциации сердца (Москва, Россия)

Лагутя Павел Сергеевич – к.м.н., заведующий 4-м кардиологическим отделением, НИИЦ кардиологии (Москва, Россия)

Мазуров Алексей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточной адгезии, НИИЦ кардиологии (Москва, Россия)

Папаян Людмила Петровна – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией свертывания крови, РНИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич – д.м.н., профессор, руководитель Центра лучевой диагностики, Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России (Москва, Россия)

Фонякин Андрей Викторович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории кардионеврологии, Научный центр неврологии Российской академии наук (Москва, Россия)

Editor in Chief

Elizaveta P. Panchenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Atherothrombosis Problems, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Deputy Editor in Chief

Igor S. Yavelov – Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Department of Fundamental and Clinical Problems of Thrombosis in Non-communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Editorial review board

Valeriy S. Arakelyan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery of Arterial Pathology, Bakulev National Research Center for Cardiovascular Surgery (Moscow, Russia)

Anatoly B. Dobrovolsky – Dr. Sci. (Bio.), Professor, Leading Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Yury A. Karpov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Angiology Department, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center

of Cardiology (Moscow, Russia)

Valery V. Kukharchuk – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAS,

Chief Researcher, Deputy Head of Department of Clinical Problems

in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical

Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Andrey V. Matyushkin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department

of Faculty Surgery, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research

Medical University (Moscow, Russia)

Vladimir A. Parfenov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department

of Nervous Diseases and Director of Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases,

Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Veronika I. Skvortsova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAS, Head

of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Sergey V. Shalaev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of

Cardiology and Cardiac Surgery and Emergency Medical Care Course, Tyumen State

Medical University, Honoured Scientist of the Russian Federation, Chief Specialist-Cardiologist of Health Department of the Tyumen Region (Tyumen, Russia)

Editorial team

Elena Aikawa – M.D., Ph.D., Professor of Medicine at Harvard Medical School, Co-director of the Center for Interdisciplinary Cardiovascular Sciences (CICS), Founding Director of the Heart Valve Translational Research Program (HVTRP) and Associate Head of Cardiovascular Life Sciences Section at Brigham and Women's Hospital in Boston, Massachusetts, USA (USA)

Tatyana V. Vavilova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department

of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Center,

Chief External Expert Ministry of Health of Russia (St Petersburg, Russia)

Natalya K. Vereina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair for Intermediate Level

Therapy, South Ural State Medical University, Head of the City Department

of Hemostasis Disorders (Chelyabinsk, Russia)

Dmitry A. Zateishnikov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department

of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics and Nephrology Course,

the Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the

Russian Federation, Head of Primary Vascular Department of City Clinical

Hospital No. 51, Member of Presidium of Emergency Cardiology Section of the

Russian Cardiological Society, Member of the European Society of Cardiology,

European Atherosclerosis Society, American Heart Association (Moscow, Russia)

Andrei L. Komarov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department

of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute,

National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Pavel S. Laguta – Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Fourth Cardiology

Department, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Alexey V. Mazurov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Cell Adhesion

Laboratory, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Lyudmila P. Papayan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Blood Coagulation

Laboratory, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the

Federal Medical and Biological Agency (St Petersburg, Russia)

Valentin E. Sinitsyn – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Center

for Radiographic Diagnosis, Medical Rehabilitation Center of the Ministry

of Health of Russia (Moscow, Russia)

Andrei V. Fonyakin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Head

of the Laboratory of Cardioneurology, Scientific Center of Neurology RAS

(Moscow, Russia)

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Комаров А.Л.

*АСК в первичной профилактике
сосудистых осложнений у больных
без клинически выраженного
атеросклероза: как соблюсти баланс
риска и пользы?* 8

Явелов И.С.

*Безопасная отмена антикоагулянтов
после венозных тромбэмболических
осложнений: стоит ли
ориентироваться на концентрацию
D-димера в крови?* 22

Панченко Е.П.

*Осталось ли место для варфарина
после появления прямых оральных
антикоагулянтов?* 32

ТРОМБОЗЫ В ОНКОЛОГИИ

Федоткина Ю.А., Панченко Е.П.

*Современные подходы к профилактике
венозных тромбэмболических
осложнений у пациентов
с активным раком* 44

**Федоткина Ю.А., Комаров А.Л.,
Добровольский А.Б., Фролкова О.О.,
Кривошеева Е.В., Титаева Е.В.,
Балахонова Т.В., Панченко Е.П.**

*Маркеры повреждения эндотелия,
активации гемостаза и неоангиогенеза
у больных активным раком
и мультифокальным атеросклерозом:
общие черты и особенности* 64

ВОПРОСЫ ГЕМОСТАЗА

**Автаева Ю.Н., Мельников И.С.,
Васильев С.А., Габбасов З.А.**

*Роль фактора фон Виллебранда
в патологии гемостаза* 79

ПРАКТИКА

**Гебекова З.А., Иванов И.И.,
Кудрявцева А.А., Колпачкова Е.В.,
Соколова А.А., Седов В.П.,
Напалков Д.А.**

*Возможности оценки системы
гемостаза при фибрилляции
предсердий и тромбозе уха
левого предсердия* 103

ANTITHROMBOTIC THERAPY

Komarov A.L.

Acetylsalicylic acid in the primary prevention of vascular complications in patients without clinically apparent atherosclerosis: how to balance risk and benefit? 8

Yavelov I.S.

Safety of discontinuation of anticoagulants after venous thromboembolism: whether D-dimer level should be taken into account? 22

Panchenko E.P.

Is there still room for warfarin after the appearance of direct oral anticoagulants? 32

THROMBOSIS IN ONCOLOGY

Fedotkina Yu.A., Panchenko E.P.

Modern approaches to the prevention of venous thromboembolic complications in patients with active cancer 44

Fedotkina Yu.A., Komarov A.L., Dobrovolsky A.B., Krivosheeva E.N., Titaeva E.V., Frolkova O.O., Balakhonova T.V., Panchenko E.P.

Markers of coagulation and inflammation and adverse events in patients with active cancer and atherosclerosis: common features and differences 64

ISSUES OF HEMOSTASIS

Avtaeva Yu.N., Melnikov I.S., Vasiliev S.A., Gabbasov Z.A.

The role of von Willebrand factor in hemostasis pathology 79

PRACTICE

Gebekova Z.A., Ivanov I.I., Kudrjavitseva A.A., Kolpachkova E.V., Sokolova A.A., Sedov V.P., Napalkov D.A.

New prospects for assessing the hemostasis system in atrial fibrillation and left atrial appendage thrombosis 103



Обзорная статья / Review article

Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике сосудистых осложнений у больных без клинически выраженного атеросклероза: как соблюсти баланс риска и пользы?

А.Л. Комаров, <https://orcid.org/0000-0001-9141-103X>, andrkomarov@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

Резюме

Антиагреганты являются неотъемлемым компонентом лечения больных с различными проявлениями атеротромбоза. Среди всех препаратов данной группы ацетилсалициловая кислота имеет наиболее широкую доказательную базу. Настоящий обзор посвящен назначению ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики сосудистых осложнений у больных без клинически выраженного атеросклероза. Обсуждаются современные подходы к стратификации риска ишемических событий и определения показаний к такому лечению. В исследованиях первичной профилактики ориентировались на оценочные шкалы риска, прогностическая ценность которых вызывает много вопросов. В этой связи, помимо традиционных (классических) факторов, на которых основываются эти шкалы, разумно дополнительно учитывать т.н. «модификаторы» риска, которые могут повлиять на вероятность наступления ССО. Одним из наиболее сильных модификаторов риска является индекс коронарного кальция. Дана характеристика ключевым исследованиям первичной профилактики, включавшим пациентов разного возраста с разнообразными факторами риска. В соответствии с действующими рекомендациями европейских и российских экспертных сообществ назначение ацетилсалициловой кислоты может быть рассмотрено у отдельных лиц с высоким риском сосудистых осложнений, среди которых наилучшая доказательная база имеется для больных сахарным диабетом. Продемонстрировано, что положительные эффекты антиагрегантного лечения сохраняются в условиях назначения современной терапии с доказанным положительным влиянием на прогноз. Особый акцент сделан на минимизации кровотечений. Повысить безопасность лечения призваны правильная оценка и коррекция модифицируемых факторов геморрагического риска, применение препаратов для защиты желудка, а также назначение ацетилсалициловой кислоты в минимально эффективной дозировке – 75 мг в сут. Для больных с ожирением и диабетом может обсуждаться предпочтение в пользу непокрытых форм, всасывающихся в желудке.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, сосудистые осложнения, первичная профилактика, сахарный диабет, кровотечения

Для цитирования: Комаров А.Л. Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике сосудистых осложнений у больных без клинически выраженного атеросклероза: как соблюсти баланс риска и пользы? *Атеротромбоз.* 2022;12(2):8–20. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-8-20>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA). Это никак не повлияло на мнение автора.

Acetylsalicylic acid in the primary prevention of vascular complications in patients without clinically apparent atherosclerosis: how to balance risk and benefit?

Andrey L. Komarov, <https://orcid.org/0000-0001-9141-103X>, andrkomarov@mail.ruNational Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Antiplatelet agents are an integral part of the treatment of patients with various presentations of atherothrombosis. Among all drugs in this group acetylsalicylic acid has the broadest evidence base. This review is devoted to the prescription of acetylsalicylic acid for the primary prevention of vascular complications in patients without clinically apparent atherosclerosis. Current approaches to the risk stratification of ischemic events and determination of indications for such treatment are discussed. Primary prevention trials have been focused on the risk assessment scales, the prognostic value of which raises many questions. In this context, besides the traditional

(classical) factors underlying these scales, it is reasonable to take into account the so-called “risk modifiers” that can affect the likelihood of CVC. The coronary artery calcium score is one of the strongest risk modifiers. The characteristics of key primary prevention trials, which included patients of different ages with various risk factors, are provided. In accordance with the current guidelines of European and Russian expert communities, the acetylsalicylic acid may be prescribed to individuals with a high risk of vascular complications, among which the best evidence base is available for patients with diabetes mellitus. The positive effects of antiplatelet treatment have been demonstrated to be maintained in the settings of modern therapy with a proven positive effect on the prognosis. A particular focus has been placed on minimizing bleeding. The correct assessment and correction of modifiable hemorrhagic risk factors, the use of drugs to protect the stomach, and the appointment of acetylsalicylic acid in the minimum effective dosage of 75 mg per day are called upon to increase the safety of treatment. A preference in favour of uncoated forms that are absorbed in the stomach for obese and diabetic patients may be discussed.

Keywords: acetylsalicylic acid, vascular complications, primary prevention, diabetes mellitus, bleeding

For citation: Komarov A.L. Acetylsalicylic acid in the primary prevention of vascular complications in patients without clinically apparent atherosclerosis: how to balance risk and benefit? *Atherothrombosis*. 2022;12(2):8–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-8-20>.

Conflict of interest: the article was prepared with support from Nizhpharm JSC (STADA Group of companies). That didn't really affect the author's opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Антиагреганты являются неотъемлемым компонентом лечения больных с различными проявлениями атеротромбоза. Среди всех препаратов данной группы ацетилсалициловая кислота (АСК) имеет наиболее широкую доказательную базу. Не вызывает сомнений эффективность лекарства у наиболее тяжелых больных – с инфарктом миокарда (ИМ) и ишемическим инсультом (ИИ). Так, в 80-е гг. прошлого века, еще в эпоху преимущественно консервативного лечения ИМ, было продемонстрировано 23%-ное снижение сердечно-сосудистой смертности при раннем назначении АСК [1]. Метаанализ, включавший больных с ИИ (речь идет об атеротромботическом подтипе), показал 53%-ное снижение риска повторных инсультов на фоне АСК [2]. Еще один ключевой метаанализ, включавший все возможные категории больных с доказанным атеросклеротическим заболеванием, был выполнен в 2009 г. группой экспертов Antithrombotic Trialists' Collaboration [3]. По данным этого анализа, использование АСК ассоциировалось со снижением суммы всех сосудистых осложнений (ССО) – ИМ, инсульта и сосудистой смерти на 19%.

Таким образом, необходимость назначения антиагрегантов, в том числе АСК, не вызывает сомнений при любых клинических проявлениях атеротромбоза. Вместе с тем известно, что от начальных стадий атеротромботического процесса (связанных с нарушением функции эндотелия, формированием липидных пятен и, наконец, плоских бляшек в стенке артерии) до развернутых проявлений болезни проходят многие годы и даже десятилетия. Все эти этапы так или иначе ассоциированы с активацией и агрегацией тромбоцитов на поврежденной поверхности сосуда. С патогенетической точки зрения представляется весьма заманчивым использовать антиагреганты и на ранних стадиях, а по сути – для первичной профилактики ССО, аналогично тому, как это практикуется, например, в отношении статинов.

АНТИАГРЕГАНТЫ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Упомянутый выше метаанализ экспертов Antithrombotic Trialists' Collaboration 2009 г. [3] включал не только больных с доказанным атеросклеротическим заболеванием, но и лиц высокого сосудистого риска,

ТАБЛИЦА. Исследования первичной профилактики с ацетилсалициловой кислотой TABLE. Primary prevention trials of acetylsalicylic acid			
Исследование	ARRIVE	ASCEND	ASPREE
Популяция	Умеренно высокий риск ССО	СД	Возраст 70+ без ССЗ, деменции и хрупкости
Количество больных	12,546	15,840	19,114
Наблюдение (Med)	5 лет	7,4 года	4,7 года
Диабет	0	100%	11%
Статины	43%	75%	34%
АСК	100 мг 1 р/сут кишечнорастворимый	100 мг 1 р/сут кишечнорастворимый	100 мг 1 р/сут кишечнорастворимый
Частота ССО в контроле	0,69% / год	1,02% / год	0,82% / год

которым АСК назначалась именно с целью первичной профилактики. Снижение относительного риска всех ССО на фоне АСК оказалось достоверным и составило 12% (95% ДИ = 0,82–0,94). Однако в абсолютных значениях снижение риска составило всего лишь 0,06%, что было обусловлено низкой частотой событий в группах АСК и контроля. Вообще к «ранним» исследованиям первичной профилактики высказывается много претензий. В частности, могли использоваться относительно высокие дозы АСК, не оптимальные по современным представлениям с позиций безопасности. Кроме того, не соблюдались принятые в настоящее время правила в отношении коррекции ключевых факторов риска – гиперлипидемии, артериальной гипертонии и т. д.

Тем не менее среди практикующих врачей, особенно в Северной Америке, концепция назначения АСК для первичной профилактики была весьма популярна. Так, по данным опросов 2012–2015 гг. около 15% лиц высокого сосудистого риска принимали АСК в соответствии с данным показанием [4].

Конец прошлого десятилетия ознаменовался публикацией результатов 3 крупных

исследований первичной профилактики, выполненных у различных категорий больных высокого риска (таблица).

Как видно, упомянутые выше недостатки в отношении назначения статинов и т. д. были во многом устранены. Что касается АСК, то во всех исследованиях использовались дозировки 100 мг, несколько превышающие минимально эффективные (и оптимальные с позиций безопасности) дозы 75–81 мг в сут.

В 2022 г. группой экспертов в области профилактической медицины США (US Preventive Services Task Force) был опубликован метаанализ всех известных исследований первичной профилактики, включивший также и испытания последних лет [5]. Было обнаружено достоверное снижение риска ИМ на 11%, ИИ – на 18% и суммы всех ССО – на 10%. К сожалению, АСК не влияла на смертность как общую, так и от сосудистых причин. На фоне АСК закономерно увеличивалась частота кровотечений, включая желудочно-кишечные (+58%) и внутричерепные (+31%). Справедливо, однако, отметить, что абсолютная частота данных событий не превышала 0,4–0,6%.

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ РИСКА СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ БЕЗ ДОКАЗАННОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Несмотря на то что в исследования отбирались больные высокого риска ССО, частота ишемических конечных точек оказалась ниже расчетной (не только при приеме АСК, но и в контроле), что и является одной из ключевых причин относительно «скромных» эффектов препарата. В этой связи весьма активно обсуждаются вопросы стратификации риска ССО у больных без доказанного атеросклеротического заболевания. Существующие прогностические алгоритмы (SCORE2 в Европе и ASCVD в Северной Америке) используют традиционные клинические и лабораторные показатели, а риск рассчитывается применительно к конкретному региону (для SCORE), исходя из известных данных о частоте ССО. Такой подход вполне удобен для включения больных в исследования, однако предсказать судьбу конкретного больного на практике оказывается достаточно сложно.

В этой связи эксперты Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) [6] считают правильным в сомнительных ситуациях использовать дополнительные маркеры высокого риска, такие как семейный анамнез преждевременного развития сосудистого заболевания, наличие семейной гиперлипидемии, хронической болезни почек, хронических воспалительных заболеваний (псориаз, волчанка, ВИЧ), сниженный лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), а также ряд биомаркеров, например с-реактивный белок. Справедливо заметить, что такой «комплексный» подход к оценке риска рекомендован применительно к назначению липид-снижающей терапии, а в случае АСК никаких конкретных рекомендаций нет.

В Европе, напротив, сочли нужным упростить алгоритм принятия решений и ориентироваться на инструментальные методы, призванные обнаружить «субклинический» атеросклероз в периферических и в коронарных артериях [7].

Одним из простых и неинвазивных методов, доступных в любых условиях, является определение ЛПИ. Сниженные значения ЛПИ (<0,9) могут свидетельствовать о наличии атеросклероза артерий нижних конечностей, модифицируя таким образом исходную оценку риска ССО. К сожалению, индекс ЛПИ не обладает высокой специфичностью. Возможно, именно поэтому назначение антиагрегантов при изолированном бессимптомном снижении ЛПИ не приводило к улучшению каких-либо исходов. Таким образом, понятна точка зрения экспертов Европейского общества кардиологов [8], не считающих оправданным прием АСК в указанной ситуации. Эксперты в Северной Америке [9], напротив, склонны к назначению АСК, справедливо указывая на факт отсутствия типичной клиники перемежающейся хромоты, отнюдь не означающего более низкого сосудистого риска, у значительной части больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей.

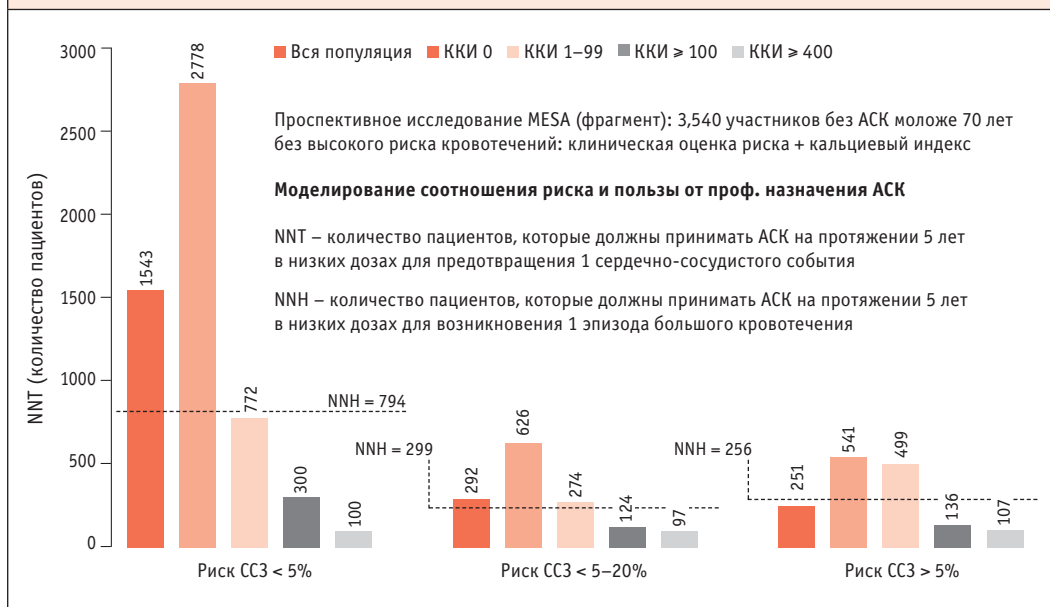
Для брахиоцефальных артерий общепринятой отрезной границей – показанием для назначения антиагрегантов, в частности АСК, является степень стеноза, превышающая 50% независимо от наличия симптомов [8, 10]. Вполне логично обсуждать прием АСК при бессимптомных бляшках меньшего размера в случае выявления тех или иных признаков «нестабильности», отражающих состояние липидного ядра, покрышки, неоваскуляризацию, степень кальциноза и т. д. К сожалению, такая многоплановая оценка каротидного атеросклероза требует весьма сложных инструментальных

методик (трехмерное УЗИ, УЗИ с контрастным усилением, оптико-когерентное КТ, МРТ и т. д.), среди которых ни одна не предложена в качестве эталонной [11].

Пожалуй, наибольшие перспективы имеет изучение коронарного кальция. Стандартизованным методом оценки кальциноза коронарных артерий является кальциевый индекс (или индекс Агатсона). Метод прост для выполнения, не требует внутривенного введения контрастного препарата и не имеет противопоказаний. Согласно рекомендациям [7, 10], индекс Агатсона >100 Ед «модифицирует» низкий или умеренный риск по шкале SCORE до высокого. Интересно привести фрагмент исследования MESA [12], включившего 3,540 лиц моложе 70 лет без высокого риска кровотечений, у которых был оценен ожидаемый 10-летний риск развития сосудистого заболевания и определен

коронарный кальциевый индекс. Было проведено моделирование исходов возможной терапии АСК на основании расчетных данных о вероятности развития ССО и кровотечений. Как показано на *рисунок*, ожидаемая польза от приема АСК возрастала по мере увеличения «клинического» риска. Однако даже в подгруппе с 10-летним риском сосудистых заболеваний $>20\%$ количество лиц, которое требовалось лечить для предотвращения 1 случая ССО (NNT = 251), было почти таким же, что и количество лиц, у которых разовьется кровотечение (NNH = 256). Ожидаемая польза от приема АСК прогрессивно возрастала по мере увеличения кальциевого индекса, начиная со значения 100 Ед, указывая таким образом на оправданность приема препарата. Наиболее показательным было соотношение пользы и риска (NNT / NNH = 107 / 256) при

РИСУНОК. Использование коронарного кальциевого индекса для прогнозирования исходов при приеме АСК с целью первичной профилактики
FIGURE. Coronary Artery Calcium Score for the prediction of outcomes in patients using ASA for the purpose of primary prevention



расчете, ограниченном когортой с индексом Агатсона 400 Ед. Таким образом, неинвазивные визуализирующие методы (и в первую очередь определение кальциевого индекса) могут в перспективе оказаться полезными в случае персонализации терапии АСК.

АСК В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Еще один важный вопрос о перспективах назначения АСК связан с возрастом, поскольку старение закономерно ассоциируется с одновременным увеличением рисков ишемических и геморрагических осложнений. Целесообразность приема АСК у пациентов старше 70 лет была изучена в исследовании ASPREE [13]. Условием включения было отсутствие маркеров хрупкости, а также деменции, что должно было повысить безопасность лечения. К сожалению, прием АСК не привел к снижению смертности, сосудистых осложнений, инвалидизации и не обладал защитным действием в отношении функции почек. Вопреки надеждам не снижался и риск развития онкологии. Закономерно увеличивалась частота кровотечений (за исключением фатальных). Как и в случае любого варианта анти тромботической терапии в структуре кровотечений преобладали желудочно-кишечные (ЖКК). В обсуждаемом исследовании возраст являлся одним из ключевых факторов, определяющих желудочно-кишечную безопасность АСК. Так, в сравнении с лицами 70–74 лет риск ЖКК увеличивался соответственно на 59% и почти на 291% в возрастных группах 75–79 и старше 80 лет [14].

Очевидно, что положительные эффекты первичной профилактики АСК могут быть достигнуты по прошествии достаточно длительного периода приема, который по вполне понятным причинам не всегда

достижим у очень пожилых пациентов. Моделирование ожидаемых эффектов АСК в зависимости от расчетной вероятности ССО (данные относятся исключительно к популяции США) показало, что оптимальное соотношение риска и пользы может быть достигнуто, когда препарат начинают принимать в возрасте от 40 до 59 лет (речь идет о лицах, у которых 10-летний риск составляет 10% и выше). Решение о назначении АСК должно быть индивидуальным и требовать учета потенциального риска ЖКК, внутричерепных кровотечений и геморрагического инсульта. Опасности в целом невелики, но они увеличиваются в старших возрастных группах, особенно старше 60 лет. Таким образом, в настоящее время возрастной диапазон от 40 до 59 (возможно до 70 лет) считается американскими экспертами [5, 6] оптимальным для старта первичной профилактики. Оговоримся, что возрастные границы весьма условны, реальной доказательной базы (кроме весьма сложных компьютерных моделей) для назначения АСК «относительно здоровым» лицам данного возраста все же немного. В этой связи российские и европейские эксперты говорят об индивидуальном подходе для назначения АСК в возрастной группе моложе 70 лет.

Важно напомнить, что Российская Федерация относится к странам с очень высокой смертностью от сосудистых заболеваний, и этот факт следует учитывать при расчете вероятности ишемических событий [7]. В соответствии со шкалой SCORE 2, о которой мы уже говорили, мужчина – россиянин старше 40 лет, имеющий повышенный уровень липидов крови, плохо контролируемую гипертонию и особенно курящий, будет относиться к категории как минимум высокого сосудистого риска. Известно, что такое неблагоприятное сочетание «классических» факторов риска характерно для российской

популяции. В этих условиях вполне можно обсуждать весьма широкие перспективы для профилактического назначения АСК у лиц относительно «молодого» возраста.

АСК В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Среди всех сосудистых факторов риска одним из наиболее значимых является сахарный диабет (СД). В соответствии с современными рекомендациями по сердечно-сосудистой профилактике [7, 10], большинство больных СД относятся к группам высокого и очень высокого сосудистого риска. Ключевым патогенетическим механизмом развития осложнений СД является повреждение эндотелия и последующая активация тромбообразования. Показано, у лиц среднего возраста без доказанного сосудистого заболевания сопутствующий СД ассоциируется с уменьшением ожидаемой продолжительности жизни не менее чем на 6 лет. Известно также, что наличие СД может приводить к утрате характерных клинических проявлений ишемии того или иного сосудистого бассейна. Легко предположить, что в рутинной практике часть таких «бессимптомных» больных СД не получает АСК, несмотря на имеющееся атеросклеротическое заболевание, которое остается вне поля зрения врачей.

Все эти факторы логично объясняют тот факт, что среди испытаний первичной профилактики исследование ASCEND [15], направленное исключительно на больных СД, показало наиболее оптимистичные результаты. В это исследование было включено 15 480 больных, наблюдавшихся в среднем на протяжении 7,4 года. Особенностью исследования была относительно высокая частота назначения статинов – почти в 75% случаев. Как и в других исследованиях последних лет использовали кишечнорастворимую форму

АСК. Однако, учитывая потенциальную возможность худшей биодоступности [16] на фоне диабета и частого сопутствующего ожирения (имевшего место у половины больных), было бы перспективнее обсуждать использование «непокрытого» препарата АСК, всасывающегося в желудке.

Прием АСК в сравнении с плацебо приводил к достоверному снижению частоты развития комбинированной ишемической конечной точки, включавшей сумму тромботических осложнений и потребности в реваскуляризации: 8,5 против 9,6%, ОР = 0,88; 95% ДИ, 0,79–0,97; $p = 0,01$. Максимальный эффект наблюдался в течение первых 3–5 лет от начала приема препарата. Частота крупных кровотечений в сравниваемых группах увеличилась на треть: 4,1 против 3,2%, ОР = 1,29; 95% ДИ 1,09–1,52; $p = 0,003$. Большинство кровотечений имели источником желудочно-кишечный тракт, прироста фатальных случаев кровотечений не было. Как видно, частота ишемических событий у обсуждаемых больных СД примерно втрое превышала частоту кровотечений. Именно это обусловило двукратный перевес показателей пользы над риском при приеме АСК (NNT / NNH = 91 / 200). Все изложенное выше послужило основанием для того, чтобы европейские эксперты в 2021 г. [7] рекомендовали рассмотреть возможность назначения низких доз АСК у пациентов с СД с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний при отсутствии явных противопоказаний.

Традиционно вызывает много дискуссий адекватность низких доз АСК для обеспечения профилактики тромбозов у больных с ожирением. Исследование ASCEND не выявило каких-либо проблем с низкой дозой АСК. Более того, по мере увеличения веса или индекса массы тела эффективность препарата не снижалась, а возростала.

Как уже было отмечено, в ранних исследованиях с АСК мало использовались статины, являющиеся эффективным и вместе с тем относительно безопасным средством первичной профилактики ССО. В этой связи было высказано много сомнений в том, сможет ли АСК оказать дополнительную пользу в условиях обязательного применения этих лекарств первой линии. В исследовании ASCEND был выполнен анализ подгрупп получавших и не получавших статины, не выявивший каких-либо различий в положительных эффектах АСК. Еще одно исследование (TIPS-3 [17], n = 5 713, наблюдение 4,6 года) изучало возможности первичной профилактики с использованием 4-компонентной таблетки (атенолол + рамиприл + симвастатин + гидрохлортиазид), 75 мг АСК или их комбинации у больных промежуточного сосудистого риска. Оценка факторов риска, доступных инструментальному контролю (артериальное давление, частота сердечных сокращений, уровень липидов крови), продемонстрировала эффективность гипотензивной, ритм-урежающей и гиполипидемической терапии. Совместное применение АСК и указанных выше препаратов с доказанным влиянием на прогноз наилучшим образом уменьшало риск всех негативных ишемических событий в сравнении с плацебо: ОР = 0,69; 95% ДИ, 0,50–0,97. Данный факт еще раз подтверждает потенциальные перспективы приема АСК с целью профилактики ССО в условиях современного лечения, обеспечивающего контроль ключевых сосудистых факторов риска.

Интересно, что в исследовании TIPS-3 прием АСК в низкой (наиболее безопасной) дозировке – 75 мг в сут. не вызвал значимого прироста кровотечений. Следует принимать во внимание и тот факт, что исследование имело активную вводную фазу, на протяжении которой 9,5% были

исключены из процесса дальнейшей рандомизации в связи с теми или иными побочными эффектами. Говоря об АСК, можно таким образом предположить, что большинство геморрагических эпизодов, диспепсии и т. п. могло произойти на старте терапии, а в дальнейшем, при исходно хорошей переносимости лечения, их вероятность была невелика.

Действительно, особенностями гастропатии на фоне приема АСК является ее возникновение в первые недели лечения [18]. Эндоскопические находки включают небольшие единичные язвы или множественные поверхностные геморрагические эрозии слизистой, локализующиеся чаще в антральном отделе или теле желудка, а не в луковице 12-перстной кишки, как при обычной язвенной болезни. Субъективная симптоматика присутствует далеко не всегда. Прогноз при таком поражении обычно благоприятен: поверхностные эрозии слизистой оболочки редко приводят к развитию ЖКК, как правило, проходят самостоятельно (т. н. феномен «адаптации слизистой») и не требуют рутинной отмены АСК.

СУЩЕСТВУЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИЕМА АСК

Обсуждая вероятность развития желудочно-кишечного кровотечения на фоне антиагрегантной терапии, следует иметь в виду хорошо известную панель факторов риска, включающую анамнез язвенной болезни и/или ЖКК (а также, возможно, крупного кровотечения другой локализации), одновременный прием других лекарств, которые повышают риск кровотечения (нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды, пероральные антикоагулянты, ингибиторы обратного захвата серотонина), а также возраст, хроническое употребление алкоголя и ряд показателей,

характеризующих потенциальную компрометацию слизистой – диспепсию, рефлюксную болезнь, инфекцию *Helicobacter pylori* [6].

В первую очередь, конечно, следует принимать во внимание факт перенесенного ЖКК. Так, было убедительно показано отсутствие какой-либо пользы от возобновления АСК после эпизода кровотечения, если препарат был исходно назначен с целью первичной профилактики (напомним, что в подобной ситуации у больных с доказанным атеросклеротическим заболеванием вопрос обычно решается в пользу антиагрегантной терапии) [19].

Еще один немодифицируемый фактор риска – возраст. Обсуждая возможное повышение риска ЖКК, обычно указывают весьма низкую возрастную планку – 65 лет. Регистры последних лет [20] говорят о том, что такое разделение больных на группы старше и младше 65 лет не является оптимальным, поскольку существенное повышение вероятности ЖКК отмечается у лиц старшего возраста (≥ 75 –80 лет). По мнению экспертов в области профилактической медицины США [5], для пациентов, начавших принимать АСК с целью первичной профилактики, преимущества уменьшаются по мере старения. Поэтому разумно рассмотреть возможность прекращения приема препарата в возрасте около 75 лет. Действительно, анализ когорты больных исследования ASPREE, по каким-либо причинам исходно принимавших АСК и распределенных в группу плацебо, показал, что отмена лечения не привела к достоверному увеличению риска ССО, онкологии и смерти от любых причин [21].

Значительное число случаев ЖКК может быть все же успешно предотвращено путем относительно простой модификации факторов риска, в частности – ограничения приема алкоголя, отказа от хронического приема

НПВС или назначения препаратов этой группы, не повреждающих слизистую оболочку желудка (парацетамол). Не вызывает сомнений и необходимость эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*. *H. pylori* – известный инфекционный патоген, повреждающий слизистую оболочку желудка независимо от других факторов риска и ответственный за развитие симптомов диспепсии, гастрита, атрофии слизистой, дефицитов витамина В12, а также за возникновение ненаследственных форм аденокарциномы желудка [22]. По современным представлениям, тестирование и лечение *H. pylori* рекомендуется пациентам из группы высокого риска (см. выше), которые длительное время принимают АСК. Такие же опции доступны для «наивных» пациентов, начинающих длительную терапию НПВС (очевидно, это положение справедливо и для АСК). Не вдаваясь подробно в вопросы гастроэнтерологической диагностики данного возбудителя, считаем нужным обратить внимание на простоту, доступность и высокую диагностическую точность неинвазивного дыхательного уреазного теста, которому следует отдавать предпочтение при проведении скрининговых программ обследования, направленных в частности на профилактику рака.

Еще одна легко реализуемая опция подразумевает назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) при наличии тех или иных критериев высокого риска ЖКК, о которых речь шла выше. Эффективность ИПП не вызывает сомнений, и в реальной клинической практике они являются одними из наиболее часто приобретаемых среди всех безрецептурных лекарственных препаратов [23, 24]. К сожалению, эта возможность защиты желудка не была в достаточном объеме реализована ни в одном из исследований первичной профилактики. Так, например, в исследовании ASCEND

ингибитор протонного насоса принимал только 1 из 4 пациентов. Можно полагать, что более широкое их применение может снизить частоту ЖКК и таким образом усилить пользу АСК в первичной профилактике у пациентов с повышенным атеросклеротическим риском.

Наконец следует коснуться выбора формы выпуска и доз АСК, оптимальных с позиций эффективности и безопасности. Давно известно, что риск кровотечений на фоне АСК напрямую зависит от дозы препарата, поэтому общепринятый диапазон дозирования, обеспечивающих адекватный защитный эффект у кардиологических больных, составляет 75–100 мг в сут. [7, 10]. В последних исследованиях первичной профилактики использовалась доза 100 мг в сут. Тем не менее эксперты в Северной Америке [5] сочли оправданным «с прагматической точки зрения» использовать возможно меньшую дозу АСК – 81 мг в день, доступную в данной стране. В Европе, и в частности в Российской Федерации, доступны формы выпуска, содержащие 75 мг действующего вещества, что логично ставит их на одно из первых мест в отношении безопасности.

В исследованиях первичной профилактики могли использоваться как кишечнорастворимые формы АСК, так и простые – быстро и полно всасывающиеся в желудке. Считаем нужным указать, что развитие ЖКК на фоне АСК определяется системными эффектами, связанными со снижением синтеза защитных простагландинов слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а следовательно дозировкой препарата. Поэтому ожидать каких-либо преимуществ в этом отношении для покрытых оболочкой форм АСК по сравнению с другими не следует [25].

Сравнительные данные о состоянии слизистой оболочки желудка при использовании

низких доз непокрытых и кишечнорастворимых форм АСК разноречивы. Напротив, применительно к слизистой оболочке тонкого кишечника, не адаптированной для кислоты, более опасными могут быть покрытые формы АСК, растворяющиеся по мере прохождения через щелочную среду [26]. Рядом авторов обсуждается дополнительное защитное действие на слизистую желудка низких доз гидроксида магния в составе некоторых буферных форм АСК [27]. Еще в 70-х гг. прошлого века была продемонстрирована более высокая скорость и полнота абсорбции АСК из буферных таблеток в сравнении с простыми [28]. Одно из объяснений этому факту заключается в лучшей растворимости АСК в водной среде, имеющей более высокие значения pH. Полагают [27], что подобное ускорение абсорбции АСК может минимизировать местное раздражающее действие препарата и тем самым способствовать уменьшению частоты побочных эффектов, однако серьезных подтверждений данной гипотезы пока нет.

Важно, что желудочно- и кишечнорастворимые формы АСК имеют разные фармакокинетические параметры. Раннее начало действия желудочнорастворимых форм наиболее важно в неотложных клинических ситуациях, когда требуется обеспечить максимально быстрое подавление функции тромбоцитов. Применительно к обсуждаемой проблеме первичной профилактики, скорость наступления эффекта АСК менее актуальна, однако нужно иметь в виду потенциально худшую биодоступность кишечнорастворимых форм у лиц с выраженным ожирением (ИМТ >35 кг/м², или вес >120 кг) [16], наличие которого является частым спутником сосудистых факторов риска – СД, гиперлипидемии, гипертонии и т. п. В этой ситуации, принимая во внимание отсутствие убедительных

доказательств лучшей ЖКТ-безопасности кишечного-покрытого АСК, следует отдавать предпочтение препарату, всасываемому в желудке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, решение вопроса о назначении АСК с целью первичной профилактики атеротромботических осложнений у лиц без доказанного сосудистого заболевания требует индивидуального подхода с учетом возраста и выявленных факторов риска. В исследованиях первичной профилактики ориентировались на оценочные шкалы риска, прогностическая ценность которых вызывает много вопросов. В этой связи, помимо традиционных (классических) факторов, на которых основываются эти шкалы, разумно дополнительно учитывать так называемые модификаторы риска, способные повлиять на вероятность наступления ССО. Одним из наиболее сильных модификаторов риска является индекс коронарного кальция.

В соответствии с действующими рекомендациями европейских и российских экспертных сообществ [7, 10], назначение АСК может быть рассмотрено у отдельных лиц с высоким риском сосудистых осложнений. На сегодняшний день наилучшая доказательная база имеется для больных СД с высоким и очень высоким риском ССО, не имеющих противопоказаний к такому лечению, связанных в т. ч. с высоким риском кровотечений.

Повысить безопасность лечения призваны коррекция модифицируемых факторов геморрагического риска, применение препаратов для защиты желудка, а также назначение АСК в минимально эффективной дозировке – 75 мг в сут. Для больных с ожирением и диабетом может обсуждаться предпочтение в пользу непокрытых форм, всасывающихся в желудке.

Поступила / Received 22.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.12.2022

Принята в печать / Accepted 08.12.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349–360.
2. Rothwell P.M., Algra A., Chen Z., Diener H.-C., Norrving B., Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016;388(10042):365–375. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30468-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30468-8).
3. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1).
4. Stuntz M., Bernstein B. Recent trends in the prevalence of low-dose aspirin use for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in the United States, 2012–2015. *Prev Med Rep*. 2016;(5):183–186. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2016.12.023>.
5. Guirguis-Blake J.M., Evans C.V., Perdue L.A., Bean S.I., Senger C.A. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;327(16):1585–1597. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.3337>.
6. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):e177–e232. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>.

7. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
8. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.
9. Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C., Barshes N.R., Corriere M.A., Drachman D.E. et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):e71–e126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.007>.
10. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(4):3235. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.M., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
11. Wang Y., Wang T., Luo Y., Jiao L. Identification Markers of Carotid Vulnerable Plaques: An Update. *Biomolecules.* 2022;12(9):1192. <https://doi.org/10.3390/10m12091192>.
12. Cainzos-Achirica M., Miedema M.D., McEvoy J.W., Rifai M.A., Greenland P., Dardari Z. et al. Coronary Artery Calcium for Personalized Allocation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in 2019: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2020;141(19):1541–1553. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045010>.
13. McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L., Tonkin A.M., Donnan G.A., Nelson M.R. et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1509–1518. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805819>.
14. Mahady S.E., Margolis K.L., Chan A., Polekhina G., Woods R.L., Wolfe R. et al. Major GI bleeding in older persons using aspirin: incidence and risk factors in the ASPREE randomised controlled trial. *Gut.* 2021;70(4):717–724. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321585>.
15. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J. et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. The ASCEND Study Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1529–1539. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>.
16. Rocca B., Fox K.A., Ajjan R.A., Andreotti F., Baigent C., Collet J.-P. et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2018;39(19):1672–1686f. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy066>.
17. Yusuf S., Joseph P., Dans A., Gao P., Teo K., Xavier D. et al. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(3):216–228. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028220>.
18. Cryer B., Bhatt D.L., Lanza F.L., Dong J.-f., Lichtenberger L.M., Marathi U.K. Low-dose aspirin-induced ulceration is attenuated by aspirin-phosphatidylcholine: a randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(2):272–277. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.436>.
19. Hashash J.G., Aoun R., El-Majzoub N., Khamis A., Rockey D., Akl E.A., Barada K. Resuming aspirin in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2021;34(3):344–353. <https://doi.org/10.20524/aog.2021.0617>.
20. Комаров А.Л., Шахматова О.О., Коробкова В.В., Новикова Е.С., Гуськова Е.В., Яровая Е.Б. и др. Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ишемической болезнью сердца: данные наблюдательного регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(6):4465. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4465>.

- Komarov A.L., Shakhmatova O.O., Korobkova V.V., Novikova E.S., Guskova E.V., Yarovaya E.B. et al. Risk factors and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the observational registry of long-term antithrombotic therapy REGATTA-1. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4465. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4465>.
21. Nelson M.R., Polekhina G., Woods R.L., Reid C.M., Tonkin A.M., Wolfe R. et al. Safety of Ceasing Aspirin Used Without a Clinical Indication After Age 70 Years: A Subgroup Analysis of the ASPREE Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2022;175(5):761–764. <https://doi.org/10.7326/M21-3823>.
 22. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.-M., Schulz C. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71(9):1724–1762. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>.
 23. Шахматова О.О., Комаров А.Л., Коробкова В.В., Яровая Е.Б., Андреевская М.В., Шулешова А.Г., Панченко Е.П. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного регистра длительной антитромботической терапии – РЕГАТА). *Терапевтический архив*. 2020;92(9):30–38. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000699>.
Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Korobkova V.V., Yarovaya E.B., Andreevskaya M.V., Shuleshova A.G., Panchenko E.P. Upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (registry of antithrombotic therapy “REGATTA” results). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(9):30–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000699>.
 24. Jaynes M., Kumar A.B. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;(10):1–13. <https://doi.org/10.1177/2042098618809927>.
 25. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M., Sheehan J., Koff R.S., Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996;348(9039):1413–1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)01254-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)01254-8).
 26. Endo H., Sakai E., Higurashi T., Yamada E., Ohkubo H., Iida H. et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis*. 2012;44(10):833–838. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.05.016>.
 27. Сидоров А.В. Анти тромботический эффект препаратов ацетилсалициловой кислоты в разных лекарственных формах: есть ли разница? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4734. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4734>.
Sidorov A.V. Antithrombotic effect of different acetylsalicylic acid drug formulations: is there a difference? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4734. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4734>.
 28. Mayersohn M., Chow M.S., Kostenbauder H.B., Rowland M. Aspirin. *J Am Pharm Assoc*. 1977;17(2):107–112. [https://doi.org/10.1016/s0003-0465\(16\)34247-1](https://doi.org/10.1016/s0003-0465(16)34247-1).

Информация об авторе:

Комаров Андрей Леонидович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; andrkomarov@mail.ru

Information about the author:

Andrey L. Komarov, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; andrkomarov@mail.ru



Обзорная статья / Review article

Безопасная отмена антикоагулянтов после венозных тромбозов: стоит ли ориентироваться на концентрацию D-димера в крови?

И.С. Явелов, <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>, IYavelov@gnicpm.ru

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10

Резюме

Из-за сохранения риска рецидива после первого эпизода проксимального тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и (или) тромбозов легочных артерий (ТЭЛА), возникших без воздействия крупных транзиторных провоцирующих факторов, во многих случаях показано длительное использование антикоагулянтов. Одним из привлекательных способов индивидуализации продолжительности лечения в этих случаях представляется оценка концентрации D-димера в крови. Однако по данным проспективных исследований PROLONG, PROLONG II и REVERSE II даже стойкая нормализация концентрации D-димера в крови не гарантирует отсутствия рецидива. Имеющиеся факты также не позволяют дифференцированно подходить к оценке роли D-димера для случаев, когда проксимальный ТГВ и (или) ТЭЛА возникают у пациентов без воздействия выявляемых провоцирующих факторов или на фоне различных малых факторов риска. Попытка прояснить часть этих неясностей была предпринята в проспективном исследовании APIDULCIS, в которое были включены 732 пациента, впервые перенесшие проксимальный ТГВ и (или) ТЭЛА с симптомами, возникшими при отсутствии явных провоцирующих факторов (в 75,6% случаев) или ассоциированными с малым транзиторным фактором риска (24,4%). К обязательным условиям относили нормальную концентрацию D-димера в крови. Пациентам отменяли антикоагулянты и повторно определяли концентрацию D-димера в крови через 15, 30 и 60 дней. Если она оставалась низкой, антикоагулянт не возобновляли (39,1% случаев), при ее первом повышении назначали апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. В исследовании APIDULCIS было подтверждено, что отменять антикоагулянты после 1 года приема после первого неспровоцированного эпизода проксимального ТГВ и (или) ТЭЛА нельзя даже при стойкой нормальной концентрации D-димера в крови; показано, что частота рецидивов после первого эпизода проксимального ТГВ и (или) ТЭЛА, спровоцированных малым транзиторным фактором риска, достаточно высока даже после как минимум 1 года лечения антикоагулянтами и при стойкой нормальной концентрации D-димера в крови после их отмены; подтверждена эффективность и безопасность уменьшенной дозы апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) при продленном лечении первого эпизода проксимального ТГВ и (или) ТЭЛА.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, тромбоз легочных артерий, D-димер, антикоагулянты, апиксабан

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания «Выбор оптимального способа лечения острого восходящего варикотромбофлебита вен нижних конечностей: сопоставление результатов эндovenозной лазерной облитерации большой подкожной вены и консервативной терапии», регистрационный №121021100116-2.

Для цитирования: Явелов И.С. Безопасная отмена антикоагулянтов после венозных тромбозов: стоит ли ориентироваться на концентрацию D-димера в крови? *Атеротромбоз*. 2022;12(2):22–31. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Safety of discontinuation of anticoagulants after venous thromboembolism: whether D-dimer level should be taken into account?

Igor S. Yavelov, <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>, IYavelov@gnicpm.ru

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

Abstract

Due to the continued risk of recurrence after a first episode of proximal deep vein thrombosis (DVT) of the lower extremities and/or pulmonary embolism (PE) occurring without major transient risk factors, long-term use of anticoagulants is indicated in many cases. One attractive way to individualize the duration of treatment in these cases appears to be the assessment of blood D-dimer

concentration. However, according to the prospective studies PROLONG, PROLONG II and REVERSE II, even persistent normalization of blood D-dimer concentration does not guarantee the absence of relapse. The available evidence also does not allow a differentiated approach to the assessment of the role of D-dimer for cases where proximal DVT and/or PE occurs in patients without identifiable risk factors or with minor risk factors. An attempt to clarify some of these uncertainties was made in the prospective APIDULCIS study, which included 732 patients who first had proximal DVT and/or PE, with symptoms occurring in the absence of obvious provoking factors (75.6% of cases) or associated with minor (weak) and transient risk factors (24.4%). The prerequisites included a normal blood D-dimer concentration. Patients were discontinued anticoagulants and blood D-dimer concentration measurements were repeated after 15, 30, and 60 days. If it remained low, the anticoagulant was not resumed (39.1% of cases), and when it first increased, apixaban was administered in a dose of 2.5 mg twice daily. The APIDULCIS study confirmed that anticoagulants cannot be discontinued after 1 year of use after the first unprovoked episode of proximal DVT and/or PE, even with persistent normal blood D-dimer concentration; it was shown that recurrence rate after the first episode of proximal DVT and/or PE, provoked by a minor transient risk factor, is high enough even after at least 1 year of anticoagulant treatment and at stable normal blood D-dimer concentration after their cancellation; confirmed the effectiveness and safety of a reduced dose of apixaban (2.5 mg 2 times a day) during prolonged treatment of the first episode of proximal DVT and/or PE.

Keywords: deep vein thrombosis, pulmonary embolism, D-dimer, anticoagulants, apixaban

Financing. The work was carried out within the framework of the state task "The choice of the optimal method for the treatment of acute ascending varicothrombophlebitis of the veins of the lower extremities: comparison of the results of endovenous laser obliteration of the great saphenous vein and conservative therapy", registration No. 121021100116-2.

For citation: Yavelov I.S. Safety of discontinuation of anticoagulants after venous thromboembolism: whether D-dimer level should be taken into account? *Atherothrombosis*. 2022;12(2):22–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) склонны рецидивировать. Опасность рецидива зависит от многих факторов, которые включают обстоятельства возникновения первого эпизода (наличие или отсутствие внутренних или внешних провоцирующих факторов, их сохранение в дальнейшем, сила воздействия этих факторов), локализацию тромбоза при ТГВ нижних конечностей, если нет ТЭЛА (проксимальный, дистальный), а также число эпизодов проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА, возникших без воздействия крупных преходящих/обратимых факторов риска (первый в жизни, повторный). Наименьшим считается риск рецидива в случаях, когда проксимальный ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА были спровоцированы крупным преходящим/обратимым фактором риска (повышающим вероятность возникновения этих событий более чем в 10 раз), наибольшим – при повторении проксимального ТГВ нижних

конечностей и (или) ТЭЛА, возникающих без явного воздействия крупных преходящих/обратимых факторов риска, а также при сохранении выраженных провоцирующих факторов (злокачественное новообразование, антифосфолипидный синдром). В этих клинических ситуациях существует определенная ясность в длительности использования антикоагулянтов – 3 (максимум 6) мес. в первом случае, неопределенно долго (при онкоассоциированном тромбозе – до излечения злокачественного новообразования) – во втором [1–6].

Оптимальная длительность лечения антикоагулянтами у других категорий пациентов не ясна. Из-за многолетнего сохранения риска рецидива после первого (единственного) эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА, возникших в отсутствие выявляемых провоцирующих факторов, рекомендуют неопределенно долгое использование антикоагулянтов. Аналогичного подхода предлагают придерживаться при сохранении так называемых

малых факторов риска (повышающих вероятность возникновения венозных тромбозомических осложнений менее чем в 10 раз).

У пациентов с малыми преходящими/транзиторными факторами риска, действие которых прекратилось, большинство экспертов групп предлагает не продлевать использование антикоагулянтов после обязательного лечения острого эпизода в течение 3 (6) мес. [3, 4]. Однако здесь существует много неясностей. Так, при объединенном анализе баз данных исследований EINSTEIN Extension и EINSTEIN Choice после отмены антикоагулянта через 6–12 мес. после эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА, спровоцированных малым транзиторным фактором риска, частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА в последующие 6–12 мес. составляла 7,1% и была похожа на частоту рецидивов после эпизода ТГВ/ТЭЛА, возникшего у пациентов с сохраняющимися транзиторными факторами риска (4,5%) или без явных факторов риска (8,2%) [7]. При продолжении использования антикоагулянта во всех этих случаях частота рецидивов была намного ниже. В итоге в ряде клинических рекомендаций после первого эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА, спровоцированных малым транзиторным/обратимым фактором риска, предлагают рассмотреть неопределенно долгое применение пероральных антикоагулянтов [2, 5, 6].

Уточнить, что такое неопределенно долгое применение антикоагулянтов, на сегодняшний день не представляется возможным. Очевидно, речь идет о многолетнем (иногда пожизненном) лечении, с чем достаточно трудно примириться при первом в жизни эпизоде проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА. Кроме того, при многолетнем использовании антикоагулянтов возможно возникновение обстоятельств,

препятствующих их дальнейшему применению (в частности, из-за неприемлемо высокой опасности возникновения или рецидивирования кровотечений). Поэтому проводится активный поиск возможностей для уточнения риска рецидива проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА и поиска групп пациентов, у которых через некоторое время можно сравнительно безопасно (без значительного увеличения частоты повторного венозного тромбоза) отказаться от дальнейшего использования антикоагулянтов. В качестве простого и привлекательного подхода к решению этой задачи представляется оценка концентрации D-димера в крови.

ИССЛЕДОВАНИЕ PROLONG

В проспективное исследование PROLONG были включены 608 пациентов в возрасте от 18 до 85 лет, получавшие антагонист витамина К как минимум 3 мес. после первого (единственного) эпизода неспровоцированного проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА (около 1/2 пациентов получали антикоагулянты в течение 7–12 мес., примерно 1/3 – более 12 мес.) [8].

Прием антагониста витамина К прекращали и через 1 мес. определяли концентрацию D-димера в крови с использованием диагностикума Clearview Simplify (Inverness Medical Professional Diagnostics). Если она была повышена и прием перорального антикоагулянта не возобновили, частота рецидивов ТГВ нижних конечностей / ТЭЛА с симптомами в среднем за 1,4 года составляла 15,0% (10,9 события на 100 человеко-лет), при возобновлении антикоагулянта – 2,9% (2,0 события на 100 человеко-лет). Относительный риск (ОР) с учетом различий по другим факторам составил 4,26 ($p = 0,02$). Если через 1 мес. после прекращения как минимум 3-месячного приема пероральных антикоагулянтов

концентрация D-димера в крови оказалась не повышенной, частота рецидивов составляла 6,2% (4,4 события на 100 человеко-лет). ОР с учетом различий по другим факторам при сопоставлении с группой повысившегося D-димера, когда антикоагулянты не возобновлялись, составил 2,27 ($p = 0,02$).

В данном исследовании под неспровоцированным эпизодом понимали ТГВ/ТЭЛА, возникшие вне беременности или послеродового периода, у пациентов без недавних переломов или наложения гипса на нижние конечности, когда в качестве возможной причины не было операций под общей анестезией длительностью более 30 мин, выраженного ограничения подвижности как минимум 3 дня подряд, злокачественных новообразований и антифосфолипидного синдрома.

ИССЛЕДОВАНИЕ PROLONG II

В проспективном исследовании PROLONG II у 355 пациентов в возрасте от 18 до 82 лет с первым (единственным) эпизодом неспровоцированного проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА после как минимум 6-месячного приема антагониста витамина К подход к учету концентрации D-димера в крови был более сложным [9]. Чуть меньше 1/2 пациентов получали антикоагулянты в течение 7–12 мес., примерно 1/3 – более 12 мес. Метод оценки концентрации D-димера в крови был аналогичным – диагностикум Clearview Simplify компании Inverness Medical Professional Diagnostics. Первый раз им определяли на фоне лечения антикоагулянтом концентрацию D-димера в крови. Если она оказывалась повышенной – продлевали прием антикоагулянта еще на 3–6 мес. При нормальной концентрации D-димера в крови отменяли антагонист витамина К и определяли концентрацию D-димера через 1 мес. Если она была

повышена – возобновляли прием антикоагулянта еще на 3–6 мес., если нет – оставляли пациента без антикоагулянтной терапии и оценивали концентрацию D-димера в крови каждые 2 мес. на протяжении 1 года. Таких пациентов оказалось 243 (68,5%).

Частота подтвержденных рецидивов ТГВ/ТЭЛА в случаях, когда концентрация D-димера в крови оказалась повышенной через 3 мес. после отмены антикоагулянта и в дальнейшем была повышена как минимум дважды, составляла 22,6% (27,0 события на 100 человеко-лет), при нормальной концентрации D-димера через 3 мес. после отмены антикоагулянта и ее повышении позднее – 10,9% (11,1 события на 100 человеко-лет), при стойкой нормальной концентрации D-димера 4,0% (2,9 события на 100 человеко-лет). ОР с учетом различий по другим факторам при сравнении со стойкой нормальной концентрацией D-димера в крови составил 7,9 ($p = 0,02$) при ее повышении начиная с 3-го месяца после отмены антикоагулянта и 2,82 ($p = 0,16$) при ее более позднем повышении в пределах ближайшего 1 года.

Подход к отбору пациентов с неспровоцированным эпизодом ТГВ/ТЭЛА был аналогичен исследованию PROLONG.

ИССЛЕДОВАНИЕ REVERSE II

В проспективном исследовании REVERSE II у 2785 пациентов в возрасте $54,4 \pm 16,7$ года с первым (единственным) эпизодом неспровоцированного проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА после 5–12 мес. лечения антикоагулянтами учитывались пол и сумма баллов по шкале, предложенной в исследовании HERDOO2, в состав которой входят оценка гиперемии, отечности или покраснения нижней конечности; концентрации D-димера в крови выше 250 мкг/л (использовался диагностикум

VIDAS D-dimer фирмы VIDAS Instrument) до отмены антикоагулянта; индекса массы тела 30 кг/м^2 или выше и возраста 60 лет или выше [10]. При наличии каждого из этих признаков присваивается 1 балл. У мужчин и женщин с суммой баллов 2 или выше при продолжении приема антикоагулянтов частота рецидивов проксимального ТГВ/ТЭЛА с симптомами через 1 год составляла 1,6 случая на 100 человеко-лет, при их отмене – 8,1 случая на 100 человеко-лет. У пациентов с наиболее низким риском рецидива венозных тромбоэмболических осложнений – женщин с суммой баллов 0–1 по шкале HERDOO2 – антикоагулянты отменяли, и частота рецидивов составила 3,0 случая на 100 человеко-лет.

В данном исследовании под неспровоцированным эпизодом понимали ТГВ/ТЭЛА, возникшие вне беременности или послеродового периода, у пациентов без недавних переломов или наложения гипса на нижние конечности, когда в качестве возможной причины не было крупного хирургического вмешательства, выраженного ограничения подвижности как минимум 3 дня подряд, злокачественных новообразований. Наличие малых транзиторных/преходящих провоцирующих факторов не препятствовало включению в исследование.

Таким образом, полученные факты указывают на то, что повышение концентрации D-димера в крови после отмены краткосрочного (в большинстве случаев до 1 года) лечения антикоагулянтами первого (единственного) неспровоцированного эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА свидетельствуют о высоком риске рецидива и необходимости продолжения антикоагулянтной терапии. Однако даже стойкая нормализация концентрации D-димера в крови не гарантирует отсутствия рецидивов, частота которых в

ближайший год без использования антикоагулянтов составляет как минимум 3%. Итогом стала рекомендация отказаться от рутинной (поголовной) оценки концентрации D-димера в крови как критерия прекращения антикоагулянтной терапии в ходе длительного лечения ТГВ/ТЭЛА, поскольку даже его стойко невысокие значения не гарантируют отсутствия рецидива. Однако очевидно, что в отдельных случаях эти знания могут быть полезными и использованы в качестве одного из аргументов в пользу продолжения или отказа от применения антикоагулянтов. Это относится к пациентам с повышенным риском кровотечений, когда соотношение пользы и риска продолжения антикоагулянтной терапии не ясно, если пациент не уверен в целесообразности продолжения приема антикоагулянта, при возникновении противопоказаний к прямым пероральным антикоагулянтам с необходимостью перехода на менее удобный и не столь безопасный варфарин.

Определение неспровоцированного ТГВ/ТЭЛА в исследованиях PROLONG, PROLONG II и REVERSE II отличалось от принятого в текущих рекомендациях. В этих исследованиях учитывалось отсутствие ряда крупных преходящих/обратимых и сохраняющихся факторов риска (злокачественные новообразования, антифосфолипидный синдром), а малые факторы риска не учитывались. Это не позволяет дифференцированно подходить к оценке роли D-димера как критерия прекращения антитромботической терапии для случаев, когда проксимальный ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА возникают у пациентов без воздействия выявляемых провоцирующих факторов или при наличии различных, особенно транзиторных, малых факторов риска.

Уменьшить риск кровотечений при длительном применении антикоагулянта позволяет снижение его дозы. Единственное

исследование, в котором было продемонстрировано преимущество такого подхода, выполнено с использованием прямого перорального антикоагулянта апиксабана [11]. В многоцентровое проспективное плацебо-контролируемое исследование AMPLIFY-EXT были рандомизированы 2482 пациента, перенесшие проксимальный ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА с симптомами, пролеченные антикоагулянтами 6–12 мес. и за этот срок не имевшие рецидива. При наблюдении в течение ближайшего 1 года использование уменьшенной дозы апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) не уступало по эффективности более высокой дозе препарата (5 мг 2 раза в сутки) и способствовало снижению частоты клинически значимых некрупных кровотечений: 3,0% в группе апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, 4,2% в группе апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки и 2,3% в группе плацебо. При этом риск крупных и клинически значимых некрупных кровотечений в группе уменьшенной дозы апиксабана статистически значимо не отличался от плацебо (для крупных кровотечений ОР 0,49, 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,09–2,64; для клинически значимых некрупных кровотечений ОР 1,29, 95% ДИ 0,72–2,33).

Все эти данные и сохраняющиеся неясности подготовили почву для появления исследования APIDULCIS.

ИССЛЕДОВАНИЕ APIDULCIS

В проспективное исследование APIDULCIS были включены 732 амбулаторных пациента в возрасте 18–74 лет, впервые перенесших эпизод проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА с симптомами, возникший при отсутствии явных провоцирующих факторов (в 75,6% случаев) или ассоциированный с малым транзиторным фактором риска (24,4%) [12]. Пациенты были пролечены

полной дозой перорального антикоагулянта 12–18 мес. (74,9%) или дольше (25,1%) и не имели за этот срок рецидивов венозного тромбоза и кровотечений. К обязательным условиям относили нормальную концентрацию D-димера в крови для реактива, используемого в данном лечебном учреждении с учетом пола (для мужчин он был ниже, чем для женщин). Пациентам отменяли антикоагулянты и повторно определяли концентрацию D-димера в крови через 15, 30 и 60 дней. Если концентрация D-димера оставалась низкой, антикоагулянт не возобновляли (в 39,1% случаев), при первом его повышении назначали апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

В данном исследовании использовали разные диагностикумы для определения концентрации D-димера в крови. Верхний референсный уровень составлял 350 нг/мл для мужчин и 500 нг/мл для женщин для диагностикумов с результатом, выраженным в фибриноген-эквивалентных единицах, и 175 и 250 нг/мл соответственно – для диагностикумов с результатом, выраженным в единицах D-димера. Более низкие значения для мужчин были выбраны с учетом более высокого рецидива ТГВ/ТЭЛА у мужчин, чем у женщин.

Оценивали суммарную частоту рецидивов проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА с симптомами и смерти от ТГВ/ТЭЛА за 18 мес. Исследование было прекращено досрочно из-за явного преимущества продления использования антикоагулянта – 1,1%, или 0,9 случая рецидива на 100 человеко-лет, при повышении концентрации D-димера и возобновлении приема перорального антикоагулянта и 7,3%, или 6,2 случая рецидива на 100 человеко-лет, при стойкой нормальной концентрации D-димера в течение 2 мес. после прекращения лечения с отказом

от возобновления антикоагулянтной терапии (ОР с учетом различий по другим факторам риска 8,2; $p < 0,0001$). Эти различия возникли за счет более частых рецидивов ТГВ/ТЭЛА с симптомами, умерших от ТГВ/ТЭЛА не было. Статистически значимых различий по частоте крупных кровотечений между группами не было (0,3 против 0,6 события на 100 человеко-лет соответственно). Клинически значимые некрупные кровотечения отмечены только при возобновлении приема антикоагулянта (1,1 случая на 100 человеко-лет).

Отдельно была проанализирована суммарная частота рецидивов проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА с симптомами и смерти от ТГВ/ТЭЛА у различных категорий пациентов со стойкой нормальной концентрацией D-димера, которые не получали антикоагулянты. Она оказалась ожидаемо высокой при исходно неспровоцированном проксимальном ТГВ нижних конечностей / ТЭЛА (8,4 случая на 100 человеко-лет), что указывает на преждевременность отмены лечения антикоагулянтами и ненадежность учета концентрации D-димера в крови как критерия низкого риска рецидива у этой группы пациентов (по крайней мере, в ближайшие 1–2 года после единственного эпизода с симптомами).

Частота рецидивов после отмены антикоагулянтов при стойкой нормальной концентрации D-димера в крови в случаях, когда единственный эпизод проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА возник на фоне малых транзиторных факторов риска (небольшие хирургические вмешательства, беременность или послеоперационный период, гормональная терапия, длительное путешествие, небольшая травма или повреждение нижней конечности, сниженная подвижность, госпитализация с нехирургическим заболеванием, другие

заболевания) тоже оказалась достаточно высокой и составляла 2,5 случая на 100 человеко-лет. На фоне более низкой частоты рецидивов венозных тромбэмболических осложнений при возобновлении приема перорального антикоагулянта при повышении концентрации D-димера (0,9 случая на 100 человеко-лет) эта находка свидетельствует в пользу длительного (более 1 года) сохранения опасности рецидива у подобных пациентов и целесообразности продления их лечения антикоагулянтами, несмотря на стойкую нормальную концентрацию D-димера после 1 года антикоагулянтной терапии. К сожалению, это сравнительно небольшое исследование не дает возможности надежно оценить частоту рецидивов после отмены как минимум годового лечения антикоагулянтами при стойкой нормальной концентрации D-димера у пациентов с отдельными транзиторными факторами риска, значение которых может быть различным.

Частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА после отмены как минимум годового лечения антикоагулянтами при стойкой нормальной концентрации D-димера в крови была ожидаемо наиболее высокой у пациентов 51 года – 74 лет (8,9 случая на 100 человеко-лет), а также у мужчин (8,1 случая на 100 человеко-лет). Однако и в более молодом возрасте и у женщин она была выше, чем при возобновлении приема апиксабана в уменьшенной дозе (3,6 и 4,3 против 0,9 случая на 100 человеко-лет соответственно).

Таким образом, в исследовании APIDULCIS получена новая информация, важная для принятия решений о длительности применения антикоагулянтов после первого (единственного) эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА.

1. Подтверждено, что отменять антикоагулянты через 1 год после первого

(единственного) неспровоцированного эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА нельзя даже при стойкой нормальной концентрации D-димера в крови.

2. Показано, что частота рецидивов после первого (единственного) эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА, спровоцированного малым транзитным фактором риска, достаточно высока даже после как минимум годового лечения антикоагулянтами и стойко нормальной концентрации D-димера в крови после их отмены.

3. Показано, что нормальную концентрацию D-димера в течение 2 мес. после отмены как минимум годового лечения антикоагулянтами нельзя использовать для принятия решения об их безопасной отмене у пациентов, перенесших первый (единственный) эпизод проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА, возникший без воздействия выявляемых факторов риска или ассоциированный с малыми транзитными факторами риска.

4. Подтверждена эффективность и безопасность уменьшенной дозы апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) при продленном лечении первого (единственного) эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА.

ТРОМБОЗ ПОДКОЖНЫХ ВЕН

Стандартным подходом к лечению тромбоза подкожных вен нижних конечностей с повышенным риском его перехода в глубокую венозную систему является использование антикоагулянтов в течение 45 суток [13]. Однако известно, что у части пациентов рецидивы происходят и позднее – после отмены лечения антикоагулянтами [14–16]. В настоящее время не ясно, стоит ли индивидуализировать длительность использования антикоагулянтов после тромбоза

поверхностных вен нижних конечностей, а если да, то как это делать. В частности, стоит ли продлевать лечение у отдельных категорий пациентов, например, до 3 мес., а если да, то какие особенности при этом нужно учитывать. Роль D-димера в оценке риска рецидива тромбоза подкожных вен и длительности использования антикоагулянтов у этой категории пациентов не ясна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом очевидно, что нормальная для данного диагностикума концентрация D-димера в крови после отмены антикоагулянта после первого (единственного) эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА не гарантирует отсутствия рецидива. По имеющимся данным ожидаемая частота ошибок в этих случаях может превышать 3% в течение ближайшего года. Приемлемость такой неопределенности будет зависеть от клинической ситуации – возможных последствий очередного ТГВ/ТЭЛА у конкретного пациента, риска кровотечений при продолжении использования антикоагулянтов, предпочтений самого пациента.

Данные о роли оценки концентрации D-димера в крови при длительном лечении антикоагулянтами получены преимущественно на пациентах, перенесших первый неспровоцированный эпизод проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА (когда опасность рецидива сохраняется на протяжении многих лет) при отмене антикоагулянта после относительно непродолжительного лечения (от 5 мес. до примерно 1,5 лет). Сохраняется надежда, что у пациентов с меньшим риском рецидива, а также в более отдаленные сроки после эпизода ТГВ/ТЭЛА, когда вероятность повторения тромбоза уменьшается, частота ошибочного отнесения пациентов в группу низкого риска

будет меньше. Хотелось бы также иметь более детальную информацию о роли D-димера у различных категорий пациентов (при различных преходящих или сохраняющихся внешних и внутренних факторах, способствовавших возникновению ТГВ/ТЭЛА, в разные сроки после исходного эпизода, при разных особенностях распространения и эволюции

венозного тромбоза). Неясна также роль D-димера в определении длительности лечения тромбоза подкожных вен нижних конечностей. Очевидно, все это может стать предметом дальнейших исследований.

Поступила / Received 11.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 25.11.2022

Принята в печать / Accepted 28.11.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4-2):1–51. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf>. Bokeria L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologiya*. 2015;9(4-2):1–51. (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf>.
2. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
3. Ortel T.L., Neumann I., Ageno W., Beyth R., Clark N.P., Cuker A. et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693–4738. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>.
4. Stevens S.M., Woller S.C., Kreuziger L.B., Bounameaux H., Doerschug K., Geersing G.J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021; 160(6):e545–e608. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.055>.
5. Mazzolai L., Ageno W., Alatri A., Bauersachs R., Becattini C., Brodmann M. et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(8):1248–1263. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab088>.
6. Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N., Bauersachs R., Bellmunt-Montoya S., Black S.A. et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):9–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>.
7. Prins M.H., Lensing A.W.A., Prandoni P., Wells P.S., Verhamme P., Beyer-Westendorf J. et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv*. 2018;2(7):788–796. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018017160>.
8. Palareti G., Cosmi B., Legnani C., Tosetto A., Brusi C., Iorio A. et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1780–1789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054444>.
9. Cosmi B., Legnani C., Tosetto A., Pengo V., Ghirarduzzi A., Testa S. et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood*. 2010;115(3):481–488. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-237354>.
10. Rodger M.A., Le Gal G., Anderson D.R., Schmidt J., Pernod G., Kahn S.R. et al. Validating the HERD002 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*. 2017;356:j1065. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1065>.
11. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M. et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699–708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541>.
12. Palareti G., Poli D., Ageno W., Legnani C., Antonucci E., Bucherini E. et al. D-dimer and reduced dose apixaban for extended treatment after unprovoked venous thromboembolism: the Apidulcis study. *Blood Adv*. 2022;bloodadvances.2022007973. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007973>.

13. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Илюхин Е.А., Лобастов К.В., Чаббаров Р.Г., Париков М.А. и др. Диагностика и лечение тромбоза поверхностных вен конечностей. Рекомендации Ассоциации флебологов России. *Флебология*. 2019;13(2):78–97. <https://doi.org/10.17116/flebo20191302178>.
Stoyko Yu.M., Kirienko A.I., Ilyukhin E.A., Lobastov K.V., Chabbarov R.G., Parikov M.A. et al. Diagnostics and Treatment of Superficial Trombophlebitis. Guidelines of the Russian Phlebological Association. *Flebologiya*. 2019;13(2):78–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo20191302178>.
14. Decousus H., Prandoni P., Mismetti P., Bauersachs R.M., Boda Z., Brenner B. et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1222–1232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912072>.
15. Cosmi B., Filippini M., Tonti D., Avruscio G., Ghirarduzzi A., Bucherini E. et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolic and Fluxum). *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):1026–1235. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04727.x>.
16. Beyer-Westendorf J., Schellong S.M., Gerlach H., Rabe E., Weitz J.I., Jersemann K. et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(3):e105–e113. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30014-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30014-5).

Информация об авторе:

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; IYavelov@gnicpm.ru

Information about the author:

Igor S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Department of Fundamental and Clinical Problems of Thrombosis in Non-communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; IYavelov@gnicpm.ru



Обзорная статья / Review article

Осталось ли место для варфарина после появления прямых оральных антикоагулянтов?

Е.П. Панченко, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Резюме

После появления прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) применение антагонистов витамина К (АВК) стало более редким, но тем не менее существуют заболевания, при которых они остаются незаменимыми препаратами. Настоящий обзор посвящен АВК и тем заболеваниям, при которых эти препараты могут применяться. В статье сравнивается механизм действия АВК и ПОАК, рассматриваются методы контроля за терапией АВК. Среди заболеваний безальтернативного применения АВК следует упомянуть механические протезы клапанов сердца, фибрилляцию предсердий у больных митральным стенозом средней и тяжелой степени, антифосфолипидный синдром. Еще одним показанием к назначению антикоагулянтов является тромбоз левого желудочка. У пациентов, переживших инфаркт миокарда, осложнившийся тромбозом левого желудочка, лечение антикоагулянтами следует продолжать до 6 мес. с повторным визуализирующим контролем. С этой целью с успехом применяется варфарин. В настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать рутинное использование ПОАК у пациентов с КЛКр менее 25–30 мл/мин, и в рутинной практике основным антикоагулянтом у подобных пациентов остается варфарин. Прямые оральные антикоагулянты практически не изучены у т. н. особых групп пациентов: больных с врожденными тромбофилиями и редкими локализациями тромбозов. Подобных пациентов практически не было в рандомизированных исследованиях и об эффективности ПОАК у них известно очень мало, поэтому на сегодняшний день варфарин остается основным препаратом для их лечения. Несмотря на то что ПОАК потеснили АВК у больных неклапанной ФП, не нужно забывать, что именно АВК мы обязаны доказательствам эффективности антикоагулянтов у больных ФП. В статье рассматриваются фармакогенетика варфарина применительно к данным РФ, а также практически важный вопрос о возможности возобновления антикоагулянтов у больных с имевшим место кровотечением, кроме того, в статье приводятся результаты собственных исследований.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, механические и биологические искусственные клапаны сердца, антифосфолипидный синдром, тромбофилии, венозные тромбозомножественные осложнения

Для цитирования: Панченко Е.П. Осталось ли место для варфарина после появления прямых оральных антикоагулянтов? *Атеротромбоз*. 2022;12(2):32–42. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-32-42>.

Конфликт интересов: Автор является членом научного консультативного совета: SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly; MEDICINES. Клинические исследования проводились: Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, SANOFI, AstraZeneca, Daiichi Sankyo Pharma Development, GlaxoSmithKline DMPK. Автор является лектором: SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, Stada

Is there still room for warfarin after the appearance of direct oral anticoagulants?

Elizaveta P. Panchenko, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ruNational Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

After the appearance of direct oral anticoagulants (DOAC), the use of vitamin K antagonists (VKA) has become more rare, but nevertheless, there are diseases in which they remain indispensable drugs. This review is devoted to VKA and the diseases in which these drugs can be used. The article compares the mechanism of action of VKA and DOAC, discusses methods of monitoring VKA therapy. Among the diseases of non-alternative use of VKA, mechanical prosthetic heart valves, atrial fibrillation in patients with moderate and severe mitral stenosis, antiphospholipid syndrome should be mentioned. Another indication for the appointment of anticoagulants is thrombosis of the left ventricle. In patients who have survived a myocardial infarction complicated by left ventricular thrombosis, anticoagulant treatment should be continued for up to 6 months with repeated imaging control. For this purpose, warfarin is successfully used. Currently, there is insufficient data to recommend the routine use of DOAC in patients with CrCl less than 25–30 ml/min, and in routine practice, warfarin remains the main anticoagulant in such patients. Direct oral anticoagulants have practically not been studied in the so-called special groups of patients: patients with congenital thrombophilia and rare localizations of thrombosis. There were practically

no such patients in randomized trials and very little is known about the effectiveness of DOAC, so today warfarin remains the main drug for their treatment. Despite the fact that DOAC has displaced VKA in patients with non-valvular AF, we should not forget that it is VKA that we are obliged to prove the effectiveness of anticoagulants in patients with AF. The article discusses the pharmacogenetics of warfarin in relation to the data of the Russian Federation, as well as the practically important question of the possibility of resuming anticoagulants in patients with bleeding, the results of their own research are presented.

Keywords: atrial fibrillation, mechanical and biological artificial heart valves, antiphospholipid syndrome, thrombophilia, venous thromboembolic complications

For citation: Panchenko E.P. Is there still room for warfarin after the appearance of direct oral anticoagulants? *Atherothrombosis*. 2022;12(2):32–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-32-42>.

Conflict of interest: The author is a member of the Scientific Advisory Board of: SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly; MEDICINES. Clinical trials were conducted by: Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, SANOFI, AstraZeneca, Daiichi Sankyo Pharma Development, GlaxoSmithKline DMPK. The author is alecturer at: SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, Stada

ВВЕДЕНИЕ

В последние 10 лет, после появления прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), применение других пероральных антикоагулянтов, таких как антагонисты витамина К (АВК), стало более редким, но тем не менее существуют заболевания, при которых АВК остаются безальтернативными препаратами. Настоящая статья посвящена АВК и тем заболеваниям, при которых эти препараты могут применяться.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АВК

Механизм действия АВК связан с блокадой четырех витамин-К-зависимых факторов свертывания крови: VII, IX, X и II, в результате чего тормозится реакция перехода фибриногена в фибрин и осуществляется антикоагулянтное действие препаратов. В отличие от АВК прямые оральные антикоагулянты являются ингибиторами двух факторов свертывания крови: Ха- (т. н. семейство ксабанов, представленное ривароксабаном, аписксабаном и эдоксабаном) и I-фактора (тромбина) – единственным представителем которого является дабигатран этексилат. Помимо мишени для воздействия, важным отличием ПОАК от АВК является быстрота наступления антикоагулянтного эффекта, происходящего через 2–3 ч после приема. Все ПОАК применяются

в фиксированной дозировке, изученной в исследованиях, однако при оценке адекватности приема ПОАК больным врачи вынуждены опираться лишь на слова пациента, т. к. адекватных методов лабораторного контроля за приемом ПОАК нет. Только в неотложных ситуациях эффект действия ксабанов можно проверить, определяя антиХа-фактор-активность, а действие дабигатрана – при определении показателя АЧТВ.

Механизм действия АВК связан с тем, что они «мешают» факторам прикрепиться к фосфолипидной мембране. Антагонисты витамина К не влияют на продолжительность жизни факторов, а начало их действия определяется периодом полужизни факторов, который у витамин-К-зависимых факторов достаточно сильно различается. Так, у фактора VII он короткий и составляет 4–6 ч, у фактора IX – 24 ч, а у фактора X и протромбина гораздо длиннее – 48–72 ч и 60 ч соответственно. Таким образом, очевидно, что антитромботический эффект АВК наступает не быстро. Механизм действия АВК устроен таким образом, что одновременно с угнетением образования четырех витамин-К-зависимых факторов свертывания происходит снижение образования печенью двух важнейших компонентов противосвертывающей системы протеинов С и S, выполняющих защитную функцию.

Причем скорость их снижения также определяется длительностью периода полужизни, который у протеина С составляет 8 ч, а у протеина S – 30 ч. Таким образом, при назначении АВК снижение протеина С произойдет быстрее, чем снижение факторов свертывания крови, и начальный период терапии АВК без поддержки быстродействующих парентеральных антикоагулянтов может осложниться возникновением тромботических осложнений. Именно поэтому больным с острым тромбозом и при высоком его риске варфарин назначают вместе с быстродействующими антикоагулянтами, например с низкомолекулярными гепаринами (НМГ) или нефракционированным гепарином (НФГ), которые до момента снижения всех витамин-К-зависимых факторов свертывания крови создадут необходимую антикоагуляцию.

К особенностям действия варфарина следует отнести достаточно узкое терапевтическое окно; для большинства ситуаций значение международного терапевтического отношения (МНО) составляет 2,0–3,0. Хорошо известно, что при нарастании МНО существенно увеличивается риск геморрагического инсульта [1].

Вторым важным показателем, с помощью которого можно оценить адекватность терапии АВК, является т. н. TTR (Target Therapeutic Range), отражающий долю значений МНО за определенный промежуток времени, попавших в терапевтический диапазон. В настоящее время установлено [2], что терапию АВК можно считать адекватной, если значение TTR \geq 70%.

Несмотря на рост популярности ПОАК, не во всех ситуациях они оказались лучше, чем АВК, и настоящая статья посвящена тем заболеваниям, в которых АВК, в частности варфарин, не имеют альтернативы, а также тем, в которых новые пероральные антикоагулянты заставили их потесниться.

ПРОТЕЗЫ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Прежде всего, это касается пациентов с механическими протезами клапанов сердца. Больные с механическими протезами имеют высокий риск тромбоэмболий и инсульта из-за того, что на поверхности механического протеза образуются тромбы, поэтому эти пациенты вынуждены принимать антикоагулянты. Следует заметить, что на протяжении нескольких десятилетий варфарин показал себя достаточно эффективным и безопасным антикоагулянтом. После появления доказательств эффективности первого из ПОАК – дабигатрана – у больных фибрилляцией предсердий (ФП) и венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) его сравнили с варфарином у пациентов с механическими клапанами в исследовании II фазы, получившем название RE-ALIGN [3]. Исследование было досрочно остановлено из-за увеличения частоты геморрагических осложнений и ишемических инсультов в группе дабигатрана в сравнении с пациентами, получавшими варфарин: 27 и 12%, $p = 0,01$; 5 и 0% соответственно. Вероятно, переносить данные результаты, полученные с дабигатраном, на другие ПОАК было бы неправильно, но исследования других ПОАК при указанной патологии отсутствуют. Поэтому на сегодняшний день варфарин остается стандартом лечения больных с механическими протезами сердца, более 99% подобных пациентов получают варфарин [4].

Среди возможных причин неудачи дабигатрана в данной ситуации предполагают его меньшую эффективность в отношении блокады контактной фазы активации свертывания крови на неэндоотелизированных чужеродных поверхностях. Кроме того, мощная блокада тромбина также нежелательна, т. к. определенное количество тромбина нужно для активации естественного антикоагулянта – протеина С [5].

В исследовании RIVER (Rivaroxaban for Valvular Heart Disease and Atrial Fibrillation) сравнили ривароксабан в дозе 20 мг в день с варфарином у пациентов с биологическими протезами митрального клапана и фибрилляцией предсердий (ФП) [6]. В этом исследовании ривароксабан оказался не хуже варфарина. Следует отметить, что биопротезы имеют существенно меньший риск ТЭ-осложнений, чем механические клапаны, и не требуют длительной антикоагуляции [7] у пациентов низкого риска, поэтому результат исследования RIVER следует отнести, прежде всего, к влиянию на пациентов с ФП. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [8], больные с механическими протезами клапанов сердца, получающие АВК, могут самостоятельно контролировать МНО с помощью специальных приборов при условии обеспечения обучения пациентов и контроля качества измерений.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ МИТРАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Еще одним заболеванием, при котором АВК не имеют альтернативы, является фибрилляция предсердий, возникшая у больных митральным стенозом средней и тяжелой степени. Как правило, к этой категории больных относятся относительно молодые пациенты, страдающие ревматизмом. Стоит отметить, что подобные пациенты были исключены из основных РКИ, в которых у больных ФП изучались ПОАК, и большинство экспертов считают, что меньшая эффективность и безопасность ПОАК перед варфарином у этих пациентов обоснована недостаточно. В августе 2022 г. были обнародованы результаты исследования INVICTUS [9], в котором у больных ФП ревматической природы с митральным стенозом

с площадью митрального отверстия ≤ 2 см², имеющих показания к назначению антикоагулянтов (CHA₂DS₂Vasc ≥ 2), сравнивались ривароксабан и АВК. В исследование был включен 4 531 больной, из которых продолжили наблюдение 97%, средняя длительность наблюдения составила 3,1 года. Среди АВК наиболее чаще использовался варфарин (85%). Первичную конечную точку составили следующие события: инсульт, ТЭ, инфаркт миокарда и смерть от сосудистого заболевания и неизвестной природы.

В исследовании средний возраст больных оказался равным 50 годам, пациентов со среднетяжелым и тяжелым митральным стенозом было 82%, а пациентов с CHA₂DS₂Vasc ≥ 2 – всего 56%. Частота привычных для неклапанной ФП факторов риска в исследовании INVICTUS была ниже, чем в исследованиях, в которых сравнивались ПОАК с варфарином у пациентов с ФП без поражения клапанов сердца. Частота первичной конечной точки через три года оказалась достоверно ниже в группе варфарина: 6,5 vs 8,2% в год, $p = 0,001$ соответственно; частота смерти 6,4 и 8,0% в год, $p = 0,001$; частота ИИ, соответственно, 0,7 и 1,1% в год, $p = 0,01$. Частота больших кровотечений не отличалась в группах варфарина и ривароксабана и, соответственно, составила 0,8 и 0,7% в год. Не было разницы в частоте жизнеугрожающих и внутричерепных кровотечений. Частота фатальных кровотечений в группах варфарина и ривароксабана, соответственно, составила 0,2 и 0,1 % в год, ОР 0,29; 95%ДИ 0,1–0,88, $p = 0,029$.

Некоторые результаты исследования оказались неожиданными. Прежде всего, данные о том, что АВК предотвратили только 26 ИИ, но при этом количество предотвращенных смертей составило 110. В основном назначение АВК предотвращало внезапные смерти и смерть от хронической сердечной

недостаточности. Также неожиданным оказалось отсутствие разницы в группах ривароксабана и АВК по частоте кровотечений. Среди возможных причин, объясняющих полученные результаты, следует отметить, что больные из группы АВК были моложе типичных пациентов с неклапанной ФП, а также чаще контактировали с врачом, чем больные из группы ривароксабана. Кроме этого, у больных, принимавших варфарин, была лучшая приверженность к лечению антикоагулянтами. Интересно, что преимущество АВК проявилось только через 3 года.

Таким образом, у больных ФП ревматического происхождения варфарин при сравнении с ривароксабаном снижал частоту ИИ и смерти без увеличения риска больших кровотечений, и на сегодняшний день АВК остаются стандартом для лечения пациентов с ФП ревматической природы, а обнаруженное преимущество в частоте смерти у больных ФП ревматической природы, получающих АВК, в сравнении с ривароксабаном в исследовании INVICTUS требует дальнейшего изучения.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Еще одним заболеванием, при котором АВК не имеют альтернативы, является антифосфолипидный синдром (АФС). Это недостаточно изученное приобретенное аутоиммунное заболевание с высокой предрасположенностью к венозным и артериальным тромбозам. У пациентов с АФС, не принимающих антикоагулянты, частота тромбозов достигает более 10% в год [10]. Известно, что наибольший риск тромбозов отмечается при наличии у пациента трех позитивных тестов (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, антитела к b2-гликопротеину I) [11]. Варфарин остается основным препаратом для лечения больных АФС, но у 1–9% пациентов его назначения явно

недостаточно, т. к. до 20% пациентов с АФС, принимающих варфарин, имеют рецидив тромбоза за 5 лет наблюдения. Частота кровотечений у больных с АФС, принимающих варфарин, по данным различных зарубежных исследователей [10, 12], отмечается до 1–7% в год.

После появления ПОАК их сравнили с варфарином у больных с АФС. Известны результаты двух исследований, в которых ривароксабан проиграл варфарину. В первое рандомизированное клиническое исследование TRAPS [13] было включено 120 пациентов с АФС, имевших жесткие критерии диагноза «АФС» (три положительных теста) и, соответственно, наибольший риск тромбоза. Относительный риск тромботических осложнений в группе ривароксабана по сравнению с варфарином составлял 7,4; 95% ДИ (1,7–32,9), $p = 0,008$. Риск кровотечений имел тенденцию к увеличению в группе ривароксабана.

Второе рандомизированное исследование [14] имело менее жесткие критерии включения и в него вошло больше пациентов с АФС ($n = 190$). Задачей исследования было показать, что ривароксабан не хуже варфарина. Тем не менее частота тромбозов оказалась выше у больных, получавших ривароксабан: относительный риск в группе ривароксабана по сравнению с группой варфарина был равен 2,0; 95% ДИ (0,78–5,0), $P = 0,15$.

ТРОМБОЗ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Еще одним показанием к назначению антикоагулянтов является тромбоз левого желудочка. В соответствии с имеющимися данными [15–17] у пациентов, переживших инфаркт миокарда, осложнившийся тромбозом левого желудочка, лечение антикоагулянтами следует продолжать до 6 мес. с повторным визуализирующим контролем.

С этой целью с успехом применяется варфарин, тем не менее в последнее время появились данные, что применение ПОАК в данной ситуации не хуже. Так, в мета-анализе [18], объединившем 21 исследование и включавшем 3 057 больных с тромбозом левого желудочка (824 пациента получали ПОАК, а 2 233 – АВК; медиана длительности наблюдения у 19 исследований составила 12 мес. с интерквартильным размахом от 6 до 24 мес.), основным результатом оказалось отсутствие разницы в группах ПОАК и АВК в частоте растворения тромба, кровотечений и смерти от всех причин.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

В связи с тем что все ПОАК в той или иной степени выводятся почками, пациенты с клиренсом креатинина менее 25–30 мл/мин исключались из рандомизированных клинических исследований. Варфарин, в отличие от ПОАК, не выводится почками. Вопрос о безопасности ПОАК у пациентов с терминальной хронической болезнью почек (ХБП) не решен окончательно, хотя у больных с умеренной ХБП ряд исследований указывает на возможность применения ПОАК [19]. Следует отметить, что в США на основе результатов фармакокинетических исследований аписабан одобрен администрацией FDA для лечения диализных пациентов без уменьшения дозы [20]. Данное решение вызывает ряд вопросов в отношении безопасности лечения, а, кроме того, известно, что аписабан плохо удаляется диализом. Таким образом, на сегодняшний момент недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать рутинное использование ПОАК у пациентов с КлКр менее 25–30 мл/мин, и в рутинной практике основным антикоагулянтом у подобных пациентов остается варфарин.

Прямые оральные антикоагулянты практически не изучены у т. н. особых групп

пациентов – больных с врожденными тромбофилиями и редкими локализациями тромбозов. К врожденным тромбофилиям, ассоциированным с высоким риском тромбозов, относят дефициты антитромбинов и варианты факторов свертывания крови, сопровождающиеся высокой протромботической активностью, а также гепарин-индуцированную тромбоцитопению. К особой группе пациентов относят также и рецидивирующие или рефрактерные к лечению тромбозы неустановленной природы. К тромбозам необычной локализации относят тромбозы мозгового синуса, портальных или мезентериальных вен, идиопатический тромбоз левого желудочка. Подобных пациентов практически не было в рандомизированных исследованиях и об эффективности ПОАК у них известно очень мало [21, 22], поэтому на сегодняшний день варфарин остается основным препаратом для их лечения.

НЕКЛАПАННАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Однако существует ряд заболеваний, при которых ПОАК потеснили АВК для профилактики и лечения тромботических осложнений. Прежде всего, это касается пациентов с т. н. неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). Прямые оральные антикоагулянты являются препаратами первой линии у больных ФП, за исключением пациентов с механическими клапанами и среднетяжелым митральным стенозом, о чем говорилось выше. После появления ПОАК требования к назначению варфарина у больных ФП ужесточились: уровень ТТТ должен быть не менее 70% при поддержании целевого МНО от 2,0 до 3,0. Если у больных неклапанной ФП не удастся поддержать ТТТ на должном уровне, то современные рекомендации рекомендуют перейти на прием ПОАК. У больных неклапанной ФП, принимающих

АВК, врачи должны приложить усилия к повышению TTR путем обучения и консультаций больных и более частым определением МНО.

Несмотря на то что ПОАК вытеснили АВК у больных неклапанной ФП, не нужно забывать, что именно АВК мы обязаны доказательствам эффективности антикоагулянтов у больных ФП. Еще в 1999 г. метаанализ R.G. Hart et al. [23] показал, что назначение АВК у больных ФП снижает относительный риск любого инсульта на 64%, а смертности – на 26%, при этом частота больших кровотечений составляла 1,2% в год. Впечатляющими представляются результаты 15-летнего наблюдения за больными ФП в США, озвученные Ch. Herzog et al. на сессии American Heart Association в 2011 г. Авторы проанализировали динамику назначения варфарина терапевтами США у больных ФП с 1992 по 2007 г., а также частоту инсульта за этот период. За 15 лет наблюдения частота назначения варфарина увеличилась с 28 до 64%, при этом частота ишемического инсульта (ИИ) уменьшилась с 48/1000 до 18/1000 человеко-лет, а частота геморрагического инсульта не изменилась. Следует подчеркнуть, что за 15 лет частота ИИ уменьшилась у всех больных ФП, но наибольшее его снижение произошло у больных, принимавших АВК.

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ

В лечении венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) ПОАК также потеснили АВК. Рекомендации Европейского общества кардиологов в 2019 г. [24] указывают, что больным с высокой и средней клинической вероятностью ТЭЛА рекомендовано незамедлительно назначить антикоагулянты и продолжать диагностический поиск, причем если антикоагулянты назначены парентерально, препаратами выбора для большинства больных являются НМГ

и фондапаринукс. Пациентам с ВТЭО, подходящим для назначения пероральных антикоагулянтов, рекомендуется отдавать предпочтение ПОАК по сравнению с АВК. При назначении АВК рекомендовано их одновременное назначение с парентеральными АКГ до достижения МНО 2,5 (2,0–3,0). Следует отметить, что в рекомендациях 2019 г. ПОАК и АВК имеют одинаковый уровень и класс доказательств. Как уже указывалось выше, ПОАК не рекомендованы больным ВТЭО и тяжелой ХБП, во время беременности и лактации, а также больным с АФС.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ВАРФАРИНА

Хорошо известно, что на величину поддерживающей дозы варфарина оказывает влияние множество факторов: возраст, пол, масса тела, прием амиодарона и других препаратов, раса, содержание витамина К в пищевых продуктах, наличие декомпенсированной хронической сердечной недостаточности, активный рак, а также разная чувствительность пациентов к варфарину, связанная с его фармакогенетическими свойствами, причем на последнюю приходится до 40% от всех влияний.

Вариабельность поддерживающей дозы варфарина хорошо известна, поэтому при лечении используется лабораторный контроль МНО. Проведенный нами анализ 175 пациентов [25] показал, что хотя большинству больных для поддержания адекватного МНО достаточно 5–10 мг варфарина, существуют пациенты, которым с этой целью достаточно и 1,25 мг варфарина, а также, правда, значительно реже, пациенты, которым не хватает и 25–30 мг.

Сейчас уже хорошо известно [26], что разная чувствительность к варфарину связана с генетическими особенностями пациентов, принимающих варфарин. Фармакокинетика варфарина связана с его метаболизмом.

Цитохром P450C9 (CYP2C9) окисляет и метаболизирует варфарин, а у гена CYP2C9, кодирующего цитохром P450C9, встречаются полиморфизмы. Известно, что полиморфизмы *2 и *3 гена CYP2C9 снижают метаболизм варфарина. Считается, что дикий тип */*1 осуществляет быстрый метаболизм варфарина, и таким пациентам требуется доза варфарина выше средней. Носительство */*2 полиморфизмов осуществляет быстрый метаболизм варфарина, и у таких пациентов доза варфарина – средняя. Носители */*3 и */*2 полиморфизмов имеют сниженный метаболизм варфарина и нуждаются в дозе варфарина ниже средней. И наконец, у пациентов – носителей */*3 полиморфизмов отмечается очень плохой метаболизм, и им требуется доза варфарина, которая намного ниже средней.

Фармакодинамика варфарина связана с молекулой-мишенью для варфарина – витамин-К-эпоксидредуктазой (VKORC1). Ингибирование VKORC1 приводит к усилению антикоагулянтного эффекта варфарина. Субъединицу 1 комплекса витамин-К-эпоксидредуктазы кодирует ген VKORC1. Различная чувствительность к варфарину связана с носительством полиморфизма VKORC1-1639 G >A. У носителей GG-полиморфизма содержание VKORC1 больше нормы, поэтому этим пациентам требуется доза варфарина, превышающая среднюю. При носительстве полиморфизма GA содержание VKORC1 в норме, поэтому доза варфарина соответствует средней. И только у носителей полиморфизма AA содержание VKORC1 снижается, поэтому этим пациентам требуется значительно меньшая доза варфарина.

Для понимания частоты носительства полиморфизмов генов, определяющих чувствительность пациентов к варфарину, в российской популяции было выполнено исследование «Варфаген». Другой целью

российского открытого многоцентрового проспективного рандомизированного исследования «Варфаген» [27] было сравнение фармакогенетического и стандартного подходов к подбору дозы варфарина в российской популяции. Фармакогенетический подход осуществляли с помощью алгоритма Gage¹. Длительность периода наблюдения составила 6 мес. Конечными точками исследования были период до достижения целевого МНО, величина TTR за 1-й мес. лечения, величина МНО > 4,0 за 1-й мес. и кровотечения в 1-й мес. и за 6 мес. лечения. В исследование было включено 263 «наивных» пациента из 8 центров РФ.

По данным исследования «Варфаген», частота гиперчувствительных к варфарину больных в РФ, объединивших носительство VKORC1AA, CYP2C9*2/*2, CYP2C9*3/*3/CYP2C9*2/*3, составила 20,91%. Основные результаты исследования заключаются в том, что с помощью фармакогенетического исследования удалось быстрее подобрать адекватное МНО, также следует отметить, что в фармакогенетической группе не было ни одного крупного кровотечения. Тем не менее преимущества фармакогенетического исследования в наибольшей степени отмечались у гиперчувствительных больных. Хотя исследование фармакогенетики варфарина рутинно не рекомендуется, с нашей точки зрения, его проведение может быть резонным у пациентов с высоким риском кровотечения и необходимостью безальтернативного приема варфарина.

Под резистентностью к варфарину понимают ситуацию, когда для достижения терапевтических значений МНО не хватает обычных доз варфарина, т. е. для достижения стабильных значений МНО ≥ 4,0 требуется более 20 мг варфарина. По данным специализированных клиник, таких больных не более 1%.

¹ www.warfarindosing.org.

КРОВОТЕЧЕНИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ТЕРАПИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Важной проблемой любой анти тромботической терапии являются кровотечения, наиболее часто они возникают из желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Как показывают данные нашей коагуляционной клиники, проанализировавшей частоту больших кровотечений у 315 больных, получавших варфарин на протяжении 15 лет наблюдения [28], частота больших кровотечений составляет 2,25% в год. Следует отметить, что наибольшая частота больших и клинически значимых кровотечений была в начале лечения и составила в первые 6 мес. 11,0% в год.

Практически важным вопросом остается возможность возобновления антикоагулянтов у пациентов ФП после эпизода большого кровотечения. Проведенный нами анализ данных 510 больных ФП, получавших антикоагулянты в рамках регистра РЕГАТА-2, из которых 300 пациентов получали варфарин [29], показал, что за 20 лет наблюдения большие кровотечения (по классификации GARFIELD-AF) случились у 66 больных. Нам удалось проследить в течение одного года судьбу 65 больных ФП с эпизодом большого кровотечения, возникшем на фоне терапии антикоагулянтами. После эпизода кровотечения 46 (70,8%) больных возобновили терапию антикоагулянтами, а 19 (29,2%) не возобновили. Были сравнены прогноз-определяющие исходы у возобновивших и невозобновивших терапию антикоагулянтами. Оказалось, что у возобновивших антикоагулянты частота рецидивов больших кровотечений была достаточно большой – 21,7%

за год, среди которых фатальных кровотечений было немного – 2,2 % за год, что было больше, чем в группе больных ФП, не возобновивших антикоагулянты. Тем не менее частота тромботических осложнений, объединивших ИИ, ТЭ и ОКС, оказалась достоверно меньше в группе возобновивших лечение (log-rank $p = 0,0018$), также меньше оказалась и накопительная частота смерти от всех причин (log-rank $p = 0,0361$). Наши данные показали, что важнейшим фактором, определяющим развитие прогноз-определяющих событий у больных ФП, переживших большое кровотечение на терапии антикоагулянтами, является коморбидность. Вероятность выживания без тромботических осложнений напрямую зависела от величины индекса Чарльсона и была достоверно выше при его величине менее пяти (log-rank $p = 0,0182$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении следует подчеркнуть, что АВК и их представитель варфарин, не смотря на появление ПОАК, остаются в арсенале врача-терапевта и кардиолога. На сегодняшний день он безальтернативно рекомендован с целью профилактики тромбозов механических клапанов сердца, профилактики инсульта у больных ФП и митральным стенозом, профилактики тромбозов у пациентов с антифосфолипидным синдромом, а также для лечения и профилактики тромбозов у больных с тромбофилиями и необычной локализацией тромбозов.

Поступила / Received 10.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 25.11.2022

Принята в печать / Accepted 28.11.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fuster V., Rydén L.E., Asinger R.W., Cannon D.S., Crijns H.J., Frye R.L. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology

- Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):1231–1266. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01587-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01587-x).
2. Wan Y., Heneghan C., Perera R., Roberts N., Hollowell J., Glasziou P. et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1(2):84–91. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185>.
 3. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M., Granger C.B., Kappetein A.P., Mack M.J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1206–1214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300615>.
 4. Kalra A., Raza S., Jafry B.H., King H.E., Lahorra J.A., Svensson L.G. et al. Off-label use of direct oral anticoagulants in patients receiving surgical mechanical and bioprosthetic heart valves. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e211259. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.1259>.
 5. Kamisato C., Furugohri T., Morishima Y. A direct thrombin inhibitor suppresses protein C activation and factor Va degradation in human plasma: Possible mechanisms of paradoxical enhancement of thrombin generation. *Thromb Res*. 2016;141:77–83. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.03.005>.
 6. Guimaraes H.P., Lopes R.D., de Barros E. Silva P.G.M., Liporace I.L., Sampaio R.O., Tarasoutchi F. et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med*. 2020;383(22):2117–2126. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029603>.
 7. Pibarot P., Dumesnil J.G. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009;119(7):1034–1048. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886>.
 8. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J. et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6):524. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.05.006>.
 9. Connolly S.J., Karthikeyan G., Ntsekhe M., Haileamlak A., El Sayed A., El Ghamrawy A. et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2022;387(11):978–988. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209051>.
 10. Pengo V., Ruffatti A., Legnani C., Gresele P., Barcellona D., Erba N. et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237–242. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x>.
 11. Galli M. The antiphospholipid triangle. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):234–236. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03689.x>.
 12. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Hunt B.J., Escudero A., Cuadrado M.J., Hughes G.R. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1164–1169. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.10.1164>.
 13. Pengo V., Denas G., Zoppellaro G., Jose S.P., Hoxha A., Ruffatti A. et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365–1371. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333>.
 14. Ordi-Ros J., Saez-Comet L., Perez-Conesa M., Vidal X., Riera-Mestre A., Castro-Salomó A. et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med*. 2019;171(10):685–694. <https://doi.org/10.7326/M19-0291>.
 15. Reeder G.S., Lengyel M., Tajik A.J., Seward J.B., Smith H.C., Danielson G.K. Mural thrombus in left ventricular aneurysm: incidence, role of angiography, and relation between anticoagulation and embolization. *Mayo Clin Proc*. 1981;56(2):77–81. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7464234>.
 16. Keeley E.C., Hillis L.D. Left ventricular mural thrombus after acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 1996;19(2):83–86. <https://doi.org/10.1002/clc.4960190203>.
 17. Turpie A.G., Robinson J.G., Doyle D.J., Mulji A.S., Mishkel G.J., Sealey B.J. et al. Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989;320(6):352–357. <https://doi.org/10.1056/NEJM198902093200604>.
 18. Levine G.N., McEvoy J.W., Fang J.C., Ibeh C., McCarthy C.P., Misra A. et al. Management of Patients at Risk for and With Left Ventricular Thrombus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(15):e205–e223. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001092>.

19. Ha J.T., Neuen B.L., Cheng L.P., Jun M., Toyama T., Gallagher M.P. et al. Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019;171(3):181–189. <https://doi.org/10.7326/M19-0087>.
20. Mavrakanas T.A., Samer C.F., Nessim S.J., Frisch G., Lipman M.L. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(7):2241–2248. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016090980>.
21. Janczak D.T., Mimier M.K., McBane R.D., Kamath P.S., Simmons B.S., Bott-Kitslaar D.M. et al. Rivaroxaban and apixaban for initial treatment of acute venous thromboembolism of atypical location. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(1):40–47. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.007>.
22. Warkentin T.E., Pai M., Linkins L.A. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood.* 2017;130(9):1104–1113. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-778993>.
23. Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):492–501. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00003>.
24. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
25. Mikheeva Yu.A., Kropacheva E.S., Ignat'ev I.V., Bulytova Yu.M., Ramenskaia G.V., Sychev D.A. et al. Cytochrome P450C9(CYP2C9) gene polymorphism and safety of therapy with warfarin. *Kardiologija.* 2008;48(3):52–57. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18429757>.
26. Johnson J.A., Caudle K.E., Gong L., Whirl-Carrillo M., Stein C.M., Scott S.A. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):397–404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>.
27. Panchenko E., Kropacheva E., Dobrovolsky A., Titaeva E., Zemlyanskaya O., Trofimov D. et al. CYP2C9 and VKORC1 genotyping for the quality of long-standing warfarin treatment in Russian patients. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(5):687–694. <https://doi.org/10.1038/s41397-020-0157-2>.
28. Крoпачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П., Добровольский Е.П., Кривошеева Е.Н. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). *Атеротромбоз.* 2017;(1):145–162. Режим доступа: <https://www.aterotromboz.ru/jour/article/view/117>.
Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A., Panchenko E.P., Dobrovolsky A.B., Krivosheeva E.N. Safety of long-term therapy with warfarin: hemorrhage frequency and clinical predictors (results of a prospective 15-year follow-up). *Atherothrombosis.* 2017;(1):145–162. (In Russ.) Available at: <https://www.aterotromboz.ru/jour/article/view/117>.
29. Крoпачева Е.С., Землянская О.А., Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П. Возобновление антикоагулянтной терапии и риск развития прогноз-определяющих событий у больных фибрилляции предсердий, перенесших большое кровотечение (по данным РЕГистра длительной Антитромботической Терапии РЕГАТА-2). *Терапевтический архив.* 2022;(12).
Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A., Krivosheeva E.N., Panchenko E.P. Anticoagulant therapy resumption and the risk of prognosis-determining events in patients with atrial fibrillation after major bleeding (according to the REGistry of Long-term Antithrombotic Therapy-2 REGATTA-2). *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;(12). (In Russ.)

Информация об авторе:

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; lizapanchenko@mail.ru

Information about the author:

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru



Обзорная статья / Review article

Современные подходы к профилактике венозных тромбозных осложнений у пациентов с активным раком

Ю.А. Федоткина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>, juliafedotkina@mail.ruЕ.П. Панченко, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Резюме

Онкологическое заболевание является одним из самых значимых факторов риска развития венозных тромбозных осложнений (ВТЭО), которые объединяют тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии. Из множества общеизвестных факторов риска ВТЭО только рак связан с 4-кратным возрастанием риска венозного тромбоза, а у онкологических больных, получающих химиотерапию, этот риск возрастает до 6,5 раза. Венозные тромбозы все чаще выявляются у онкологических больных и вносят значительный вклад в течение основного заболевания и смертность, особенно в сочетании с дополнительными факторами риска, наиболее значимые из которых – хирургическое вмешательство и химиотерапевтическое лечение. Профилактика и лечение ВТЭО у онкологических больных являются сложной задачей, и связано это в первую очередь с особенностями патогенеза рак-ассоциированного тромбоза, наличием дополнительных факторов риска, связанных с онкологическим заболеванием, высоким риском геморрагических осложнений, снижением функции почек и рецидивирующим характером течения ВТЭО. Аспекты безопасной профилактики остаются неотъемлемой частью ведения пациентов с активным раком. Наиболее уязвимые периоды в плане развития ВТЭО – это периоды пребывания пациента в стационаре для хирургического или терапевтического лечения, а также длительный период проведения химиотерапевтического лечения на амбулаторном этапе. Комплексный подход к профилактике ВТЭО у пациентов с раком должен предусматривать прежде всего тщательный отбор пациентов высокого риска на каждом этапе лечения злокачественного новообразования, именно эти пациенты в первую очередь выиграют от медикаментозной тромбопрофилактики. Лечение уже подтвержденного ВТЭО у онкологического пациента всегда сопряжено с дополнительными трудностями, которые связаны с лекарственными взаимодействиями и повышенным геморрагическим риском ввиду длительного использования лечебных доз антикоагулянтов, что может повлиять, в свою очередь, на эффективность химиотерапии или эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: рак-ассоциированные венозные тромбозы, медикаментозная тромбопрофилактика рак-ассоциированного венозного тромбоза, химиотерапия, фондапаринукс, надропарин

Для цитирования: Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Современные подходы к профилактике венозных тромбозных осложнений у пациентов с активным раком. *Атеротромбоз*. 2022;12(2):44–62. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-44-62>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании Aspen. Это никак не повлияло на мнение авторов.

Modern approaches to the prevention of venous thromboembolic complications in patients with active cancer

Yulia A. Fedotkina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>, juliafedotkina@mail.ruElizaveta P. Panchenko, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ruNational Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Cancer is one of the most significant risk factors for venous thromboembolic complications (VTEC), which combines deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Of the many well-known risk factors for VTEC, only cancer is associated with a 4-fold increased risk of venous thrombosis, and in cancer patients receiving chemotherapy the risk increases by up to 6.5-fold. Venous thrombosis is increasingly common in cancer patients and contributes significantly to the course of the underlying disease and mortality, especially when combined with additional risk factors, the most significant of which are surgery and chemotherapy treatment. The prevention and treatment of VTEC in cancer patients is a challenge, primarily due to the pathogenesis of cancer-associated thrombosis, the presence of additional risk

factors associated with cancer, the high risk of haemorrhagic complications, reduced renal function and the recurrent nature of VTEC. Aspects of safe prevention remain an integral part of the management of patients with active cancer. The most vulnerable periods for the development of VTEC are the periods when the patient is hospitalised for surgical or therapeutic treatment and the long period of chemotherapy treatment on an outpatient basis. A comprehensive approach to the prevention of VTEC in patients with cancer should primarily involve careful selection of high-risk patients at each stage of treatment of the malignancy; these patients are the ones who will benefit most from drug thromboprophylaxis. The treatment of an already confirmed VTEC in a cancer patient involves the additional challenges of drug interactions and increased haemorrhagic risk due to prolonged use of treatment doses of anticoagulants, which may in turn affect the effectiveness of chemotherapy or the efficiency and safety of anticoagulant therapy.

Keywords: cancer-associated venous thrombosis, drug thromboprophylaxis for cancer-associated venous thrombosis, chemotherapy, fondaparinux, nadroparin

For citation: Fedotkina Yu.A., Panchenko E.P. Modern approaches to the prevention of venous thromboembolic complications in patients with active cancer. *Atherothrombosis*. 2022;12(2):44–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-44-62>.

Conflict of interest: The article was prepared with support from Aspen. That didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Онкологическое заболевание является одним из основных факторов риска венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО), которые объединяют тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА). Профилактика и лечение ВТЭО у онкологических больных – сложная задача, и связано это в первую очередь с особенностями патогенеза рак-ассоциированного тромбоза, наличием дополнительных факторов риска, связанных с онкологическим заболеванием, высоким риском геморрагических осложнений и рецидивирующим характером течения ВТЭО. Из множества общеизвестных факторов риска ВТЭО только рак связан с 4-кратным возрастанием риска венозного тромбоза, а у онкологических больных, получающих химиотерапию, этот риск возрастает до 6,5 раза [1, 2].

Согласно классификации, у онкологических больных выделяют факторы риска развития ВТЭО, связанные с опухолью, с пациентом и с лечением. Факторы риска, связанные с опухолью: локализация и гистологический тип опухоли (наиболее часто тромбозы развиваются у больных раком поджелудочной железы, желудка, легких, яичников, почек, головного мозга, с миеломой, лимфомой); длительность заболевания (ВТЭО чаще

развиваются в первые 3 мес. от постановки диагноза злокачественного новообразования (ЗНО) либо могут быть первым его проявлением); стадия процесса (наличие метастазов), некоторые биомаркеры (высокий уровень Д-димера, фибриногена, фибриномономера, Р-селектина, С-реактивного белка, тканевого фактора). Факторы риска, связанные с пациентом, представлены в *табл. 1*. Пациенты с активным онкологическим заболеванием в большинстве случаев проходят комплексное лечение и подвергаются массивным хирургическим операциям, химиотерапевтическому лечению, применению антиангиогенных и гормональных препаратов, вынуждены длительно соблюдать постельный режим [3, 4].

Патогенетические факторы, обуславливающие развитие тромботических осложнений у больных со ЗНО, включают комплекс взаимодействий между опухолевой клеткой, больным и системой гемостаза. Именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является определяющим фактором внутрисосудистого тромбообразования у онкологических больных [5, 6]. Опухолевые клетки могут непосредственно продуцировать различные прокоагулянтные молекулы, которые активируют свертывание крови, среди которых наиболее изучена

ТАБЛИЦА 1. Факторы риска венозных тромбозмболических осложнений [3]
TABLE 1. Risk factors for venous thromboembolic complications [3]

Факторы риска	Признаки
Клинические: <ul style="list-style-type: none"> • возраст старше 40 лет, • индекс массы тела ≥ 35 кг/м², • постельный режим (более 3 сут.), длительное положение лежа, • ТГВ или ТЭЛА в анамнезе, • сердечная, дыхательная недостаточность, • инфаркт миокарда в анамнезе, • инсульт, • катетер в центральной вене, • беременность и ближайший послеродовой период, • контрацептивы или гормональная заместительная терапия, • сдавление вен (опухолью, гематомой и др.), • инфекции, • варикозная болезнь 	Гемостазиологические признаки гиперкоагуляции: <ul style="list-style-type: none"> • фибриноген > 400 мг/мл, • Д-димер > 0,5 мкг/мл Другие: <ul style="list-style-type: none"> • количество тромбоцитов > 350×10^9/л, • количество лейкоцитов > 11×10^9/л, • гемоглобин < 100 г/л, • лечение эритропоэтином

роль тканевого фактора (TF) и ракового прокоагулянта [5–7]. Провоспалительные цитокины (IL-1, TNF), выделяемые опухолью и клетками крови, нарушают регуляцию тромбомодулина сосудистых эндотелиальных клеток, повышают экспрессию TF и ингибиторов фибринолиза (ингибитор активатора плазминогена первого типа – PAI-1) сосудистого эндотелия. Нарушение регулирующего действия эндотелия снижает синтез компонентов противосвертывающей системы – антитромбина III и протеина С печенью. Указанные изменения ведут к усилению прокоагулянтной и снижению антикоагулянтной и фибринолитической активности стенки сосудов, что имеет существенное значение в формировании тромбов [5–7].

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГАЕМЫХ ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Предстоящее хирургическое лечение увеличивает риск развития ВТЭО [8]. У онкологических больных, перенесших хирургическое лечение, риск послеоперационных ВТЭО и нефатальной ТЭЛА в два раза выше, а риск фатальной ТЭЛА в три раза выше, чем

у пациентов, перенесших операцию по поводу доброкачественного заболевания, несмотря на использование тромبوпрофилактики [9–11]. Важно, что более 40% ВТЭО происходят после 21-го дня от момента хирургической операции, т. е. уже после выписки из стационара, и 46% смертельных исходов послеоперационных пациентов обусловлены развитием ВТЭО [12].

Современные руководства [13] по профилактике ВТЭО у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу онкологического заболевания, рекомендуют использовать низкомолекулярные гепарины (НМГ) при клиренсе креатинина ≥ 30 мл/мин или низкие дозы нефракционированного гепарина (НФГ) три раза в день. Медикаментозную тромبوпрофилактику следует начинать за 2–12 ч перед операцией и продолжать не менее 7–10 дней.

На сегодняшний день нет данных, позволяющих сделать вывод о превосходстве одного типа НМГ по сравнению с другим [13]. Тем не менее поиск в пользу выбора оптимального препарата проводился. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании 2006 г. [14] сравнивалась эффективность и безопасность двух НМГ: эноксапарина в дозе 4 000 МЕ один раз в день

и надрупарина в дозе 2 850 МЕ один раз в день в отношении профилактики ВТЭО у пациентов, прооперированных по поводу колоректального рака. Профилактика ВТЭО с помощью НМГ продолжалась 9 ± 2 дня. Первичной конечной точкой (ПКТ) эффективности была сумма бессимптомных ТГВ, обнаруженных с помощью венографии на 12-й день, и симптомных ТГВ и ТЭЛА. Вторичной конечной точкой были симптомные и бессимптомные, проксимальные и дистальные ТГВ к 12-му дню. В анализ эффективности было включено 950 пациентов. Частота ПКТ эффективности (ВТЭО) оказалась одинаковой у больных, получивших надрупарин и эноксапарин (15,9 и 12,6%, ОР = 1,27; 95% ДИ 0,93–1,74 соответственно). Частота проксимального ТГВ была сравнима в группах надрупарина и эноксапарина – 3,2 и 2,9% соответственно, но симптомных ТГВ в группе надрупарина было меньше – 0,2 и 1,4% соответственно. Также в группе надрупарина было меньше больших кровотечений, чем у пациентов, получавших эноксапарин (7,3 и 11,5%, $p = 0,012$). Таким образом, у пациентов, получавших профилактику надрупарином, было больше бессимптомных дистальных ТГВ, но меньше симптомных ТГВ, чем в группе эноксапарина. Кроме того, в группе надрупарина было меньше больших кровотечений, включая фатальные, что крайне актуально для пациентов со ЗНО, перенесших недавнюю операцию.

В метаанализе, включившем 20 рандомизированных контролируемых исследований (1 693 пациентки с гинекологическими опухолевыми заболеваниями после хирургического вмешательства на органах малого таза и брюшной полости), в группах медикаментозной тромбопрофилактики НМГ или НФГ не было выявлено различий в частоте ВТЭО (ОР = 1,16; 95% ДИ 0,85–1,56) или

развитии больших кровотечений (ОР = 0,62; 95% ДИ 0,32–1,23) [15]. Преимущества НМГ перед НФГ заключаются в однократном подкожном введении и более низком риске развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Согласно российским и международным согласительным документам одним из альтернативных медикаментозных методов профилактики ВТЭО является использование фондапаринукса. Одно из рандомизированных исследований было проведено с целью выявления возможных преимуществ фондапаринукса как препарата, который в отличие от гепаринов не влияет на тромбин, не взаимодействует с тромбоцитами и не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению. В этом исследовании фондапаринукс применяли в послеоперационном периоде, а препарат сравнения далтепарин использовали до и после операции на брюшной полости. В данном исследовании были и пациенты, оперированные по поводу онкологического заболевания, имеющие не менее одного дополнительного фактора риска венозного тромбоза (ожирение ИМТ более 30 кг/м^2 для мужчин и $28,6 \text{ кг/м}^2$ для женщин, анамнез ВТЭО, тяжелую степень НК III–IV NYHA, ХОБЛ, воспалительные заболевания ЖКТ). Фондапаринукс назначался в дозе 2,5 мг один раз в день через 6 ч после операции, а далтепарин – 5 000 ЕД в день на протяжении 5–9 дней с введением первых двух доз по 2 500 МЕ за 2 ч до и через 12 ч после первой инъекции. Критерием эффективности было развитие подтвержденного ТГВ или ТЭЛА к 10-му дню наблюдения. Критерием безопасности было развитие больших кровотечений во время лечения. В этом исследовании хирургическое вмешательство по поводу рака было выполнено у 67,9% из 2 858 рандомизированных пациентов, в анализ эффективности было включено

1 408 (68,8%) из 2 048 пациентов. Частота ВТЭО в подгруппе пациентов со ЗНО была 7,7% в группе далтепарина и 4,7% в группе фондапаринукса. Снижение относительного риска ВТЭО в подгруппе пациентов со ЗНО, получавших фондапаринукс, составило 38,6% (95% ДИ 6,7–59,6). Частота больших кровотечений в подгруппе пациентов со ЗНО, получавших фондапаринукс и далтепарин, не различалась (3,4 и 2,5%, $p = 0,355$). Фондапаринукс оказался не менее эффективным, чем далтепарин. Однако практически важным представляется и тот факт, что полученные результаты были достигнуты при послеоперационном режиме дозирования, который предпочли бы большинство хирургов и анестезиологов [16].

Следует упомянуть метаанализ, в котором в реальной клинической практике сравнили эффективность и безопасность парентеральных антикоагулянтов для медикаментозной тромбопрофилактики у пациентов, подвергаемых хирургическому лечению по поводу ЗНО. В метаанализ было включено 152 525 пациентов, которые подверглись хирургическому лечению по поводу онкологического заболевания. У большинства (65,31%) онкопациентов тромбопрофилактика проводилась с помощью НФГ, эноксапарин получали 32,23% больных, далтепарин – 1,69% и 0,76% пациентов – фондапаринукс. Для каждого антикоагулянта были сформированы равные по числу пациентов группы ($n = 1 070$ в каждой группе). Пациенты в группах не различались по клиническим характеристикам. Анализ выбранных подгрупп показал, что фондапаринукс обладает схожей с другими антикоагулянтами эффективностью в отношении всех ВТЭО и тенденцией к меньшему числу ТЭЛА. Фондапаринукс обеспечивает наименьший риск больших кровотечений в сравнении с НФГ и далтепарином. Пациенты,

получавшие фондапаринукс по сравнению со всеми препаратами, имеют наименьшую длительность лечения в стационаре. Результаты данного метаанализа, полученные в реальной клинической практике, дают основания рассматривать фондапаринукс как эффективный и хорошо переносимый вариант медикаментозной тромбопрофилактики у пациентов, прошедших хирургическое лечение по поводу ЗНО [17].

Для профилактики ВТЭО у пациентов после хирургического вмешательства по поводу онкологического заболевания рекомендовано использование максимальной профилактической дозы НМГ. Отметим, что продолжительность тромбопрофилактики после обширных операций на органах брюшной полости или малого таза (включая операции, выполненные с использованием лапароскопической техники) рекомендована до 4 нед. при отсутствии высокого риска кровотечений. Метаанализ 18 исследований, включивший в общей сложности 7 495 онкопациентов [18], показал значительное снижение риска симптомных ВТЭО на фоне продления медикаментозной тромбопрофилактики после операции до 4 нед. (1,0% против 2,0%; $OR = 0,48$; 95% ДИ 0,31–0,74), без повышенного риска клинически значимого кровотечения (4,0% против 4,9%; $OR = 1,00$; 95% ДИ 0,66–1,50).

В настоящее время нет достаточных данных об эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) для первичной медикаментозной тромбопрофилактики у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу онкологического заболевания, поэтому ПОАК не рекомендуют для профилактики ВТЭО у данной категории больных.

Механические методы профилактики в качестве монотерапии не имеют большой эффективности у онкологических больных

ТАБЛИЦА 2. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в послеоперационном периоде у пациентов с активным раком, подвергшихся хирургическому лечению [3]
TABLE 2. List of anticoagulants recommended in the post-operative period in patients with active cancer who have undergone surgical treatment [3]

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к *	Режимы введения **
Низкомолекулярные гепарины: • бемипарин натрия	• 3 500 МЕ анти-Ха-активности 1 раз в сутки	За 12 ч до операции и далее с первых суток послеоперационного периода
• далтепарин натрия	• 5 000 МЕ анти-Ха-активности 1 раз в сутки	
• надропарин кальция	• 2 850–5 700 МЕ анти-Ха-активности 1 раз в сутки	
• эноксапарин натрия	• 4 000, 5 000 МЕ анти-Ха-активности 1 раз в сутки	
Гепарин натрия	• 5 000 ЕД 3 раза в сутки	Через 6–24 ч после операции
Фондапаринукс натрия ***	• 2,5 мг 1 раз в сутки	

* У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин) доза НМГ может быть уменьшена в два раза.

** В раннем послеоперационном периоде необходимо учитывать риск развития кровотечения. При высоком риске кровотечения начинать фармакологическую тромбопрофилактику можно с 2–3 сут. после операции.

*** Фондапаринукс натрия не взаимодействует с тромбоцитами и не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению в отличие от НМГ и гепарина натрия и более безопасен у пациентов с низким уровнем тромбоцитов [19–22].

и не рекомендуются, за исключением случаев, когда фармакологические методы противопоказаны. То же касается и кава-филтра, рутинная имплантация которого не рекомендована [13].

Российское общество по клинической онкологии (RUSSCO) рекомендует всем пациентам с онкологическим заболеванием, подвергающимся большому хирургическому вмешательству, при отсутствии прямых противопоказаний (активное кровотечение, высокий риск кровотечения или другие противопоказания) медикаментозную тромбопрофилактику. Следует использовать низкомолекулярные гепарины, НФГ или фондапаринукс натрия (табл. 2). После большого хирургического вмешательства длительность фармакологической тромбопрофилактики должна составлять не менее 7–10 дней; после открытых и эндоскопических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза при наличии дополнительных факторов риска ВТЭО рекомендуется продолжительная тромбопрофилактика до 4 нед.

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В СТАЦИОНАР, И АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Среди пациентов, которые госпитализируются в стационар с различной патологией, около 5–15% имеют онкологическое заболевание [22–24], часто ВТЭО обнаруживаются лишь при вскрытии умерших пациентов, которые проходили лечение и умерли в стационаре [25–27]. Применение антикоагулянтной терапии для медикаментозной профилактики ВТЭО у пациентов с онкопатологией сопряжено с определенными трудностями, связанными с 6-кратным увеличением риска кровотечений по сравнению с основной популяцией [28, 29]. Также определенные сложности создают потенциальные лекарственные взаимодействия, осложнения в виде рвоты, тромбоцитопении и нарушения функции почек [30, 31].

Таким образом, хотя во многих рандомизированных исследованиях первичная профилактика ВТЭО и оказалась успешной, она должна быть направлена прежде всего на пациентов высокого риска развития ВТЭО [32]. Профилактику ВТЭО у госпитализированных онкологических больных следует проводить на основе оценки индивидуального риска, для этого эксперты разработали шкалу (табл. 3) [33].

Риски развития симптомной и бессимптомной ВТЭО у онкологических пациентов, госпитализированных в стационар, составляют 10–30%, а ТЭЛА остается ведущей причиной внутрибольничной смерти у этих пациентов [34]. Однако исследования по профилактике ВТЭО среди госпитализированных в стационар, в которые были бы включены только онкологические пациенты, проведены не были. Результаты трех крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований MEDENOX, PREVENT и ARTEMIS легли в основу существующих рекомендаций [35–37]. В исследованиях изучалась эффективность

и безопасность двух НМГ: эноксапарина, далтепарина и фондапаринукса – в профилактике ВТЭО у пациентов, госпитализированных в стационар по острым медицинским показаниям. Все три препарата эффективно и безопасно снижали риск развития ВТЭО. В исследованиях MEDENOX и PREVENT был проведен субанализ подгрупп пациентов с активным онкологическим заболеванием или имеющих онкозаболевание в анамнезе. Таких пациентов было 5–20% от общего числа включенных в исследования. В исследовании MEDENOX частота ВТЭО у больных со ЗНО в анамнезе в подгруппе без тромбопрофилактики была выше – 18,6% по сравнению с теми, кто не имел онкоанамнеза – 10,7%. В обоих исследованиях (MEDENOX, PREVENT) риск ВТЭО в группе пациентов с онкопатологией на фоне тромбопрофилактики снижался на 50 и 63% соответственно [35, 36]. Примечательно, что ни в одном из субанализов не сообщалось о более высоком риске кровотечений для подгруппы больных раком на фоне медикаментозной тромбопрофилактики.

ТАБЛИЦА 3. Индивидуальная оценка риска венозных тромбозэмболических осложнений у госпитализированных больных [33]
TABLE 3. Individual assessment of the risk of venous thromboembolic complications in hospitalised patients [33]

Фактор риска	Число баллов
Активный опухолевый процесс	3
ВТЭО в анамнезе	3
Гиперкоагуляция (фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт или антитела к кардиолипину)	3
Крупная операция (длительностью более 60 мин)	2
Необходимость соблюдения постельного режима, не связанная с операцией, более 3 дней	1
Возраст старше 70 лет	1
Продолжение приема гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1
Ожирение (индекс массы тела выше 29 кг/м ²)	1

Примечание. Доказана польза профилактики у больных с суммой баллов ≥ 4 .

По результатам исследования ARTEMIS венозная тромбоэмболия была выявлена у 5,6% (18/321) пациентов, получавших фондапаринукс, и у 10,5% (34/323) пациентов, получавших плацебо, при этом относительное снижение риска составило 46,7% (95%, ДИ от 7,7 до 69,3%). Симптоматическая венозная тромбоэмболия развилась у пяти пациентов в группе плацебо и ни у одного в группе фондапаринукса ($p = 0,029$). Большое кровотечение случилось у одного пациента (0,2%) в каждой группе. В конце наблюдения 14 пациентов в группе фондапаринукса (3,3%) и 25 в группе плацебо (6,0%) умерло. Таким образом, фондапаринукс продемонстрировал эффективность в профилактике бессимптомных и симптоматических венозных тромбоэмболических осложнений у госпитализированных пациентов с острыми заболеваниями. При этом частота крупных кровотечений была одинаковой как у пациентов, получавших фондапаринукс, так и у пациентов, получавших плацебо [37].

Учитывая увеличение риска ВТЭО без увеличения числа геморрагических осложнений, международные руководства и эксперты рекомендуют профилактику НМГ или фондапаринуксом при клиренсе креатинина ≥ 30 мл/мин или НФГ у пациентов с активным онкологическим процессом, госпитализированных в стационар (IВ класс). В подобных случаях ПОАК не рекомендуются. Сроки профилактики, как правило, ограничиваются сроками пребывания пациентов в стационаре [13].

У госпитализированных пациентов критерии тромбопрофилактики на период пребывания в стационаре определены достаточно четко. Однако длительная терапия рака преимущественно проводится в амбулаторных условиях. Проведение ХТ увеличивает риск развития ВТЭО.

Механизм тромбообразования, индуцированного химиотерапией, до конца не ясен. Среди его причин выделяют высвобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными цитостатической терапией, токсическое воздействие на эндотелий, в результате чего снижается уровень простациклина, тромбомодулина и тканевого активатора плазминогена. Возможно также количественное и качественное нарушение образования фактора Виллебранда, что также повышает тромботический потенциал эндотелия. Гепатотоксичный эффект химиотерапии снижает содержание естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S). Известно также, что химиотерапия может угнетать фибринолитическую активность и активировать тромбоциты. [38, 39]. Увеличение риска ВТЭО отмечено на фоне терапии гемцитабином, иммуномодулирующими препаратами (талидомид, леналидомид) [40, 41]. Новая таргетная терапия (моноклональными антителами – препарат бевацизумаб), которая обычно проводится самостоятельно или в комбинации с традиционной химиотерапией, только увеличивает риск тромбоза.

Риск развития ВТЭО на фоне химиотерапевтического лечения, по данным многих регистров, максимален в первые месяцы от начала курса [42]. В нашем совместном с Московской городской онкологической больницей (МГОб) №62 наблюдательном исследовании, которое проводилось на протяжении 1,5 года, были проанализированы случаи лечения 3 912 пациентов, получавших циклические курсы ХТ. У 5,8% пациентов течение основного заболевания осложнилось ВТЭО, из них у 54,5% ВТЭО возникло в первые 3 мес. от начала ХТ, а у 23,6% венозный тромбоз послужил первым симптомом онкологического заболевания [43].

Риск ВТЭО и геморрагических осложнений зависит от типа рака, выбора метода лечения и особенностей пациента и варьирует от 3–5% у пациентов с раком на ранней стадии и до 30% у пациентов с метастатическим поражением [44]. Во всех рекомендациях остается неизменным положение отказаться от рутинной первичной профилактики НМГ, антагонистами витамина К или ПОАК для амбулаторных больных раком. А для выбора пациентов с высоким риском были разработаны шкалы, с помощью которых можно рассчитать риск ВТЭО у конкретного больного.

Наиболее популярной для определения риска ВТЭО у больных активным раком, получающих ХТ, является шкала Khorana (табл. 4) [45]. В этой шкале используются показатели, характеризующие локализацию опухоли, периферическую кровь и массу тела пациента. Как правило, эти показатели учитывают перед началом химиотерапии. Согласно шкале Khorana, все пациенты могут быть разделены на группы низкого, среднего и высокого риска. Предполагается, что пациентам с высоким риском ВТЭО тромбопрофилактика принесет пользу, т. к. риск ВТЭО при наблюдении в течение 2,5 мес. у них равен 7%. Эта цифра сопоставима с риском ВТЭО у пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям, для которых доказана и эффективность, и безопасность медикаментозной тромбопрофилактики [46–48]. О несовершенстве шкалы Khorana указывали многие авторы, именно с этим связаны попытки модифицировать ее диагностическую ценность за счет введения в нее таких показателей, как Д-димер, Р-селектин (шкала Vienna CATS) [49], и наиболее тромбогенных препаратов платины и гемцитабина, а для больных с миеломной болезнью – талидомида и леналидомида (шкала PROTECT) [50]. В нашем совместном с онкологами исследовании [43], основанном на ретроспективном

анализе медицинской документации, шкала Khorana оказалась не вполне совершенной для предсказания риска ВТЭО. Только 22,5% больных с верифицированным ВТЭО имели высокий тромботический риск по шкале Khorana, а у большинства (89%) больных, умерших от ТЭЛА, расчетный риск ВТЭО был низким или средним.

Тем не менее шкала Khorana была валидизирована [48], и у нее есть основное преимущество, важное для клинической практики: возможность на основании клинических данных и рутинных лабораторных анализов оценить риски ВТЭО. Именно поэтому шкала является на данный момент стандартом для оценки риска ВТЭО у амбулаторных больных и используется в большинстве клинических исследований.

Суммируя результаты метаанализов, в которых сравнивались исходы пациентов, получавших ХТ и медикаментозную тромбопрофилактику и проходивших курс ХТ без профилактики [51–58], было показано, что медикаментозная тромбопрофилактика снижала частоту ВТЭО у пациентов с раком поджелудочной железы (ОШ = 0,26; 95% ДИ 0,14–0,48) и раком легкого (ОШ = 0,42; 95% ДИ 0,26–0,67). Результаты шести рандомизированных контролируемых исследований (4 626 пациентов) показали, что первичная тромбопрофилактика НМГ или ПОАК по сравнению с плацебо или стандартным уходом снижала риск ВТЭО на 55% (ОР = 0,45; 95% ДИ 0,28–0,67) у пациентов с риском ВТЭО по шкале Khorana ≥ 3 баллов и на 42% (ОР = 0,58; 95% ДИ 0,36–0,83) у пациентов с риском по шкале Khorana ≥ 2 баллов без повышенного риска больших кровотечений (табл. 4) [59].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании PROTECT [61] изучалась эффективность и безопасность надропарина кальция в профилактике тромбоэмболических осложнений

ТАБЛИЦА 4. Шкала Khorana для прогнозирования риска развития венозных тромбозных осложнений у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию [60]
TABLE 4. Khorana scale for predicting the risk of venous thromboembolic complications in cancer patients receiving anticancer drug therapy [60]

Фактор риска	Баллы
Локализация опухоли (первичный очаг):	
• очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок),	2
• высокий риск (легкое, лимфа, гинекология, мочевого пузыря, яичко)	1
Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Концентрация гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ или применение эритропоэтина	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$	1
Индекс массы тела (ИМТ) $\geq 35 \text{ кг/м}^2$	1
Оценка риска ≥ 3 баллов = пациент из группы высокого риска	

у амбулаторных пациентов с метастазированием или прогрессированием солидной опухоли, получающих химиотерапевтическое лечение. В исследование было включено 1 150 пациентов с различной локализацией онкопроцесса. В группу надропарина п/к 3 800 МЕ анти-Ха в сутки было включено 769 пациентов, в группу плацебо – 381 больной. Больше половины пациентов в обеих группах были с поражением легких и ЖКТ, т. е. с наиболее опасными локализациями в отношении геморрагических осложнений. Продолжительность профилактики составила 4 мес. В целом частота тромботических событий (включая артериальные тромбозы) была довольно низкой – 3,9% (15 из 381) в группе плацебо и 2% (15 из 769) – в группе надропарина. Проведен анализ подгрупп с выделением пациентов высокого риска (≥ 3 баллов по шкале Khorana), который показал, что таких пациентов в исследовании PROTECT было около 12% [62]. У пациентов высокого риска ВТЭО тромботических эпизодов было больше: 11,1% в группе плацебо и 4,5% в группе надропарина (NNT = 15 по сравнению с NNT= 50 для общей популяции исследования). При субанализе исследования, проведенном в зависимости от локализации

опухолевого процесса, следует отметить, что среди 14 пациентов с раком легкого ВТЭО развились у 3,5% пациентов из группы надропарина и у 8,8% пациентов из группы плацебо ($p = 0,07$). Результаты исследования PROTECT подтверждают обоснованность риск-адаптированного подхода с тщательным отбором пациентов с высоким риском ВТЭО и низким риском геморрагических осложнений, которые могут иметь очевидный выигрыш от назначения медикаментозной тромбопрофилактики.

Результаты совместного анализа трех исследований по использованию НМГ в профилактике ВТЭО у пациентов высокого риска ≥ 3 баллов по шкале Khorana (PROTECT, SAVE-ONKO и PHACS) с использованием надропарина, семулопарина и далтепарина подтверждают данную позицию. В группах медикаментозной тромбопрофилактики было выявлено снижение риска развития ВТЭО на 59% (OR = 0,41, 95% ДИ 0,22–0,78; $p = 0,006$) [63, 64].

Кровотечения остаются главным неблагоприятным эффектом, который нивелирует положительные стороны медикаментозной тромбопрофилактики. В исследовании PROTECT группы не различались по частоте больших кровотечений: 0,7% в группе

надропарина и ни у одного в группе плацебо ($p = 0,18$) [61]. В рандомизированном многоцентровом исследовании RHACS [63] медикаментозная тромбопрофилактика далтепарином у амбулаторных пациентов, получающих ХТ, ассоциировалась с несущественным 9%-ным абсолютным снижением риска ВТЭО, но значительным увеличением клинически значимых кровотечений. В группе далтепарина эпизоды кровотечений отмечались у 20% больных, а в группе контроля – у 4% ($OR = 7,02$; 95% ДИ 1,24–131,6, $p = 0,025$).

После появления доказательств эффективности ПОАК в лечении венозных тромбозов, в т. ч. и у онкологических больных, апиксабан и ривароксабан были изучены в профилактике ВТЭО у амбулаторных пациентов, получающих ХТ.

Апиксабан достоверно уменьшал частоту ВТЭО в сравнении с плацебо. Больших кровотечений было больше в группе апиксабана в популяции ИТТ. Разницы в частоте других кровотечений не было. Ривароксабан также достоверно уменьшал частоту ВТЭО по сравнению с плацебо в популяции (on treatment). Ни в одном исследовании не было выявлено влияния на показатели смертности больных. Результаты метаанализа, объединяющего результаты CASSINI [65] и AVERT [66], показали эффективность ПОАК в частоте развития ВТЭО ($OR = 0,56$; 95% ДИ 0,35–0,89) без различия в больших кровотечениях ($OR = 1,96$; 95% ДИ 0,8–4,82).

Следует отметить, что венозных тромбозов у онкобольных, вошедших в оба исследования, было немного и польза от применения ПОАК отмечалась только при высоком риске ВТЭО. Кроме того, в исследованиях с апиксабаном и ривароксабаном включались разные больные: с ривароксабаном в основном пациенты с раком поджелудочной железы и ЖКТ, а с апиксабаном – пациенты с гематологическим раком (лимфома,

множественная миелома), а также гинекологической онкопатологией. Оба исследования показали необходимость поиска дополнительных критериев высокого риска венозного тромбоза, возможно лабораторных.

В трех дополнительных метаанализах с участием 1 465 пациентов представлены аналогичные результаты. Применение ПОАК снижало частоту симптомного ВТЭО в период ХТ ($OR = 0,23$; ДИ 0,11–0,47, $p < 0,0001$). ПОАК не вызывали значительного увеличения риска больших кровотечений ($OR = 1,66$; ДИ 0,72–3,83, $p = 0,24$) [51–53, 67, 68].

Определенными ограничениями в использовании ПОАК является возможность сложных лекарственных взаимодействий, связанных с тем, что ривароксабан на 50%, а апиксабан на 25% метаболизируется с помощью изофермента цитохрома P450 – CYP3A4. Кроме того, следует напомнить, что все ПОАК всасываются с помощью белка-транспортера, т. н. Р-гликопротеина (P-gp). Одновременное назначение препаратов, являющихся индукторами CYP3A4 и P-gp, может привести к снижению концентрации ПОАК и, соответственно, ослаблению их эффекта. Наоборот, одновременное назначение с ПОАК мощных ингибиторов CYP3A4 и P-gp может повысить концентрацию ПОАК и быть потенциально опасным в отношении риска кровотечения [69]. Данное положение следует учитывать при назначении ПОАК онкобольным, получающим ХТ, т. к. многие противоопухолевые препараты метаболизируются с помощью того же цитохрома.

Резюмируя результаты исследований, экспертами International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) в 2022 г. были сформированы основные положения по профилактике ВТЭО у амбулаторных пациентов, получающих ХТ [13].

Первичная фармакологическая профилактика ВТЭО низкомолекулярными гепаринами (класс 1А) или ривароксабаном или

апиксабаном (класс 1В) рекомендована пациентам с солидным или метастатическим раком поджелудочной железы, которым проводится курс ХТ при условии низкого риска кровотечений.

Пациентам с поражением легких, которым проводится ХТ, первичная медикаментозная тромбопрофилактика с использованием НМГ не рекомендуется, даже у пациентов с низким риском кровотечения, т. к. польза от профилактики НМГ нивелируется риском кровотечения [70, 71].

Впервые амбулаторным пациентам, получающим ХТ, имеющим средний или высокий риск ВТЭО, но без высокого риска кровотечения, рекомендована профилактика с помощью ривароксабана или апиксабана. Однако класс рекомендаций более низкий, чем у НМГ (класс 1В).

Пациентам с миеломой, получающим иммуномодулирующие препараты в сочетании со стероидными гормонами или другими системными противоопухолевыми препаратами, рекомендуется первичная медикаментозная тромбопрофилактика (класс 1А). Одинаково эффективны в этих условиях пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К в низких или терапевтических дозах и апиксабан в профилактических дозах), НМГ в профилактических дозах являются более предпочтительными, возможно использование низких доз аспирина (100 мг в день) (2В класс).

Препараты и их дозы, рекомендуемые Российским обществом онкологов для первичной профилактики венозных тромбозов у больных ЗНО, получающих химиотерапию, перечислены в *табл. 5*.

ТАБЛИЦА 5. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой лекарственной терапии с целью первичной профилактики венозных тромбозомболических осложнений [3]
TABLE 5. List of anticoagulants recommended in anticancer drug therapy for primary prevention of venous thromboembolic complications [3]

Препараты	Дозы антикоагулянтов	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины:	Дозы антикоагулянтов, п/к ***	За 2 ч до начала терапии в течение всего курса противоопухолевой терапии и 1–2 дня после окончания каждого курса лечения
• далтепарин натрия	• 5 000 МЕ анти-Ха-активности 1 раз в сутки	
• надропарин кальция	• 2 850–5 700 МЕ анти-Ха-активности 1 раз в сутки	
• эноксапарин натрия	• 4000 МЕ, 5 000 МЕ анти-Ха-активности 1 раз в сутки	
Прямые оральные антикоагулянты: • апиксабан • ривароксабан	Дозы антикоагулянтов, таблетки *. ** • по 2,5 мг 2 раза в сутки • по 20 мг или 10 мг 1 раз в сутки	Непрерывно на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии и в течение двух недель после ее завершения

* У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, больные с нефростомами, центральным венозным катетером, эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта, заболеваниями печени, тромбоцитопенией, СКФ 15–29 мл/мин) предпочтительнее НМГ.

** ПОАК следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность СУРЗА4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, такролимус, доксорубин, винбластин) или повышающими активность СУРЗА4 и Р-гликопротеина (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК.

*** Доза антикоагулянта может модифицироваться в зависимости от наличия дополнительных факторов риска кровотечения: При массе тела < 50 кг, снижении СКФ < 59–30 мл/мин и других рисках кровотечения следует применять надропарин кальция в дозе 2 850 МЕ анти-Ха-активности, далтепарин натрия – в дозе 2 500 МЕ анти-Ха-активности, эноксапарин натрия – в дозе 2 000 или 3 000 МЕ анти-Ха-активности, апиксабан – в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, ривароксабан – в дозе 10 мг/сут.

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОСОБЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ [13]

Пациентам с опухолевым поражением головного мозга, которым проводилось хирургическое лечение опухоли, рекомендована медикаментозная тромбопрофилактика НМГ или НФГ. Пациентам с опухолевым поражением головного мозга, которые лечатся консервативно, проведение медикаментозной тромбопрофилактики не показано.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) рекомендовано использование механических методов профилактики (прерывистая пневматическая компрессия). Вопрос о возможности применения медикаментозной тромбопрофилактики рассматривается в каждом конкретном случае. Препарат выбора НФГ, вопрос о применении которого решается на основании баланса между риском и пользой.

Почечная недостаточность включена во все шкалы риска геморрагических осложнений. Тяжелая почечная недостаточность встречается не так часто, а умеренная и умеренно-тяжелая со СКФ < 59–30 мл/мин – почти у 40% госпитализированных пациентов. Использование антикоагулянтов с преимущественным почечным клиренсом, таких как НМГ или фондапаринукс, может привести к чрезмерному антикоагулянтному действию за счет накопления препарата и тем самым повысить риск геморрагических осложнений. При наличии почечной недостаточности международные руководства предлагают рассмотреть возможность использования более низкой дозы антикоагулянтов или контроля анти-Ха-фактора. Для эноксапарина рекомендуется снижение профилактической дозы до 0,3 мг п/к каждые 24 ч, для НФГ – 5 000 Ед п/к каждые 12 ч. Для фондапаринукса одобрена низкая доза 1,5 мг 1 раз

в сутки для профилактики ВТЭО у пациентов с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина от 20 до 50 мл/мин. При легком нарушении функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) снижения дозы фондапаринукса не требуется. Данная рекомендация основана на результатах двух исследований по профилактике ВТЭО у пациентов с почечной недостаточностью после ортопедических операций [72, 73] и исследования FONDAIR [74]. В последнее было включено 206 госпитализированных по острым медицинским показаниям пациентов, из которых 40% имели почечную недостаточность средней и тяжелой степени со СКФ 20–50 мл/мин. Надо также отметить, что популяция в этом исследовании состояла во основном из «хрупких» пациентов: средний возраст 82 года, со СКФ около 33 мл/мин и с индексом коморбидности Чарльсона > 5 [75]. Онкологическое заболевание в шкале оценки индекса Чарльсона по числу баллов занимает одну из лидирующих позиций, подобных пациентов в исследовании было 22%. Ввиду трудностей работы с подобными пациентами, в вышеперечисленных исследованиях эффективность и безопасность фондапаринукса в дозе 1,5 мг 1 раз в день оценивалась с помощью фармакокинетической модели. При описании фармакокинетической модели было показано, что тромбопрофилактика с применением фондапаринукса 1,5 мг 1 раз в сутки у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ 59–30 мл/мин) не уступает по эффективности препарату в дозе 2,5 мг 1 раз в день у пациентов с нормальной функцией почек. Это позволяет предполагать, что снижение дозы фондапаринукса может повысить безопасность препарата в отношении геморрагического риска, не оказывая существенного влияния на его эффективность. Использование этого режима дозирования без какого-либо лабораторного мониторинга

может упростить профилактику тромбоза у пациентов с умеренной почечной недостаточностью [76]. Субанализ в группе онкологических больных с почечной недостаточностью не проводился, но с учетом описанной в исследовании популяции пациентов можно предположить, что низкая доза фондапаринукса может быть эффективной и безопасной для профилактики ВТЭО у пациентов с активным онкопроцессом и нарушением функции почек.

Тромбоцитопения является хорошо известным фактором риска кровотечений. Результаты регистра IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism – международный регистр венозной тромбоземболии у нехирургических пациентов), в который было включено более 15 000 госпитализированных пациентов по острым медицинским показаниям, выявил, что низкий уровень тромбоцитов ($<50 \times 10^9/\text{л}$) при поступлении был одним из самых сильных предикторов внутрибольничного кровотечения за 14 дней (ОР = 3,37; 95% ДИ 1,84–6,18) [77]. Тромбоцитопения у онкологических больных встречается довольно часто и может быть вызвана целым рядом причин, связанных как с самим заболеванием, так и с получаемой терапией. Химиотерапия индуцирует апоптоз мегакариоцитов, а также их предшественников [78], кроме того, у пациентов с лейкозом или метастатическим поражением костного мозга вытесняется нормальный росток кроветворения. Ретроспективный анализ различных режимов ХТ у пациентов с солидными опухолями показал, что тромбоцитопения наблюдалась в 21,8% случаев [79]. Тромбоцитопения также может иметь иммунный механизм развития. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся повышенным разрушением

и нарушением продукции тромбоцитов. Основная опасность, связанная с тромбоцитопенией, заключается в повышенном риске развития массивных кровотечений и кровоизлияний в жизненно важные органы. Тромбоцитопения требует редукции доз ХТ, а в некоторых случаях приводит к ее отмене, что влияет на выживаемость и ограничивает использование антикоагулянтов.

У онкологических пациентов с тромбоцитопенией проведение медикаментозной тромбопрофилактики возможно при уровне тромбоцитов $> 80 \times 10^9/\text{л}$, при уровне тромбоцитов менее $80 \times 10^9/\text{л}$ вопрос о назначении медикаментозной профилактики решается в индивидуальном порядке на основе баланса «риск – польза». В исследованиях CASSINI [65] и AVERT [66] минимально допустимое количество тромбоцитов, при котором была разрешена тромбопрофилактика ривароксабаном и апикасаном, было $50 \times 10^9/\text{л}$.

В свою очередь, у пациентов с повышенным риском кровотечений по причине наследственных или приобретенных нарушений свертываемости крови при числе тромбоцитов менее $50 000/\text{мм}^3$ фондапаринукс натрия следует применять с осторожностью¹.

Еще одна актуальная клиническая ситуация – развитие у пациента с онкологическим заболеванием инфекции COVID-19. Пациенты с онкологическими заболеваниями и с COVID-19, независимо от того, госпитализированы они, выписаны из стационара либо лечатся амбулаторно, должны быть стратифицированы по риску ВТЭО. На основании действующих рекомендаций госпитализированным пациентам должна проводиться медикаментозная профилактика

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ариктра. П N015462/01. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=60d7239b-e60c-4a05-b9ce-804b366f4459.

ВТЭО теми же антикоагулянтами, в тех же дозах и по тем же критериям, что и пациентам с онкологическим заболеванием без COVID-19. Продленная профилактика ВТЭО после выписки не рекомендуется всем пациентам с онкологическими заболеваниями, пережившим COVID-19, необходима индивидуальная оценка риска и пользы от подобной терапии. Рутинная первичная тромбпрофилактика ВТЭО у амбулаторных онкологических больных с COVID-19 не рекомендуется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВТЭО становятся все более частым осложнением у онкологических больных и вносят значительный вклад в их заболеваемость и смертность, особенно в сочетании

с дополнительными факторами риска, наиболее значимые из которых хирургическое вмешательство и химиотерапевтическое лечение, поэтому аспекты безопасной профилактики остаются неотъемлемой частью ведения пациентов с активным раком. Комплексный персонифицированный подход к профилактике ВТЭО у пациентов с раком должен предусматривать прежде всего тщательный отбор пациентов высокого риска, которые в первую очередь выиграют от медикаментозной тромбпрофилактики и смогут безопасно продолжить эффективное противоопухолевое лечение.

Поступила / Received 28.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.12.2022

Принята в печать / Accepted 16.12.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6): 809–815. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.809>.
2. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population Based Study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6): 585–593. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.6.585>.
3. Соменова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозмобилических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2020;(3s2–2):131–140. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47>.
Simonova O.V., Antukh E.A., Dolgushin B.I., Elizarova A.L., Sakaeva D.D., Selchuk V.Yu. et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. *Malignant Tumors.* 2020;(3s2–2):131–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47>.
4. Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4839–4847. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.3271>.
5. Green K.B., Silverstein R.L. Hypercoagulability in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996;10(2):499–530. [https://doi.org/10.1016/s0889-8588\(05\)70349-x](https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70349-x).
6. Rickles F.R., Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res.* 2001;102(6):V215–224. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(01\)00285-7](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(01)00285-7).
7. Bromberg M.E., Cappello M. Cancer and blood coagulation: molecular aspects. *Cancer J Sci Am.* 1999;5(3):132–138. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10367166>.
8. Merkow R.P., Bilimoria K.Y., McCarter M.D., Cohen M.E., Barnett C.C., Raval M.V. et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg.* 2011;254(1): 131–137. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31821b98da>.
9. Kakkar A.K., Williamson R.C.N. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(2):239–243. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994925>.
10. Hutten B.A., Prins M.H., Gent M., Ginsberg J., Tijssen J.G., Büller H.R. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy

- and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3078–3083. <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.17.3078>.
11. Prandoni P, Lensing A.W., Piccioli A., Bernardi E., Simioni P., Girolami B. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484–3488. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>.
 12. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., Scarpa R.M., Tonelli F., Bonizzoni E. et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOSproject. *Ann Surg.* 2006;243(1):89–95. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000193959.44677.48>.
 13. Farge D., Frere C., Connors J.M., Khorana A.A., Kakkar A., Ay C. et al. 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–e347. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00160-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00160-7).
 14. Simonneau G., Laporte S., Mismetti P., Derlon A., Samii K., Samama C.M., Bergman J.F. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost.* 2006;4(8):1693–1700. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02083.x>.
 15. Insin P., Vitoopinyoparb K., Thadanipon K., Charakorn C., Attia J., McKay G.J., Thakkestian A. Prevention of venous thromboembolism in gynecological cancer patients undergoing major abdominopelvic surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2021;161:304–313. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.01.027>.
 16. Agnelli G., Bergqvist D., Cohen A.T., Gallus A.S., Gent M. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg.* 2005;92(10):1212–1220. <https://doi.org/10.1002/bjs.5154>.
 17. Changolkar A., Menditto L., Shah M., Puto K., Farrelly E. Comparison of injectable anticoagulants for thromboprophylaxis after cancer-related surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(7):562–569. <https://doi.org/10.2146/ajhp120711>.
 18. Knoll W., Fergusson N., Ivankovic V., Wang T.F., Caiano L., Auer R., Carrier M. Extended thromboprophylaxis following major abdominal/pelvic cancer-related surgery: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Thromb Res.* 2021;204:114–122. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.06.010>.
 19. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., Bohlke K., Lee A.Y.Y., Arcelus J.I. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496–520. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01461>.
 20. Steffel J., Collins R., Antz M., Cornu P., Desteghe L., Haeusler K.G. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612–1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>.
 21. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
 22. Anderson F.A.Jr., Zayaruzny M., Heit J.A., Fidan D., Cohen A.T. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol.* 2007;82(9):777–782. <https://doi.org/10.1002/ajh.20983>.
 23. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756–764. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17938798>.
 24. Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N., Buller H., Gallus A., Hunt B.J. et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363–2371. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.304488>.
 25. Lindblad B., Sternby N.H., Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ.* 1991;302(6778):709–711. <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6778.709>.
 26. Sandler D.A., Martin J.F. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med.* 1989;82(4):203–205. <https://doi.org/10.1177/014107688908200407>.
 27. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A., Bernardi E., Simioni P., Girolami B. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484–3488. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>.
 28. Hutten B.A., Prins M.H., Gent M., Ginsberg J., Tijssen J.G., Büller H.R. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy

- and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3078–3083. <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.17.3078>.
29. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber S.Z. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e419S–e494S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2301>.
 30. Sahni V., Choudhury D., Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(8):450–462. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.97>.
 31. Kucher N., Koo S., Quiroz R., Cooper J.M., Paterno M.D., Soukonnikov B., Goldhaber S.Z. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2005;352(10):969–977. <https://doi.org/10.1056/nejmoa041533>.
 32. Francis C.W. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4874–4880. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.3644>.
 33. Patell R., Rybicki L., McCrae K.R., Khorana A.A. Predicting risk of venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: Utility of a risk assessment tool. *Am J Hematol*. 2017;92(6):501–507. <https://doi.org/10.1002/ajh.24700>.
 34. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y., Desjardins L., Eldor A., Janbon C. A Comparison of Enoxaparin with placebo for the prevention of thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 1999;341(11):973–800. <https://doi.org/10.1056/nejm199909093411103>.
 35. Alikhan R., Cohen A.T., Combe S., Samama M.M., Desjardins L., Eldor A. et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):963–968. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.9.963>.
 36. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G., Olsson C.G., Vaitkus P.T., Goldhaber S.Z. Randomized placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7):874–879. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000138928.83266.24>.
 37. Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S., Lassen M.R., Prins M.H., Tomkowski W. et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo-controlled trial. *BMJ*. 2006;332:325–329. <https://doi.org/10.1136/bmj.38733.466748.7c>.
 38. Donati M.B. Cancer and thrombosis. *Haemostasis*. 1994;24(2):128–131. <https://doi.org/10.1159/000217092> PMID: 7959360.
 39. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. From Trousseau to targeted therapy: new insights and innovations in thrombosis and cancer. *J Thromb Haemost*. 2003;1(7):1456–1463. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00275.x>.
 40. Maraveyas A., Waters J., Roy R., Ryfe D., Propper D., Lofts F. et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(9):1283–1292. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.017>.
 41. Palumbo A., Cavo M., Bringhen S., Zamagni E., Romano A., Patriarca F. et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(8):986–993. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.6844>.
 42. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–722. <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>.
 43. Федоткина Ю.А., Фролкова О.О., Каннер Д.Ю., Калыгин А.А., Панченко Е.П. Характеристика пациентов с активным онкологическим процессом и венозными тромбоземболическими осложнениями, получающих курс химиотерапии (по данным реальной клинической практики ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ»). *Атеротромбоз*. 2021;11(2):44–54. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-44-54>.
 44. Федоткина Ю.А., Фролкова О.О., Каннер Д.Ю., Калыгин А.А., Панченко Е.П. Characteristics of patients with active cancer and venous thromboembolic complications receiving a chemotherapy treatment cycle (according to the “real-life” clinical practice of Publicly Funded Health Facility: Moscow City Oncology Hospital No. 62 of Moscow Healthcare Department). *Atherothrombosis*. 2021;11(2):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-44-54>.
 44. Rutjes A.W., Porreca E., Candeloro M., Valeriani E., Di Nisio M. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD008500. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008500.pub5>.
 45. Ay C., Dunkler D., Marosi C., Chiriac A.L., Vormittag R., Simanek R. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24):5377–5382. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270116>.
 46. Francis C. Prophylaxis for Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *N Engl J Med*. 2007;356(14):1438–1444. <https://doi.org/10.1056/nejmcp067264>.

47. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., Lyman G.H., Francis C.W. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902–4907. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>.
48. Lustig D.B., Rodriguez R., Wells P.S. Implementation and validation of a risk stratification method at The Ottawa Hospital to guide thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients at intermediate-high risk for venous thrombosis. *Thromb Res*. 2015;136(6):1099–1102. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.08.002>.
49. Khorana A.A., McCrae K.R. Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update. *Thromb Res*. 2014;133(Suppl. 2):S35–S38. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(14\)50006-0](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(14)50006-0).
50. Verso M., Agnelli G., Barni S., Gasparini G., LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the ProTECT score. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):291–292. <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0784-y>.
51. Li A., Kuderer N.M., Garcia D.A., Khorana A.A., Wells P.S., Carrier M., Lyman G.H. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(12):2141–2151. <https://doi.org/10.1111/jth.14613>.
52. Barbarawi M., Zayed Y., Kheiri B., Gakhal I., Barbarawi O., Bala A. et al. The role of anticoagulation in venous thromboembolism primary prophylaxis in patients with malignancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res*. 2019;181:36–45. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.007>.
53. Becattini C., Verso M., Muñoz A., Agnelli G. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *Haematologica*. 2020;105(3):838–848. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.221424>.
54. Thein K.Z., Quick D.P., Htut T.W., Tijani L., Oo T.H. Impact of primary ambulatory thromboprophylaxis (PATP) with low-molecular weight heparins (LMWHs) on survival in patients with lung cancer receiving chemotherapy. *Lung*. 2020;198(3):575–579. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00347-0>.
55. Frere C., Crichi B., Bournet B., Canivet C., Abdallah N.A., Buscail L., Farge D. Primary thromboprophylaxis in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2028. <https://doi.org/10.3390/cancers12082028>.
56. Xin Z., Liu F., Du Y., Mao F., Wang X., Xu P. et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020;9(5):2970–2981. <https://doi.org/10.21037/apm-20-47>.
57. Schünemann H.J., Ventresca M., Crowther M., Briel M., Zhou Q., Noble S. et al. Evaluating prophylactic heparin in ambulatory patients with solid tumours: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2020;7(10):e746–e755. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30293-3](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30293-3).
58. Rank C.U., Lynggaard L.S., Als-Nielsen B., Stock W., Toft N., Nielsen O.J. et al. Prophylaxis of thromboembolism during therapy with asparaginase in adults with acutelymphoblasticleukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD013399. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013399.pub2>.
59. Bosch F.T.M., Mulder F.I., Kamphuisen P.W., Middeldorp S., Bossuyt P.M., Büller H.R., van Es N. Primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients with a high Khorana score: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4(20):5215–5225. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003115>.
60. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., Lyman G.H., Francis C.W. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902–4907. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>.
61. Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C., Verso M., Mandalà M., Cavanna L. et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic orlocally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol*. 2009;10(10):943–949. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70232-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70232-3).
62. M. Verso, G. Agnelli, S. Barni, G. Gasparini, R. Labianca, A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the ProTECT score. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):291–292. <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0784-y>.
63. Khorana A.A., Francis C.W., Kuderer N.M., Carrier M., Ortel T.L., Wun T. et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Thromb Res Mar*. 2017;151:89–95. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.01.009>.
64. Федоткина Ю.А. Профилактика венозных тромбозных осложнений у онкологических больных. *Атеротромбоз*. 2019;(1):8–24. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-8-24>. Fedotkina J.A. Prevention of venous thromboembolic events in patients with cancer. *Atherothrombosis*. 2019;(1):8–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-8-24>.

65. Khorana A.A., Soff G.A., Kakkar A.K., Vadhan-Raj S., Riess H., Wun T. et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):720–728. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814630>.
66. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R., Tagalakis V., Shivakumar S., Schattner A. et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):711–719. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814468>.
67. Schulman S., Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692–694. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>.
68. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P., et al. The PRISMA state-ment for reporting systematic reviews and meta-ana-lyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):W65–W94. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136>.
69. Bellesoeur A., Thomas-Schoemann A., Allard M., Smadja D., Vidal M., Alexandre J. et al. Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: Clinical consequences. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;129:102–112. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.06.015>.
70. Farge D., Frere C., Connors J.M., Ay C., Khorana A.A., Munoz A. et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):e566–e581. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30336-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30336-5).
71. Thein K.Z., Quick D.P., Htut T.W., Tijani L., Oo T.H. Impact of primary ambulatory thromboprophylaxis (PATP) with low-molecular weight heparins (LMWHs) on survival in patients withlung cancer receiving chemotherapy. *Lung.* 2020;198(3):575–579. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00347-0>.
72. Fuji T., Fujita S., Ochi T. Fondaparinux prevents venous thromboembolism after joint replacement surgery in Japanese patients. *Int Orthop.* 2007;32(4):443–451. <https://doi.org/10.1007/s00264-007-0360-7>.
73. Turpie A.G., Gallus A.S., Hoek J.A. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med.* 2001;344(9):619–625. <https://doi.org/10.1056/nejm200103013440901>.
74. Ageno W., Riva N., Noris P., Di Nisio M., La Regina M., Arioli D. et al. Safety and efficacy of low-dose fondaparinux (1.5 mg) for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients with renal impairment: the FONDAIR study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2291–2297. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04908.x>.
75. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
76. Turpie A.G., Lensing A.W., Fuji T., Boyle D.A. Boyle Pharmacokinetic and clinical data supporting the use of fondaparinux 1.5 mg once daily in the prevention of venous thromboembolism in renally impaired patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009;20(2):114–121. <https://doi.org/10.1097/mbc.0b013e328323da86>.
77. Decousous H., Tapson V.F., Bergmann J.F., Chong B.H., Froehlich J.B., Kakkar A.K. et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest.* 2011;139(1):69–79. <https://doi.org/10.1378/chest.09-3081>.
78. Zeuner A., Signore M., Martinetti D., Bartucci M., Peschle C., De Maria R. Chemotherapy-induced thrombocytopenia derives from the selective death of megakaryocyte progenitors and can be rescued by stem cell factor. *Cancer Res.* 2007;67(10):4767–4773. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-4303>.
79. ten Berg J.M. Error in a study of the comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary artery stent implantation. *JAMA.* 2011;305(21):2172–2173. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.709>.

Информация об авторах:

Федоткина Юлия Александровна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; juliafedotkina@mail.ru
Панченко Elizaveta Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:

Yulia A. Fedotkina, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; juliafedotkina@mail.ru
Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru



Оригинальная статья / Original article

Маркеры повреждения эндотелия, активации гемостаза и неоангиогенеза у больных активным раком и мультифокальным атеросклерозом: общие черты и особенности

Ю.А. Федоткина¹, juliafedotkina@mail.ru, А.Л. Комаров¹, А.Б. Добровольский¹, Е.Н. Кривошеева¹, О.О. Фролкова², Е.В. Титаева¹, Т.В. Балахонova¹, Е.П. Панченко¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

²Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26

Резюме

Введение. Тромботические осложнения (ТО) в различных сосудистых бассейнах определяют судьбу больных высокого риска. В кардиологической практике наиболее уязвима группа – больные с распространенным атеросклеротическим поражением (МФА). Злокачественное новообразование (ЗНО) является одним из наиболее значимых факторов риска ТО, особенно в условиях медикаментозного противоопухолевого лечения. Наличие существенных различий в механизмах тромбообразования при ЗНО и атеросклерозе определяет целесообразность проведения сравнительного исследования маркеров активации свертывания крови и повреждения эндотелия для выявления общих признаков и особенностей, характерных для каждой патологии.

Цель. Изучить маркеры активации свертывания крови и факторы роста при активном раке и распространенном атеросклеротическом поражении, найти их общие черты и особенности, характерные для каждой патологии.

Материалы и методы. В исследование было включено 22 пациента с ЗНО (группа 1) и 58 больных с МФА (группа 2). Определялись биомаркеры: фактор фон Виллебранда (ФВ), Д-димер, фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) и фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A).

Результаты. У пациентов с ЗНО повышается вероятность прогрессирования заболевания в течение 6 мес. при уровне Д-димера > 1121нг/мл (ОШ = 10,5; 95% ДИ 1,4–81,0, p = 0,014), или ФВ > 189% (ОШ 10,5; 95% ДИ 1,36–81,0, p = 0,014); вероятность смерти за два года наблюдения при уровне Д-димера > 1121нг/мл (ОШ = 7,0; 95% ДИ 0,97–50,57, p = 0,04), или ФВ > 203% (ОШ = 10,5; 95% ДИ 1,36–81,06, p = 0,014). У больных МФА вероятность развития прогноз-определяющих событий за год наблюдения определяется повышением уровней ФВ > 157% (ОШ = 9,2, 95% ДИ 1,02–82,8, p = 0,048) и GDF-15 > 1548 пг/мл (ОШ = 5,7; 95% ДИ 1,09–29,5, p = 0,04).

Выводы. У больных ЗНО повреждение эндотелия и активация свертывания крови выражены в большей степени, чем у пациентов с МФА. Связь с исходами у больных ЗНО была обнаружена с уровнями Д-димера и ФВ, а у больных с МФА – ФВ и GDF-15.

Ключевые слова: активный рак, мультифокальный атеросклероз, Д-димер, GDF-15, VEGF-A, прогноз-определяющие исходы

Благодарности. Исследование проведено при поддержке ООО «Пфайзер Инновации».

Для цитирования: Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.В., Фролкова О.О., Титаева Е.В., Балахонova Т.В., Панченко Е.П. Маркеры повреждения эндотелия, активации гемостаза и неоангиогенеза у больных активным раком и мультифокальным атеросклерозом: общие черты и особенности. *Атеротромбоз*. 2022;12(2):64–78. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-64-78>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Markers of coagulation and inflammation and adverse events in patients with active cancer and atherosclerosis: common features and differences

Yulia A. Fedotkina¹, juliafedotkina@mail.ru, Andrey L. Komarov¹, Anatoly B. Dobrovolsky¹, Elena N. Krivosheeva¹, Olga O. Frolkova², Elena V. Titaeva¹, Tatyana V. Balakhonova¹, Elizaveta P. Panchenko¹

¹National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

²Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Moscow Region, 143423, Russia

Abstract

Introduction. Thrombotic complications (TC) in different vascular systems dictate the fate of high-risk patients. In cardiological practice, patients with advanced atherosclerotic vascular disease (MFA) represent the most vulnerable group. Malignant neoplasm (MN) is one of the most significant risk factors for developing TCs, especially in the context of antineoplastic therapy. The presence of significant

differences in the mechanisms of thrombogenesis in malignant neoplasms and atherosclerosis determines the appropriateness of a comparative study of markers of coagulation activation and endothelial damage in order to identify common features and differences specific to each pathology.

Aim. To examine markers of coagulation activation and growth factors in active cancer and advanced atherosclerotic vascular disease, to identify their common features and differences specific to each pathology.

Materials and methods. A total of 22 patients with MN (Group 1) and 58 patients with MFA (Group 2) were enrolled in the study. The assessed biomarkers included: von Willebrand factor (VWF), D-dimer, growth differentiation factor-15 (GDF-15) and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A).

Results. Patients with MN had an increased likelihood of disease progression within 6 months at D-dimer level > 1121 ng/mL (OR = 10.5; 95% CI 1.4–81.0, $p = 0.014$) or VWF $> 189\%$ (OR 10.5, 95% CI 1.36–81.0, $p = 0.014$); the likelihood of death within two years of follow-up at D-dimer level > 1121 ng/mL (OR = 7.0; 95% CI 0.97–50.57, $p = 0.04$), or VWF $> 203\%$ (OR = 10, 5, 95% CI 1.36–81.06, $p = 0.014$). In patients with MFA, the likelihood of prognosis determining events within one-year of follow-up was determined by increased levels of VWF $> 157\%$ (OR = 9.2, 95% CI 1.02–82.8, $p = 0.048$) and GDF-15 > 1548 pg/ml (OR = 5.7; 95% CI 1.09–29.5, $p = 0.04$).

Conclusions. Endothelial damage and coagulation activation are more pronounced in patients with MN than in patients with MFA. In patients with malignant neoplasms, the outcomes were associated with D-dimer and VWF levels, and in patients with MFA – with VWF and GDF-15 levels.

Keywords: active cancer, multifocal atherosclerosis, D-dimer, GDF-15, VEGF-A, prognosis determining outcomes

Acknowledgments. The study was conducted with support from Pfizer Innovations LLC.

For citation: Fedotkina Yu.A., Komarov A.L., Dobrovolsky A.B., Krivosheeva E.N., Frolkova O.O., Titaeva E.V., Balakhonova T.V., Panchenko E.P. Markers of coagulation and inflammation and adverse events in patients with active cancer and atherosclerosis: common features and differences. *Atherothrombosis*. 2022;12(2):64–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-64-78>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тромботические осложнения (ТО) в различных сосудистых бассейнах определяют судьбу различных категорий больных высокого риска. В кардиологической практике одна из наиболее уязвимых групп представлена больными с распространенным атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов (т. н. мультифокальный атеросклероз – МФА). Рутинное ультразвуковое обследование церебральных артерий и артерий нижних конечностей позволяет выявить мультифокальный атеросклероз почти у 40% больных ИБС. Клиническая значимость такого распространенного поражения определяется высокой частотой ТО – инфаркта миокарда и инсульта, являющихся во многих случаях непосредственной причиной смерти. Так, за три года наблюдения в регистре REACH каждый пятый больной с МФА перенес то или иное обострение атеротромбоза [1]. Есть свидетельства тому, что наличие МФА может ассоциироваться не только с артериальными (см. выше), но и с венозными тромбозами. Столь высокая частота ТО у больных

с МФА объясняется выраженной активацией внутрисосудистого тромбообразования, которое нарастает пропорционально распространенности атеротромбоза (один, два или несколько сосудистых бассейнов). Один из таких маркеров – Д-димер – традиционно рассматривается в качестве коагуляционно-предиктора ТО.

Важно, что клинические факторы риска тромбозов и кровотечений тесно взаимосвязаны. Соответственно, больные, имеющие высокий риск ишемических событий, одновременно характеризуются и высоким риском кровотечений. Интересно, что и лабораторные маркеры, связанные, на первый взгляд, с «бременем» атеротромботического процесса, обладают весьма неплохой прогностической ценностью в отношении геморрагических осложнений [2–4].

Наличие онкологического заболевания является одним из наиболее мощных факторов риска венозных тромбозов, особенно в условиях медикаментозного и хирургического противоопухолевого лечения. Ежегодная частота венозных

тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов, которым проводится курс химиотерапии, составляет около 10,9% [5].

Помимо традиционных факторов риска ВТЭО, к которым относят возраст, расу, наличие сопутствующих заболеваний, врожденные тромбофилии, при активном раке есть специфические факторы риска, связанные с локализацией и гистологией опухоли, стадией онкозаболевания, использованием препаратов для коррекции последствий химиотерапии (факторы роста эритроцитов, лейкоцитов), длительным использованием центральных венозных катетеров, массивной операцией, сопровождающейся выделением большого количества тканевого фактора (ТФ). В генезе развития ТО при раке рассматривают прокоагуляционный эффект самой опухоли, угнетение эндогенного фибринолиза и повышение агрегации тромбоцитов, а также прямой токсический эффект некоторых химиопрепаратов на эндотелий. Ключевую роль в патофизиологии тромбообразования при активном раке играет ТФ, воспалительные цитокины и тромбоциты. Опухолевые клетки могут активировать свертывание крови посредством множества механизмов, включая прокоагулянтную, проагрегационную активность, высвобождение провоспалительных и проангиогенных цитокинов [6, 7].

По данным регистра GARFIELD-VTE, у онкологических больных, имеющих ВТЭО, частота кровотечений составляет около 2% в год. Кровотечения чаще возникают у больных с раком верхних отделов ЖКТ, легких и могут быть индуцированы ростом опухоли в просвет органа, а также специфической терапией рака, сопровождающейся уменьшением количества тромбоцитов и эритроцитов. Кровотечения также могут быть следствием назначения антикоагулянтной терапии [8].

Нет сомнений, что онкологическое заболевание сопровождается повреждением

сосудистой стенки и активацией системы гемостаза. Для оценки данных процессов может дополнительно использоваться лабораторная панель, включающая практически те же маркеры, что и при атеротромбозе. При этом внимание привлекают как «традиционные» маркеры тромбообразования (Д-димер), так и показатели, характеризующие процессы воспаления и неоангиогенеза (GDF-15 и VEGF-A) [9–16].

Итак, активный рак и МФА чрезвычайно тромбогенны, поражение эндотелия присутствует при обоих заболеваниях и является одним из ведущих механизмов, приводящих к тромбообразованию. Принимая во внимание, что механизмы поражения эндотелия при обозначенных патологиях различаются, **целью** нашего пилотного проекта было изучить маркеры активации свертывания крови и факторы роста при активном раке и распространенном атеросклеротическом поражении, найти их общие черты и особенности, характерные для каждой патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач было сформировано две группы больных. Группу 1 составили 22 больных с активным злокачественным новообразованием (ЗНО), имеющих высокий риск венозных тромбозов по шкале Khorana. Включались пациенты с наиболее тромбогенными раками (опухоль поджелудочной железы, легких, колоректальный рак, рак яичников, яичек и опухолевые заболевания лимфоидной ткани); со стадиями роста и инвазии опухоли по системе TNM 1–4. Все пациенты группы 1 должны были получать химиотерапевтическое лечение и иметь высокий риск развития ВТЭО (≥ 3 баллов по шкале Khorana), прогноз жизни не менее 6 мес., количество тромбоцитов ≥ 80 тыс. в 1 мкл и клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин.

В исследование не включались больные с острым симптомным или бессимптомным ВТЭО, метастатическим поражением головного мозга, а также больные с наличием показаний к терапии антикоагулянтами (фибрилляция предсердий, ВТЭО, искусственные клапаны сердца), с острым коронарным синдромом, активным кровотечением, беременностью.

В связи с тем что у пациентов был высокий риск тромбоза, всем больным в течение ближайших 6 мес. химиотерапевтического лечения назначалась медикаментозная тромбопрофилактика апиксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки.

Дважды – исходно и через 6 мес. проводилось УЗДС вен нижних конечностей и ЭхоКГ-исследование; исходно бралась кровь на лабораторные маркеры.

Через 6 мес. наблюдения оценивали развитие ВТЭО (подтвержденные тромбоз глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозомболия легочной артерии (ТЭЛА)), геморагические осложнения, тяжесть которых определялась по шкале BARC [17]. Наступление ремиссии или прогрессирование онкозаболевания определялось онкологами на плановых осмотрах по системе RECIST [18].

Наблюдение за пациентами было продолжено до 2 лет, по истечении которых оценивались смертельные исходы от всех причин.

Группу 2 составили 58 больных с МФА. Как правило, все эти пациенты имели многосудистую ИБС с поражением как минимум двух коронарных артерий и сопутствующее атеросклеротическое поражение периферического сосудистого бассейна. Критериями периферического атеросклероза являлись: наличие значимого ($\geq 50\%$) стенозирования сонных артерий и/или артерий нижних конечностей, подтвержденного с помощью любого визуализирующего метода, и/или анамнез реваскуляризации соответствующего сосудистого

бассейна. Критериями исключения являлись: потребность в терапии лечебными дозами антикоагулянтов, недавний период после ОКБ (< 12 мес.) или плановых процедур ЧКВ (< 6 мес.), высокий риск кровотечений, в т. ч. наличие у больного внутричерепного кровоизлияния, ишемического инсульта или другой внутричерепной патологии в анамнезе, недавнего кровотечения из ЖКТ или анемии вследствие потери крови из ЖКТ, другой патологии ЖКТ, ассоциирующейся с повышенным риском кровотечения, печеночной недостаточности, геморрагического диатеза, старческого возраста и синдрома «хрупкости», ХБП, требующая диализа, или СКФ < 15 мл/мин/1,73 м². Также не включались лица с активным ЗНО, а также с другими тяжелыми органическими нарушениями, способными оказать самостоятельное влияние на прогноз.

В соответствии с действующими рекомендациями все больные получали лечение препаратами с доказанным положительным влиянием на прогноз (статины, ингибиторы АПФ, аспирин). Учитывая высокий риск ишемических событий, все больные с МФА имели основание для назначения второго антитромботического препарата в дополнение к аспирину. Принимая во внимание имеющуюся доказательную базу (исследования COMPASS [19] и VOYAGER PAD [20], включавшие больных с периферическим атеросклерозом), был назначен ривароксабан в «сосудистой дозе» 2,5 мг x 2 раза в сутки. Запланированный период лечения составлял 12 мес., в течение которого учитывались тромботические события (острые коронарные синдромы + ишемический инсульт + ВТЭО + сосудистая смерть) и кровотечения (по классификации BARC).

Анализируемые биомаркеры. Взятие образцов крови проводилось на этапе включения в исследование. Цитратную кровь центрифугировали 10 мин при 3 000 оборотах в минуту.

Плазму замораживали в аликвотах и хранили до серийных определений при -70°C . Фактор фон Виллебранда (ФВ) определяли иммуно-турбидиметрическим методом с использованием диагностикумов “Liatest ФВ” производства Stago. Измерения выполнялись на автоматическом анализаторе STA-compart. Все остальные маркеры определялись ручным иммуноферментным анализом (ИФА) с использованием следующих диагностикумов: Д-димер – Asserachrom D-di производства Stago; фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15) – Human GDF-15/MIC-1 ELISA производства BioVendor; фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) – Human VEGF-A ELISA kit производства ThermoFisher Scientific.

Статистическая обработка. Статистический анализ данных проводили с использованием статистических программ STATISTICA 12 и MedCalc. Уровни исследуемых маркеров представлены в виде медианы (Me), в скобках указан интерквартильный размах (ИКР). Межгрупповые различия оценивались с использованием U-критерия Манна – Уитни. Достоверными считались значения $p < 0,05$. Для расчета оптимального значения, предсказывающего риск развития конечных точек, использовали ROC-анализ. Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана – Мейера, их сравнение проведено с использованием логарифмического рангового критерия. Однофакторный и многофакторный анализы проводились с помощью метода логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика и исходы у больных с ЗНО (группа 1)

В нашу работу вошло 22 пациента с активным раком, преимущественно мужчины (77%), в возрасте от 54 до 66 лет. Подробная характеристика больных с активными ЗНО дана

в нашей предыдущей статье [21]. Опухоли желудочно-кишечного тракта были у 15 (68,2%), из них опухоль поджелудочной железы – у одного, рак желудка – у 10, колоректальный рак – у четырех пациентов, рак легких отмечался у 6 (27,3%) человек, у одного пациента (4,5%) была В-клеточная лимфома. Метастазы были у 62% пациентов. Большинство больных (77%) имели Т3- и Т4-стадии роста и инвазии опухоли по системе TNM.

У 1/5 (18%) пациентов до начала курса ХТ проведено хирургическое удаление опухоли. Как было отмечено (см. критерии включения), все пациенты, вошедшие в исследование, имели высокий риск ВТЭО (сумма по шкале Khorana составила 3 балла ИКР (3–4)). Основные сердечно-сосудистые факторы риска, часто встречаемые у пациентов группы 2, у больных ЗНО отмечались существенно реже: наличие ИБС было у 18% больных, артериальной гипертензии – у 13,6%, сахарного диабета – у 9,5% пациентов. Пациенты группы 1 были моложе пациентов МФА и имели более низкий индекс массы тела.

Через 6 мес. наблюдения (Me 180 дней [ИКР 90; 240]) не было ни одного ВТЭО. Онкологи зафиксировали ремиссию онкологического заболевания почти у половины (45,5%) пациентов, а у другой половины (54,5%) отмечалось его прогрессирование. За 6 мес. наблюдения было одно фатальное кровотечение (пациент с прогрессированием рака легкого умер от кровотечения из эрозированного сосуда, связанного с распадом опухоли).

За 765 дней наблюдения умерло 11 пациентов (50%). Большинство из них – 8 человек (72,7%) – из-за прогрессирования онкозаболевания, два пациента (18,3%) – из-за кровотечения, один больной (9%) – от осложнений новой инфекции COVID-19. Оставшиеся 11 пациентов (50%) пережили период наблюдения.

Клиническая характеристика и исходы больных с МФА (группа 2)

В группу МФА было включено 58 больных. Медиана возраста составила 65 лет (ИКР 60–71), половина пациентов перенесла инфаркт миокарда, 96,6% – операции реваскуляризации миокарда (АКШ и/или ЧКВ), большинство (89%) имели артериальную гипертонию, 37,9% – сахарный диабет 2-го типа, более половины пациентов (58,6%) имели атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, 93,1% пациентов имели значимые стенозы ($\geq 50\%$) экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Почти 40% пациентов имели компрометацию желудочно-кишечного тракта в виде эрозивного, язвенного поражения, почти 7% перенесли в прошлом (>6 мес. назад) желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Клиническая характеристика больных группы 2 представлена в табл. 1.

Медиана периода наблюдения составила 10 мес. [ИКР 8,0; 12,0]. За этот период частота неблагоприятных событий составила 17,2% (8 кровотечений BARC 2–5 и 2 тромботических осложнения). Большое (BARC 3) кровотечение зарегистрировано у одного пациента, а клинически значимые кровотечения (BARC 2) – у 7 больных. В структуре геморрагических осложнений желудочно-кишечные кровотечения оказались самыми частыми – 50,0% ($n = 4$), гематурия составила 37% ($n = 3$), а носовые кровотечения – 13% ($n = 1$).

Маркеры активации гемостаза, повреждения эндотелия и неоангиогенеза
Результаты определения лабораторных маркеров представлены в табл. 2.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, у больных с активным ЗНО в сравнении с МФА отмечались достоверно более высокие значения всех изученных маркеров.

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика больных с мультифокальным атеросклерозом
TABLE 1. Clinical characteristics of patients with multifocal atherosclerosis

Характеристика больных	Группа МФА, n (%)
Количество пациентов, n	58
Мужчин	42 (72,4)
Возраст, Me (min-max), лет	65 (60–71)
ИМТ кг/м ² , Me (min-max)	29,6 (26,1–31,6)
Сахарный диабет	22 (37,9)
ПИКС	29 (50,0)
Артериальная гипертония	52 (89,7)
Онкозаболевание в анамнезе	2 (3,5%) 1 – лимфома, 1 – лимфогранулематоз
ХСН	13 (22,4)
Атеросклероз артерий нижних конечностей	34 (58,6)
Стеноз БЦА $\geq 50\%$	54 (93,1)
Аневризма аорты	4 (6,9)
Односторонний стеноз почечной артерии $\geq 50\%$	4 (6,9)
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	11 (19,0)
АКШ и/или ЧКВ в анамнезе	56 (96,6)
Анамнез поражения ЖКТ (эрозии-язвы)/ЖКК в анамнезе	22 (37,9) / 4 (6,9)

Наиболее высокими в группе 1, по сравнению с группой 2, оказались уровни Д-димера, GDF-15 и VEGF-A.

Среди всех изученных лабораторных показателей связь с прогрессированием ЗНО была обнаружена для Д-димера и ФВ. Так, исходный уровень Д-димера у больных с прогрессированием заболевания был в 2,6 раза выше, чем у больных с ремиссией через 6 мес. наблюдения (1479 нг/мл [1439–1870] против 570 нг/мл [300–1487] $p = 0,015$). Наблюдалась тенденция к более высоким значениям ФВ у пациентов

ТАБЛИЦА 2. Изученные маркеры активации гемостаза, воспаления и неоплазии
TABLE 2. Explored markers of hemostasis activation, inflammation and neoplasia

Маркер	ЗНО (группа 1) Ме (ИКР)	МФА (группа 2) Ме (ИКР)	p (1–2)
Маркеры активации гемостаза			
Д-д, нг/мл	1417 [578–1646]	456,4 [315,9; 953,4]	p = 0,0004
ФВ, %	199 [160–285]	157,5 (116,0–205,0)	p = 0,0043
Воспаление и неоплазия			
GDF-15 пг/мл	4813 [2335–6526,5]	1147,7 (882,5–1435,9)	p < 0,0001
VEGF-A, нг/мл	96,1 [57,5–182,1]	19,15 (6,9–35,27)	p = 0,0011

ТАБЛИЦА 3. Лабораторные маркеры и течение онкологического заболевания за 6 и 24 мес. наблюдения
TABLE 3. Laboratory markers and the course of oncological disease within 6- and 24-month periods of follow-up

Маркер	Отрезное значение показателя по результатам ROC-анализа	Площадь под кривой по результатам ROC-анализа	Чувствительность/ специфичность (%)
Прогрессирование ЗНО в течение 6 мес.			
Д-д, нг/мл	>1121	0,755	80/71
ФВ, %	>189	0,759	80/71
Смерть от любых причин в течение 2 лет			
Д-д, нг/мл	>1121	0,755	81,1/70
ФВ, %	>203	0,759	80/63,6

с прогрессированием онкопроцесса, чем у больных с ремиссией (205% [168–351], против 181% [165–203] (p = 0,15)).

Проведение ROC-анализа позволило определить пороговые значения для Д-димера > 1121 нг/мл и ФВ > 189%, позволяющие с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью оценивать вероятность прогрессирования онкопроцесса через 6 мес. (табл. 3).

Были выявлены достоверные отличия в отношении прогрессирования ЗНО за период наблюдения 6 мес. между группами пациентов с высоким (>1121 нг/мл) и низким (≤1121 нг/мл) уровнем Д-димера (75%

против 22,2%, точный критерий Фишера 0,03, p < 0,05). Аналогичные результаты были получены между группами с высоким (>189%) и низким (≤189%) уровнем ФВ (прогрессирование ЗНО у 83,3% против 16,7%, точный критерий Фишера 0,04, p < 0,05).

По данным логистического регрессионного анализа вероятность прогрессирования онкопроцесса при превышении пороговых уровней как Д-димера, так и ФВ повышается в 10 раз. Для Д-димера (>1121 нг/мл) ОШ составило 10,5 (95% ДИ 1,4–81,0, p = 0,014); для ФВ (>189%) ОШ составило 10,5 (95% ДИ 1,36–81,0, p = 0,014). Те же лабораторные маркеры были связаны со смертельными

ТАБЛИЦА 4. Лабораторные маркеры и прогноз-определяющие негативные исходы* у больных с мультифокальным атеросклерозом
TABLE 4. Laboratory markers and prognosis determining negative outcomes* in patients with multifocal atherosclerosis

Маркер	Отрезное значение показателя по результатам ROC-анализа	Площадь под кривой по результатам ROC-анализа	Чувствительность/специфичность (%)
GDF-15, пг/мл	>1548	0,706	50,0/89,6
ФВ, %	>157%	0,708	90,0/58,3

* Сумма всех кровотечений BARC 2–5 и Т0 в любом сосудистом бассейне.

исходами в течение двух лет наблюдения. При этом отрезные значения, определявшие высокий риск смерти, оказались весьма близкими к отрезным значениям, связанным с прогрессированием ЗНО (табл. 3).

При анализе кривых дожития за два года наблюдения выявлены достоверные отличия в смерти между группами пациентов с высоким (>1121 нг/мл) и низким (\leq 1121 нг/мл) уровнем Д-димера (66,7% против 22,2%, $p = 0,0437$). Вероятность смерти у больных с уровнем Д-димера > 1121 нг/мл увеличивалась в 7 раз: ОШ – 7,0 (95% ДИ 0,97–50,57, $p = 0,04$). Аналогичные данные были получены и для ФВ. При анализе кривых дожития до фатальных исходов выявлены достоверные отличия между группами пациентов с высоким ФВ > 203% и низким ФВ \leq 203% (63,6% против 27%, $\text{logrank } p = 0,0157$). Вероятность смерти у больных с высоким уровнем ФВ увеличивалась более, чем в 10 раз: ОШ – 10,5 (95% ДИ 1,36–81,06, $p = 0,014$).

Наиболее неблагоприятным было сочетание высоких уровней Д-димера и ФВ, которое было выявлено у 27% пациентов с ЗНО. У всех этих пациентов в течение 6 мес. наблюдалось прогрессирование ЗНО, и все они умерли в течение двух лет от его прогрессирования.

У больных с МФА связь с прогноз-определяющими негативными исходами была установлена для двух маркеров – GDF-15 и ФВ. По данным ROC-анализа

значение GDF-15 > 1548 пг/мл и значение ФВ > 157% были ассоциированы с развитием негативных исходов (табл. 4).

При анализе кривых Каплана – Майера выявлены достоверные отличия в отношении прогноз-определяющих негативных исходов между группами пациентов с уровнем GDF-15 более и менее 1548 пг/мл (89,6% против 50% $\text{logrank } p = 0,0008$). Для групп с содержанием ФВ более и менее 157% частота негативных исходов составила 96,6% против 69,0%, $\text{logrank } p = 0,0052$.

Уровни GDF-15 и ФВ оказались связаны друг с другом ($r = 0,32$; $p = 0,0153$). Тем не менее каждый из этих факторов оказывал самостоятельное негативное влияние на прогноз по данным многофакторного логистического регрессионного анализа. Отношение шансов развития неблагоприятных событий, ассоциируемое с высокими уровнями GDF-15 и ФВ, составило, соответственно, 5,7; (95% ДИ 1,09–29,5, $p = 0,0396$) и 9,2 (95% ДИ 1,02–82,8, $p = 0,0477$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наша работа была выполнена как пилотный проект, направленный на поиск перспективных маркеров активации свертывания крови и факторов роста при активном раке и распространенном атеросклеротическом поражении. Обе патологии сопровождаются массивным поражением эндотелия

и являются угрожаемыми в отношении тромботических осложнений. Изученные лабораторные маркеры активации свертывания крови – Д-димер и ФВ, а также факторы, регулирующие функциональные свойства эндотелия, – ростовой фактор дифференцировки (GDF-15) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) – в будущем могут стать кандидатами для определения риска прогноз-определяющих исходов (тромботических осложнений, кровотечений, прогрессирования онкопроцесса и смерти) у пациентов обеих групп.

Д-димер является высокочувствительным маркером образования фибрина, уровень которого повышается при многих заболеваниях, сопровождающихся активацией свертывания крови. Наибольшие значения Д-димера выявляются у больных с венозными тромбозами, что послужило основанием для включения этого маркера в алгоритм диагностики ВТЭО. Большие проспективные исследования, выполненные как в популяциях, так и у разных категорий больных, показали, что повышение Д-димера может быть предиктором развития осложнений [9–14]. Полученные нами данные подтверждают наличие взаимосвязи между системой свертывания крови и онкопроцессом и согласуются с результатами других исследований, показавших, что у онкологических больных повышение Д-димера ассоциируется с прогрессированием заболевания, повышением риска ВТЭО и летальных исходов [22, 23]. Следует подчеркнуть, что в нашей работе уровень Д-димера у пациентов с активным раком был повышен в несколько раз и был значительно выше, чем у больных МФА. Интересно, что у 10 больных с ремиссией онкопроцесса в течение 6 мес. исходный уровень Д-димера оказался ниже, чем у 12 пациентов с прогрессированием заболевания. Даже на таком небольшом материале

нам удалось найти отрезную точку значения Д-димера (>1121 нг/мл), наличие которой повышает шанс прогрессирования онкопроцесса в 10 раз.

В нашем исследовании у больных ЗНО тромботических эпизодов за период наблюдения не зарегистрировано. Возможно, это связано с небольшим количеством больных, но нельзя исключить, что основной причиной отсутствия тромбозов было назначение профилактической дозы апиксабана – 2,5 мг 2 раза в день, который больные принимали в наиболее «тромбогенный» период – активной химиотерапии рака. Эффективность апиксабана в профилактике ВТЭО у больных активным раком, получающих химиотерапию, была продемонстрирована в исследовании AVERT [24]. В группе пациентов со ЗНО за 6-месячный период профилактики ВТЭО апиксабаном случилось одно фатальное кровотечение, что составило 4,5% и было близко к частоте больших кровотечений в исследовании AVERT.

Еще одним предиктором неблагоприятных исходов оказался ФВ. У больных со ЗНО его уровень был связан с прогрессированием заболевания и риском смерти, а у больных МФА – с суммарной частотой кровотечений и ТО. Основной функцией ФВ считается связывание тромбоцитов с коллагеном стенки сосудов в области повреждения эндотелия (первичный гемостаз). Однако к настоящему времени накоплено достаточно много доказательств участия ФВ во многих (пато)физиологических процессах – воспалении, пролиферации клеток, ангиогенезе, защите раковых клеток в кровотоке от иммунной системы и образовании метастазов [25].

Обследованные нами пациенты с активным ЗНО имели не только высокий риск тромботических осложнений, но и тяжелое основное заболевание, т. к. прогрессирование онкозаболевания за 6 мес. наблюдения отмечалось

у половины больных. Следует подчеркнуть, что все пациенты группы 1 имели активный рак и получали химиотерапию. Сейчас хорошо известно, что химиотерапевтические агенты обладают прямым токсическим действием на эндотелий, поэтому нельзя исключать, что повреждение эндотелия химиопрепаратами и иммунными комплексами может влиять на уровни ФВ и риск развития тромботических осложнений.

Наиболее высокие значения ФВ отмечались у больных с раком легких и у пациентов с прогрессированием онкозаболевания. Несмотря на малочисленность группы больных с ЗНО, нам удалось показать прогностическую значимость Д-димера и ФВ в отношении смерти от всех причин при наблюдении в течение двух лет. Риск смерти у пациентов с уровнем Д-димера >1121 нг/мл возрастал в 7 раз, а с уровнем ФВ $> 203\%$ – в 10,5 раза. Следует особо отметить, что сочетание высоких уровней Д-димера и ФВ отмечалось у 27% пациентов, и у этих больных прогноз был наиболее неблагоприятным (у всех было отмечено прогрессирование онкопроцесса с летальным исходом).

В норме GDF-15 экспрессируется преимущественно клетками репродуктивных органов, но его синтез может значительно повышаться и в других органах в ответ на многочисленные стимулы, такие как повреждение тканей, нарушения углеводного обмена, ишемия и активация воспаления [15, 16]. Уровень GDF-15 значительно повышен у больных со ЗНО, и в ряде исследований была показана корреляция его уровня с агрессивностью и рецидивом опухолей [26, 27].

Основной функцией VEGF-A считается обеспечение ангиогенеза – образование новых кровеносных сосудов из уже существующей сосудистой системы, что необходимо для нормального роста тканей и заживления ран, но он может также играть

роль в патогенезе различных заболеваний, в частности при неопластических процессах. Именно формирование новой системы кровоснабжения позволяет опухоли расти. Различные исследования показали, что высокий уровень VEGF-A в сыворотке ассоциируется с плохим прогнозом у пациентов со злокачественными опухолями, а также коррелирует с повышенным содержанием тромбоцитов. Эти данные явились основой для разработки и внедрения в практику препаратов для антиангиогенной терапии, в которых VEGF-A стал мишенью. Антиангиогенные препараты с успехом используются при лечении раков толстой кишки, легкого и молочной железы [28].

В случае больных с МФА связь с неблагоприятным прогнозом традиционно обсуждается применительно к наиболее часто определяемому маркеру – Д-димеру. Высокий уровень данного показателя является хорошо известным предиктором тромботических осложнений (у лиц с МФА речь идет, прежде всего, о тромботических эпизодах обострения атеротромбоза в коронарном, церебральном или периферическом бассейнах). У включенных в наше исследование больных таких данных получено не было, несмотря на то, что по крайней мере у трети из них уровень Д-димера превышал принятую верхнюю границу в два и более раз. Можно полагать, что назначенная на этапе включения двойная антитромботическая терапия (аспирин + сосудистая доза ривароксабана), достаточно эффективно предотвращала развитие ТО, высокий начальный риск которых был обусловлен как самим фактом распространенного атеросклеротического поражения, так и повышением уровня Д-димера. По нашим данным, в структуре исходов преобладали кровотечения, а не тромбозы, доля которых составила лишь пятую часть от всех зарегистрированных событий.

В нашем исследовании связь с неблагоприятным прогнозом (повторимся, что речь идет в первую очередь о кровотечениях на фоне двойной антитромботической терапии) была установлена для высокого уровня двух других маркеров – фактора фон Виллебранда и GDF-15.

Принято считать, что высокий уровень ФВ, отражающий повреждение эндотелия и активацию тромбоцитов (а, по сути, – «бремя» атеротромботического процесса), является фактором риска ТО, в т. ч. у пациентов с ИБС. Применительно к кровотечениям обычно обсуждалось не повышение, а снижение (значительное!) его концентрации и/или нарушение функции у пациентов с болезнью Виллебранда или синдромом Гейда, развивающегося при критическом стенозе устья аорты. Объяснение парадоксальной, на первый взгляд, связи с кровотечениями может заключаться в том, что повышение уровня ФВ у обследованных больных является следствием повреждения/активации эндотелия, стимулированного медиаторами воспаления. В пользу этого предположения свидетельствует наличие у обследованных больных прямой корреляции между уровнями ФВ и GDF-15. У больных ССЗ повышение GDF-15 является предиктором тромбозомболических осложнений, кардиоваскулярной и общей смертности, а у пациентов, принимающих антикоагулянтные препараты, и с риском кровотечений [15, 16, 29, 30].

Таким образом, наше пилотное исследование демонстрирует выраженную активацию эндотелия и системы свертывания крови в обеих группах больных, но степень активации была существенно выше у больных активным раком. Среди возможных причин, объясняющих обнаруженные различия, следует рассматривать большую степень повреждения эндотелия у больных ЗНО, что может быть связано с тотальным

повреждающим воздействием на эндотелий продуктов, выделяемых опухолью и активирующих систему свертывания крови. Кроме того, пациенты с активным раком получали химиотерапию, поэтому мы не можем также исключить и ее повреждающее воздействие на эндотелий.

Завершая обсуждение полученных результатов, следует отметить, что тромбоз, воспаление и ангиогенез – универсальные патофизиологические механизмы, посредством которых организм реагирует на любое повреждение. По сути, «универсальными» являются и циркулирующие в кровотоке маркеры, характеризующие активность данных процессов. Однако единую для любых заболеваний прогностическую модель, учитывающую тот или иной маркер, создать вряд ли удастся. Значимость каждого из маркеров следует рассматривать применительно к конкретной клинической ситуации и проводимой терапии. Наиболее перспективной представляется модель, сочетающая в себе клинические факторы и лабораторные показатели, что позволит в дальнейшем оптимизировать подходы к лечению различных категорий больных высокого риска.

ВЫВОДЫ

У больных активным раком повреждение эндотелия и активация свертывания крови выражены в большей степени, чем у пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением.

Вероятность прогрессирования заболевания в течение 6 мес. у пациентов с активным раком повышается в 10 раз при уровне Д-димера более 1121нг/мл (ОШ = 10,5; 95% ДИ 1,4–81,0, $p = 0,014$) и фактора фон Виллебранта более 203% (ОШ 10,5; 95% ДИ 1,36–81,0, $p = 0,014$).

Вероятность смерти за два года наблюдения у пациентов с активным раком

определяется повышением уровней Д-димера более 1121нг/мл (ОШ = 7,0; 95% ДИ 0,97–50,57, $p = 0,04$) и ФВ выше 203% пг/мл (ОШ = 10,5; 95% ДИ 1,36–81,06, $p = 0,014$).

У больных МФА вероятность развития прогноз-определяющих событий (кровотечения BARC 2–5, тромботические осложнения)

за год наблюдения определяется повышением уровней ФВ более 157% (ОШ = 9,2, 95% ДИ 1,02–82,8, $p = 0,048$) и GDF-15 выше 1548 пг/мл (ОШ = 5,7; 95% ДИ 1,09–29,5, $p = 0,04$).

Поступила / Received 25.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 09.12.2022
Принята в печать / Accepted 12.12.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Панченко Е.П. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и подходы к их коррекции в начале XXI века (по материалам регистра REACH). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(6):91–94. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-i-podhody-k-ih-korreksii-v-nachale-xxi-veka-po-materialam-registra-reach>|номер=6. Panchenko E.P. Cardiovascular risk factors and their control in early XXI century (reach registry data). *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2006;5(6):91–94. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-i-podhody-k-ih-korreksii-v-nachale-xxi-veka-po-materialam-registra-reach>|номер=6.
2. Шахматова О.О., Комаров А.Л., Коробкова В.В., Титаева Е.В., Добровольский А.Б., Яровая Е.Б. и др. Взаимосвязь уровней Д-димера и фактора Виллебранда с развитием желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по данным регистра длительной анти тромботической терапии REGATA-1). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3022. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3022>. Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Korobkova V.V., Titaeva E.V., Dobrovolskiy A.B., Yarovaya E.B. et al. Relationship between the D-dimer and von willebrand factor levels and the development of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the registry of long-term antithrombotic therapy REGATA-1. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;20(7):3022. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3022>.
3. Christersson C., Wallentin L., Andersson U., Alexander J.H., Ansell J., De Caterina R. et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation – observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1401–1412. <https://doi.org/10.1111/jth.12638>.
4. Siegbahn A., Oldgren J., Andersson U., Ezekowitz M.D., Reilly P.A., Connolly S.J. et al. D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation - prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy. *Thromb Haemost*. 2016;115(5):921–930. <https://doi.org/10.1160/th15-07-0529>.
5. Blom J.W., Vanderschoot J.P., 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: a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):529–535. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x>.
6. Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):219–230. <https://doi.org/10.1160/th16-08-0615>.
7. Kim A.S., Khorana A.A., McCrae K.R. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res*. 2020;225:33–53. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.06.012>.
8. Ageno W., Farjat A., Haas S., Weitz J.I., Goldhaber S.Z., Turpie A.G.G. et al. Provoked versus unprovoked venous thromboembolism: Findings from GARFIELD-VTE. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(2):326–341. <https://doi.org/10.1002/rth2.12482>.
9. Folsom A.R., Alonso A., George K.M., Roetker N.S., Tang W., Cushman M. Prospective study of plasma D-dimer and incident venous thromboembolism: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thromb Res*. 2015;136(4):781–785. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.08.013>.
10. Folsom A.R., Gottesman R.F., Appiah D., Shahar E., Mosley T.H. Plasma D-dimer and Incident Ischemic Stroke and Coronary Heart Disease the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2016;47:18–23. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.011035>.

11. Di Castelnuovo A., de Curtis A., Costanzo S., Persichillo M., Olivieri M., Zito F. et al.; MOLI-SANI Project Investigators. Association of D-dimer levels with all-cause mortality in a healthy adult population: findings from the MOLI-SANI study. *Haematologica*. 2013;98(9):1476–1480. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.083410>.
12. Morange P.E., Bickel C., Nicaud V., Schnabel R., Rupprecht H.J., Peetz D. et al.; AtheroGene Investigators. Haemostatic factors and the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(12):2793–2799. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000249406.92992.0d>.
13. Komarov A., Panchenko E., Dobrovolsky A., Karpov Y., Deev A., Titaeva E. et al. D-dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur Heart J*. 2002;23(16):1309–1316. <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.3116>.
14. Kremers B., Wübbelke L., Mees B., Ten Cate H., Spronk H., Ten Cate-Hoek A. Plasma Biomarkers to Predict Cardiovascular Outcome in Patients With Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(9):2018–2032. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.314774>.
15. Гизатулина Т.П., Мартыанова Л.У., Петелина Т.И., Зуева Е.В., Широков Н.Е. Ростовой фактор дифференцировки 15 как интегральный маркер клинико-функционального статуса пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3):25–33. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.7.n1588>.
Gizatulina T.P., Martyanova L.U., Lpetelrna T., Zueva E.V., Shirokov N.E. Growth differentiation factor 15 as an integral marker of the clinical and functional status of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3):25–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.7.n1588>.
16. Eddy A.C., Trask A.J. Growth differentiation factor-15 and its role in diabetes and cardiovascular disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;57:11–18. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.11.002>.
17. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L., Gibson C.M., Caixeta A., Eikelboom J. et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–2747. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.009449>.
18. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гладков О.А., Карасева В.В., Сакаева Д.Д. и др. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(3):26–39. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-01>.
Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M., Gladkov O.A., Karaseva V.V., Sakaeva D.D. et al. Practical recommendations on the general principles of anticancer drug therapy. *Malignant Tumours*. 2020;10(3):26–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-01>.
19. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–1330. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709118>.
20. Capell W.H., Bonaca M.P., Nehler M.R., Chen E., Kittelson J.M., Anand S.S. et al. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *Am Heart J*. 2018;199:83–91. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.011>.
21. Добровольский А.Б., Федоткина Ю.А., Титаева Е.В., Фролкова О.О., Панченко Е.П. Маркеры активации гемостаза и повреждения эндотелия у пациентов с активным онкологическим заболеванием. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):127–137. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-127-137>.
Dobrovolsky A.B., Fedotkina Yu.A., Titaeva E.V., Frolkova O.O., Panchenko E.P. Markers of hemostasis activation and endothelial damage in patients with active cancer. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):127–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-127-137>.
22. Ay C., Dunkler D., Pirker R., Thaler J., Quehenberger P., Wagner O. et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica*. 2012;97(8):1158–1164. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.054718>.
23. Siddiqui N.A., Malik M., Wijeratne Fernando R., Sreekantan Nair A., Illango J., Gor R., Hamid P. D-Dimer: A Potential Solution to Problems of Cancer Screening, Surveillance, and Prognosis Assessment. *Cureus*. 2021;13(5):e15064. <https://doi.org/10.7759/cureus.15064>.
24. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R., Tagalakis V., Shivakumar S., Schattner A. et al.; AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):711–719. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814468>.

25. Dhami S.P.S., Patmore S., Comerford C., Byrne C., Cavanagh B., Castle J. et al. Breast cancer cells mediate endothelial cell activation, promoting von Willebrand factor release, tumor adhesion, and transendothelial migration. *J Thromb Haemost.* 2022;20:2350–2365. <https://doi.org/10.1111/jth.15794>.
26. Siddiqui J.A., Pothuraju R., Khan P., Sharma G., Muniyan S., Seshacharyulu P. et al. Pathophysiological role of growth differentiation factor 15 (GDF15) in obesity, cancer, and cachexia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022;64:71–83. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.002>.
27. Wischhusen J., Melero I., Fridman W.H. Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint. *Front Immunol.* 2020;11:951. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00951>.
28. Garcia J., Hurwitz H.I., Sandler A.B., Miles D., Coleman R.L., Deurloo R., Chinot O.L. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:102017. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102017>.
29. Zhou J., Kang Z., Liu L., Guo Y., Chen S. Predicting Value of Growth Differentiation Factor 15 and Its Correlations With Atrial Fibrillation. *Heart Surg Forum.* 2020;23(4):E452–E460. <https://doi.org/10.1532/hsf.2355>.
30. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U., Alexander J.H., De Caterina R., Hanna M. et al.; ARISTOTLE Investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation.* 2014;130(21):1847–1858. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.011204>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Федоткина Ю.А., Панченко Е.П., Комаров А.Л.

Концепция и дизайн исследования – Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Кривошеева Е.Н., Фролкива О.О., Добровольский А.Б.

Написание текста – Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.Н.

Сбор и обработка материала – Фролкива О.О., Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Кривошеева Е.Н., Титаева Е.В., Балахонова Т.В., Добровольский А.Б.

Обзор литературы – Федоткина Ю.А., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.Н.

Перевод на английский язык – Добровольский А.Б.

Анализ материала – Федоткина Ю.А., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.Н., Комаров А.Л.

Статистическая обработка – Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Кривошеева Е.Н.

Редактирование – Панченко Е.П., Комаров А.Л., Добровольский А.Б.

Утверждение окончательного варианта статьи – Панченко Е.П., Добровольский А.Б.

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia A. Fedotkina, Elizaveta P. Panchenko, Andrey L. Komarov

Study concept and design – Yulia A. Fedotkina, Andrey L. Komarov, Elena N. Krivosheeva, Olga O. Frolkova, Anatoly B. Dobrovolsky

Text development – Yulia A. Fedotkina, Andrey L. Komarov, Elizaveta P. Panchenko, Anatoly B. Dobrovolsky, Elena N. Krivosheeva

Collection and processing of material – Olga O. Frolkova, Yulia A. Fedotkina, Andrey L. Komarov

Literature review – Yulia A. Fedotkina, Anatoly B. Dobrovolsky, Elena N. Krivosheeva

Translation into English – Anatoly B. Dobrovolsky

Material analysis – Yulia A. Fedotkina, Anatoly B. Dobrovolsky, Elena N. Krivosheeva, Andrey L. Komarov

Statistical processing – Yulia A. Fedotkina, Andrey L. Komarov, Elena N. Krivosheeva

Editing – Elizaveta P. Panchenko, Andrey L. Komarov, Anatoly B. Dobrovolsky

Approval of the final version of the article – Elizaveta P. Panchenko, Anatoly B. Dobrovolsky

Информация об авторах:

Федоткина Юлия Александровна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>; Scopus Author ID: 6507425869; juliafedotkina@mail.ru

Комаров Андрей Леонидович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; <https://orcid.org/0000-0001-9141-103X>; Scopus Author ID: 7103383322; andrkomarov@mail.ru

Добровольский Анатолий Борисович, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>; Scopus Author ID: 7003723362; Researcher ID: AAN-1918-2020; abdobrovolsky@inbox.ru

Кривошеева Елена Николаевна, к.м.н., младший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; <https://orcid.org/0000-0003-1146-9974>; Scopus Author ID: 57211216952; lena-4ka@yandex.ru

Фролкова Ольга Олеговна, врач-кардиолог отдела медицинской статистики, Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; <https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>; olga.o.frolkova@yandex.ru

Титаева Елена Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>; Scopus Author ID: 6701595355; evlti@mail.ru

Балахонова Татьяна Валентиновна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы сосудистых исследований, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>; Scopus Author ID: 6701595355; Researcher ID: AAN-1972-2020; tvdoc@gmail.ru

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>; lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:

Yulia A. Fedotkina, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15а, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>; juliafedotkina@mail.ru

Andrey L. Komarov, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15а, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9141-103X>; andrkomarov@mail.ru

Anatoly B. Dobrovolsky, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15а, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>; abdobrovolsky@inbox.ru

Elena N. Krivosheeva, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15а, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1146-9974>; lena-4ka@yandex.ru

Olga O. Frolkova, Head of the Department of Medical Statistics, Cardiologist, Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Moscow Region, 143423, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>; olga.o.frolkova@yandex.ru

Elena V. Titaeva, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>; evlti@mail.ru

Tatyana V. Balakhonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of the Vascular Research Group, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>; tvdoc@gmail.ru

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15а, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>; lizapanchenko@mail.ru



Обзорная статья / Review article

Роль фактора фон Виллебранда в патологии гемостаза

Ю.Н. Автаева¹, И.С. Мельников^{1,2}, С.А. Васильев³, З.А. Габбасов^{1✉}, zufargabbasov@yandex.ru¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а² Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук; 123007, Россия, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76а³ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44

Резюме

Фактор фон Виллебранда (ФВ) – мультимерный гликопротеин плазмы крови, который присутствует в эндотелиальных клетках, мегакариocyтах, тромбоцитах и соединительной ткани. Он опосредует адгезию тромбоцитов в условиях артериального кровотока. ФВ также связывает и защищает от деградации фактор свертывания крови VIII. Было показано, что ФВ участвует в воспалении, опосредуя связь между гемостазом и воспалением. Мультимеры ФВ и тромбоциты, прикрепленные к поврежденному или активированному эндотелию, опосредуют рекрутирование лейкоцитов, что создает условия для распространения воспалительной реакции. Молекулы ФВ способны к гидродинамической активации, изменяя свою конформацию с глобулярной на фибриллярную при скоростях сдвига выше 5000 с⁻¹. ФВ играет ключевую роль в обеспечении клеточного гемостаза при высоких скоростях сдвига. Нарушение функций ФВ, врожденные дефекты, дефицит синтеза его мультимеров или усиление протеолиза приводят к кровотечениям как при болезни Виллебранда, так и при синдроме Хейда (Heyde). Патологическая активация ФВ может приводить к развитию тромботических осложнений ишемической болезни сердца. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), особенно ее тяжелое течение, характеризуется тромботическими изменениями в макро- и микрососудах легких. Было выявлено, что у пациентов с COVID-19 повышается количество ФВ в плазме вследствие повреждения эндотелия и снижается активность ADAMTS-13. Изменение в оси ФВ/ADAMTS-13 у пациентов с COVID-19 увеличивает риск тромбоэмболических осложнений. Таким образом, оценка гидродинамической активации ФВ в потоке может быть информативным показателем в фундаментальных исследованиях и лабораторной диагностике.

Ключевые слова: гемостаз, ишемическая болезнь сердца, синдром Хейда, COVID-19, микрофлюидные технологии**Благодарности.** Работа поддержана грантом РФ №21-15-00029.**Для цитирования:** Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Васильев С.А., Габбасов З.А. Роль фактора фон Виллебранда в патологии гемостаза. *Атеротромбоз*. 2022;12(2):79–102. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-79-102>.**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of von Willebrand factor in hemostasis pathology

Yuliya N. Avtaeva¹, Ivan S. Melnikov^{1,2}, Sergey A. Vasiliev³, Zufar A. Gabbasov^{1✉}, zufargabbasov@yandex.ru¹ National Medical Research Center for Cardiology named after academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia² State Scientific Center of the Russian Federation – The Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences; 76a, Khoroshevskoye Shosse, Moscow, 123007, Russia³ National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia

Abstract

Von Willebrand factor (VWF) is a multimeric plasma glycoprotein present in endothelial cells, megakaryocytes, platelets, and connective tissue. It mediates platelet adhesion in small arteries. VWF also binds and protects coagulation factor VIII from degradation. Moreover, VWF is involved in inflammatory response, linking hemostasis and inflammation. VWF multimers and platelets attached to damaged or activated endothelium mediate leukocyte recruitment, facilitating local inflammatory response. At shear rates above 5000 s⁻¹, VWF molecules are capable of hydrodynamic activation that changes their conformation from globular to fibrillar. Therefore, VWF plays a key role in cellular hemostasis at high shear rates. Acquired and inherited dysfunction, defective synthesis or increased proteolysis of VWF multimers lead to bleeding, as in von Willebrand disease or Heyde syndrome. Pathological activation of VWF may lead to the development of thrombotic complications of coronary artery disease. COVID-19, especially severe form, is characterized by prothrombotic shift in pulmonary vascular bed. Following endothelial damage, VWF plasma level rises and ADAMTS-13 activity decreases. In patients with COVID-19, a change in the VWF/ADAMTS-13 ratio is associated with an increase in the risk of thromboembolic complications. Therefore, assessment of hydrodynamic activation of VWF under flow conditions may be valuable in fundamental research and laboratory diagnostics.

Keywords: hemostasis, coronary artery disease, Heyde syndrome, COVID-19, microfluidic technology

Acknowledgments. The work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 21-15-00029.

For citation: Avtaeva Yu.N., Melnikov I.S., Vasiliev S.A., Gabbasov Z.A. The role of von Willebrand factor in hemostasis pathology. *Atherothrombosis*. 2022;12(2):79–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-79-102>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фактор фон Виллебранда (ФВ) – это большой мультимерный гликопротеин плазмы крови и субэндотелиального матрикса, который также присутствует в эндотелиальных клетках в тельцах Вейбеля – Паладе (тельца ВП) и тромбоцитах (α -гранулы) [1]. Этот белок был назван в честь финского врача Эрика фон Виллебранда, который в 1924 г. начал изучать наследственное нарушение свертываемости крови. В своей первой работе в 1926 г. он назвал это состояние псевдогемофилией [2]. Сегодня описанное ученым состояние называют болезнью Виллебранда (БВ). ФВ был впервые очищен и выделен в начале 1970-х гг., а его полная аминокислотная последовательность была описана в 1986 г. [3]. В последние десятилетия произошел значительный прогресс в понимании процесса биосинтеза ФВ, его структурных особенностей и молекулярных основ БВ. Также была предложена новая модель свертывания крови, благодаря которой роль ФВ в гемостазе стала более значимой.

МОДЕЛИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ПОЛОЖЕНИЕ В НИХ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА

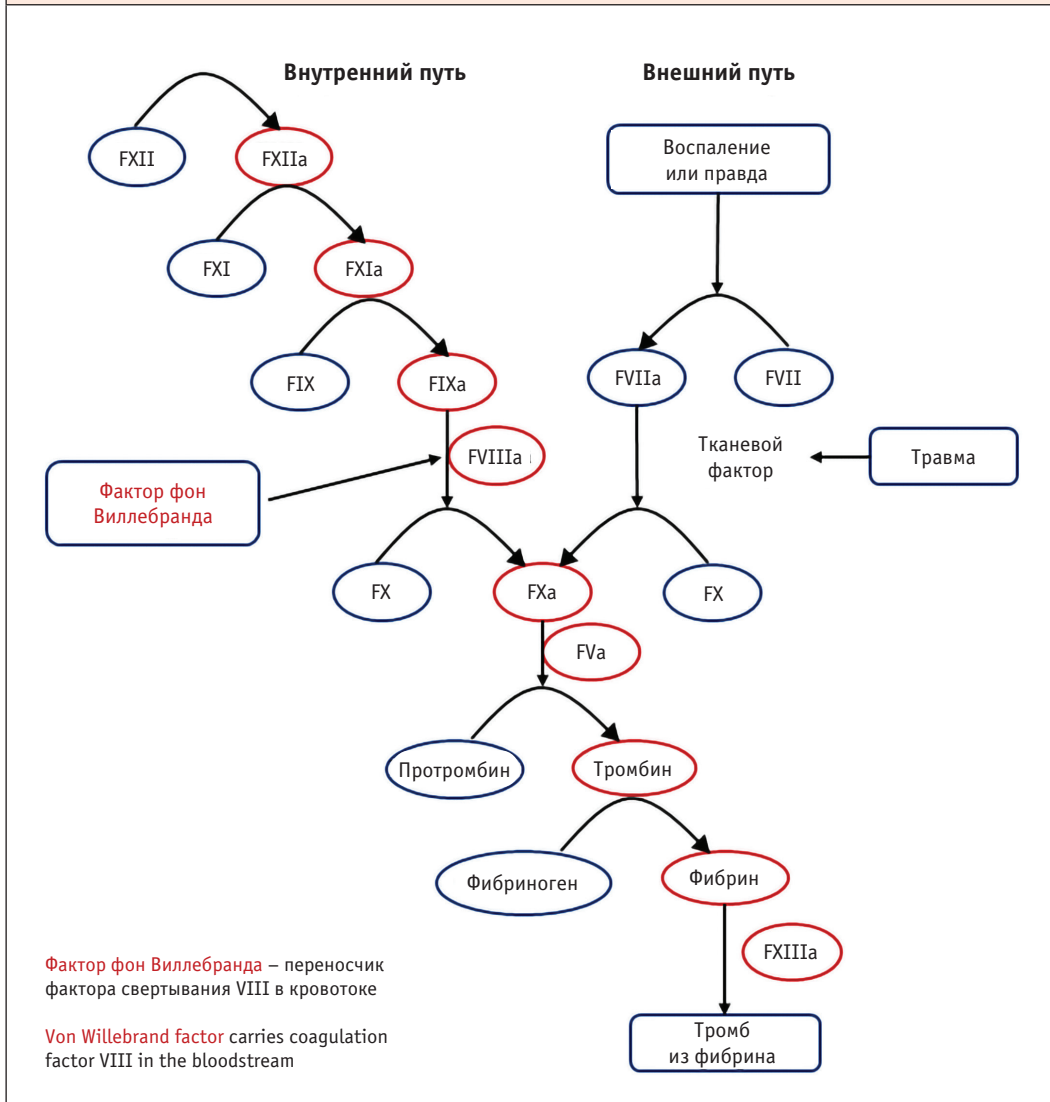
На протяжении многих лет с начала изучения гемостаза не существовало модели, которая могла бы объяснить процессы, происходящие с участием факторов свертывания крови и приводящие к остановке кровотечения. Важным шагом на пути к современному пониманию гемостаза была публикация в 1964 г. двух независимых работ E.W. Davie, O.D. Ratnoff [4] и R.G. Macfarlane [5]. Они

предложили две модели свертывания крови: «водопад» и «каскад» («водопад/каскад»), описывающие последовательность активации и взаимодействия факторов свертывания крови (рис. 1). Позже в эту модель были внесены дополнения и изменения, а именно описан внешний путь тканевого фактора (ТФ) и внутренний (контактный) путь активации тромбина. Модель «водопад/каскад» [6] сыграла решающую роль в понимании процесса коагуляции *in vitro*.

Однако на момент выхода этих публикаций и на протяжении последующих нескольких лет ФВ в эту модель коагуляции не входил, так как только в 1971 г. T.S. Zimmerman et al. [7, 8] продемонстрировали, что фактор свертывания VIII (FVIII) и ФВ – это разные белки. Но уже в модели «водопад/каскад» ФВ служил переносчиком FVIII в кровотоке (рис. 1). Согласно этой модели, FVIII участвует во внутреннем пути активации тромбина, взаимодействуя с активированным фактором свертывания IXa (FIXa) в качестве кофактора с образованием внутренней теназы (ферментный комплекс, который расщепляет неактивный фактор свертывания X в активный Xa). FVIII необходим для нормального гемостаза, его дефицит приводит к гемофилии А. В отсутствие ФВ FVIII нестабилен и подвержен быстрой деградации. ФВ значительно продлевает период полужизни и защищает FVIII от протеолиза, в конечном счете доставляя его к участкам повреждения сосудов [9].

Благодаря модели «водопад/каскад» широкое распространение получили плазменные тесты (например, активированное

РИСУНОК 1. Модель гемостаза «водопад/каскад»
FIGURE 1. Waterfall/cascade hemostasis model



частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время), позволяющие определить нарушения во внутреннем, внешнем и общем путях коагуляции [6]. Эти тесты для оценки состояния коагуляционного гемостаза используются и сегодня. Однако такая модель

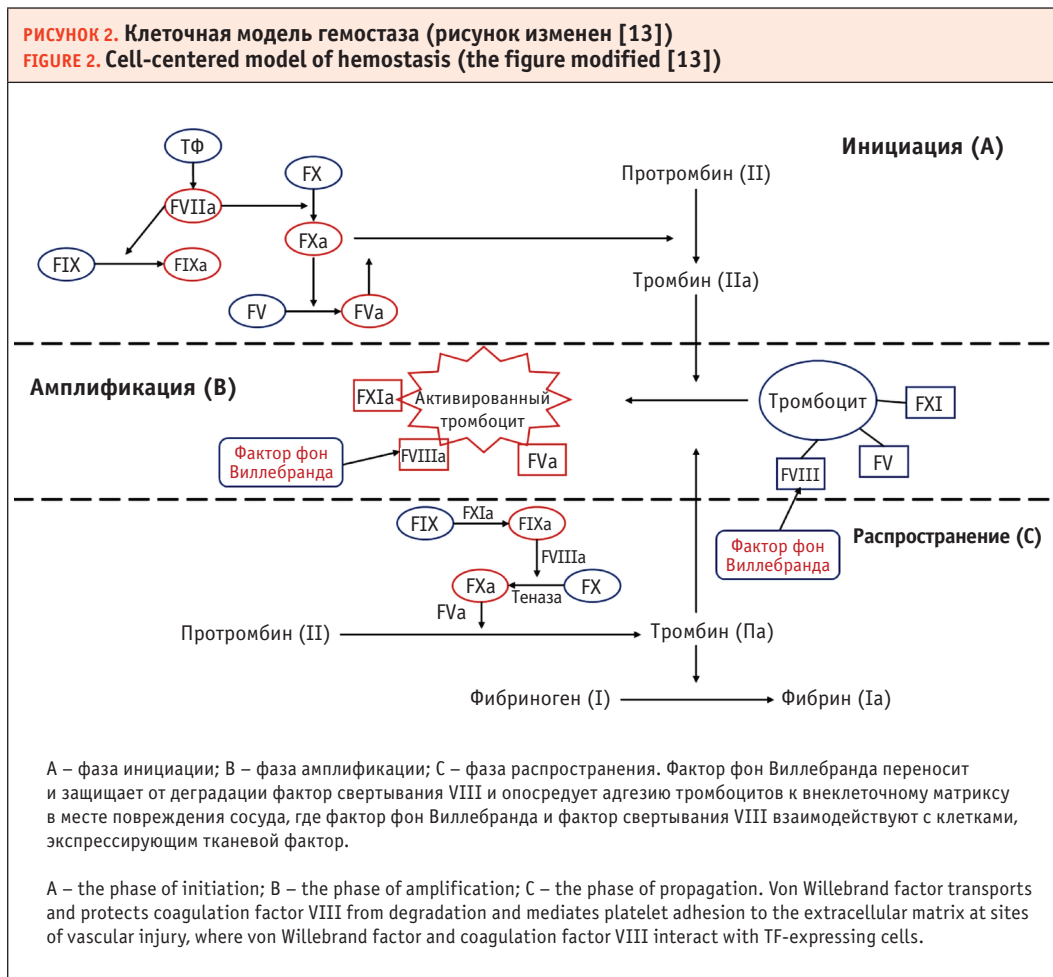
не совсем точно отражает функционирование системы коагуляции. Модель «водопад/каскад» описывает этапность свертывания *in vitro*, но не объясняет его *in vivo*.

Недостатки модели «водопад/каскад» привели к тому, что в 2001 г. M. Hoffman et al. предложили клеточную модель гемостаза [10].

Клеточная модель основана на том, что взаимодействие ТФ, экспрессирующегося на различных клетках (гладкомышечные клетки сосудов, адвентициальные клетки и т. д.) с FVII запускает процесс коагуляции, приводящий в итоге к образованию фибрина. На сегодняшний день нет однозначного мнения о количестве стадий данной модели гемостаза, так как не все авторы описывают в клеточной теории механизмы, препятствующие дальнейшему распространению процесса тромбообразования. М. Hoffman et al. первоначально описали три перекрывающиеся

стадии клеточной модели гемостаза: *инициация*, *усиление* и *распространение* [11]. Однако они не выделили в отдельную стадию описание процессов, препятствующих тромбообразованию вне поврежденного участка сосуда. Тем не менее сегодня некоторые авторы относят эти процессы к отдельной стадии – *терминации* [12]. Клеточная модель (рис. 2) [13], включающая разнообразную и сложную сеть факторов, позволяет лучше понимать и определять параметры, необходимые для адекватного образования тромбина, катализирующего переход фибриногена в фибрин.

РИСУНОК 2. Клеточная модель гемостаза (рисунок изменен [13])
FIGURE 2. Cell-centered model of hemostasis (the figure modified [13])



Клеточная модель гемостаза демонстрирует, что внешний и внутренний пути активации тромбина являются параллельными процессами, происходящими на клеточных поверхностях, а не дублирующими путями, как предлагала модель «водопад/каскад». Для эффективного процесса свертывания крови и формирования тромба необходимо, чтобы тромбин генерировался непосредственно на поверхности активированного тромбоцита, а не только на поверхности клеток, экспрессирующих ТФ [14]. Таким образом, тромбоциты не только участвуют в активации факторов свертывания крови, но и регулируют весь процесс коагуляции. Клеточная платформа обеспечивает условия для сборки коагуляционного комплекса в потоке и активации факторов свертывания крови точно в месте повреждения сосуда, не позволяя потоку крови уносить их в другое место.

Современная клеточная концепция также позволяет лучше понимать роль ФВ в гемостазе. С. Ferreira et al. показали, что фаза инициации остается постоянно активной с небольшим количеством активированных факторов свертывания (FVII, FX и протромбин). Гемостатический процесс переходит в фазу амплификации только при повреждении сосудистой стенки [12].

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА

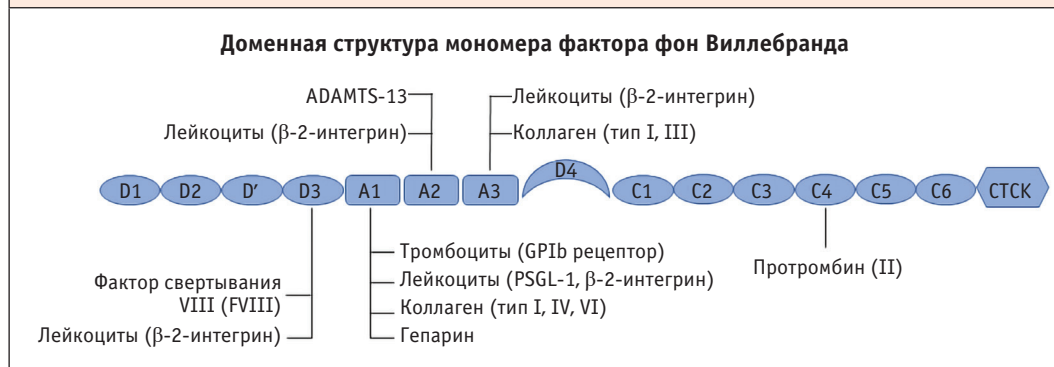
Ген и доменная структура фактора фон Виллебранда

Ген ФВ локализован в коротком плече 12-й хромосомы (12p13.2) [15]. Также в длинном плече 22-й хромосомы присутствует частичный псевдоген ФВ (22q11.2) [16]. Псевдоген дублирует часть последовательности гена ФВ с гомологией 97% и вносит вклад в спектр мутаций, приводящих к развитию БВ, за счет генной конверсии.

В 2012 г. Y. Zhou et al. [17] пересмотрели доменную структуру ФВ, которая впервые была описана в 1980-е гг. [18]. Они представили обновленную последовательность доменов ФВ на основе наблюдаемых с помощью электронной микроскопии структур в виде D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK (рис. 3) [17]. Домены A (A1, A2, A3) выглядят как глобулярные структуры с гидрофобным ядром и имеют основные функциональные сайты связывания с лейкоцитами, тромбоцитами, коллагеном (рис. 3). Домен A1 в основном связывается с GPIb (гликопротеином Ib) рецепторами тромбоцитов, также он может взаимодействовать с коллагенами I, IV, VI типов и гепарином. Домен A2 имеет

РИСУНОК 3. Схема доменной структуры мономера фактора фон Виллебранда

FIGURE 3. Domain structure of the von Willebrand factor monomer



сайт связывания с ADAMTS-13. Также он участвует в самоассоциации молекул ФВ. Главный сайт связывания для коллагенов находится в домене А3. Домен С4 имеет RGD (Arg-Gly-Asp) участок для взаимодействия с рецепторами α IIb β 3 (GP IIb/IIIa) тромбоцитов. D'D3 домен связывает FVIII. С-концевой домен «цистеиновый узел» (СТСК) участвует в димеризации мономеров ФВ. Домены С удлиняют и обеспечивают гибкость молекул ФВ, что важно для их функционирования при различных скоростях сдвига в потоке. Домены D принимают участие в димеризации и образовании дисульфидных связей димеров ФВ в длинные, характерные для телец ВП. ФВ связывает лейкоциты через взаимодействие домена А1 с гликопротеиновым лигандом Р-селектина (PSGL-1), доменов D'D3 и А1, А2, А3 с β -2-интегринами.

Биосинтез и процессинг фактора фон Виллебранда

ФВ синтезируется в эндотелиальных клетках и мегакариоцитах в виде препро-ФВ-молекулы. После синтеза молекула препро-ФВ, состоящая из 2813 аминокислот, включая сигнальный пептид из 22 аминокислот, пропептид из 741 аминокислоты и зрелую субъединицу из 2050 аминокислот [19], подвергается серии посттрансляционных модификаций, включая мультимеризацию. После всех посттрансляционных изменений мультимеры ФВ либо секретируются в кровотоки, либо депонируются в специализированных органеллах – тельцах ВП эндотелиальных клеток или α -гранулах тромбоцитов [20]. Мультимеризация ФВ происходит в несколько этапов.

После синтеза полипептид препро-ФВ подвергается димеризации с образованием «димерных букетов» путем образования дисульфидных связей между С-концевыми доменами по типу «хвост к хвосту» (рис. 4А).

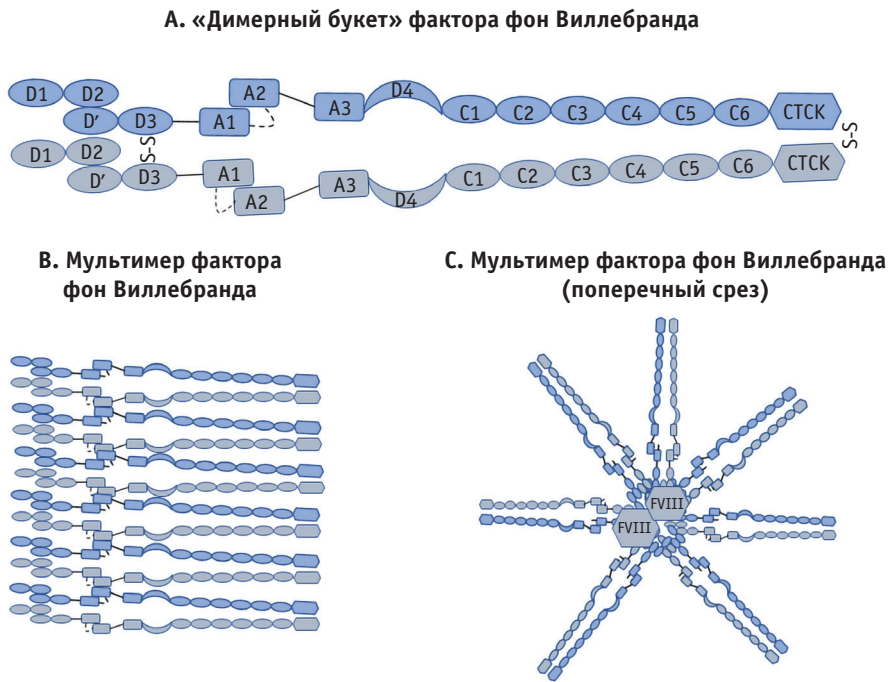
Затем димеры молекул ФВ собираются в спирали, которые соответствуют канальцам телец ВП (рис. 4В) [21]. Близкое расположение соседних D'D3 доменов в спиральях способствует образованию между ними дисульфидных связей. Пропептид, состоящий из D1-D2 доменов, отщепляется в присутствии фурина, но остается ковалентно связанным с D'D3 доменом (рис. 4В) [22]. Таким образом, дисульфидные связи N-N D3-D3 и С-С СТСК-СТСК располагаются по спирали по типу «свернутой веревки» вокруг оси канальца ФВ (рис. 4С).

Гликозилирование – один из важных посттрансляционных процессов, происходящих во время мультимеризации ФВ. В эндотелиальных клетках к молекулам ФВ добавляются гликаны – детерминанты групп крови по системе АВО, соответствующие АВО-генотипу [23]. По некоторым данным, к молекулам тромбоцитарного ФВ не добавляются детерминанты групп крови АВО [19]. Конечным результатом этого дифференциального гликозилирования является то, что ФВ тромбоцитарного происхождения более устойчив к протеолизу ADAMTS-13, чем ФВ плазмы крови [24].

Хранение и высвобождение молекул фактора фон Виллебранда

Молекулы ФВ организованы в мультимеры с низкой (НМФВ), средней (СМФВ), высокой (ВМФВ) и сверхвысокой (СВМФВ) молекулярной массой. Уникальная способность ФВ к мультимеризации критически важна для понимания БВ, так как мультимерная структура обуславливает функцию ФВ. Более крупные мультимеры (ВМФВ и СВМФВ) наиболее эффективны в обеспечении гемостаза [7]. ФВ, депонированный в тельцах ВП эндотелиальных клеток и α -гранулах мегакариоцитов, представлен в основном СВМФВ-мультимерами.

РИСУНОК 4. Мультимеризация молекул фактора фон Виллебранда в процессе биосинтеза
FIGURE 4. Multimerization of von Willebrand factor molecules during biosynthesis



А – «димерный букет»; В – мультимер фактора фон Виллебранда, собранный из «димерных букетов»; С – мультимер фактора фон Виллебранда, собранный по спирали по типу «свернутой веревки» вокруг оси канала фактора фон Виллебранда. В оси канала фактора фон Виллебранда фактор свертывания VIII связан с доменом D3.

A – dimeric bouquet; B – von Willebrand factor multimer assembled from dimeric bouquets; C – von Willebrand factor multimer assembled in a spiral like a 'rolled rope' around the axis of the von Willebrand factor tubule. Coagulation factor von Willebrand factor is stored in the coagulation factor tubule associated with the D3 domain.

Секреция содержимого телец ВП и α -гранул тромбоцитов происходит двумя путями – индуцированным и конститутивным [1]. Из эндотелиальных клеток сразу после синтеза конститутивно секретируются 95% мультимеров ФВ (НМФВ, СМФВ и ВМФВ). Индуцированно из телец ВП секретируются СВМФВ. В физиологических условиях уровень ФВ в плазме крови резко повышается вследствие адренергического стресса, образования тромбина или после введения

препарата десмопрессина. Способность десмопрессина повышать уровень ФВ в плазме крови сделала его основным препаратом для лечения БВ и гемофилии [25].

Высвобождение содержимого α -гранул тромбоцитов происходит только по индуцированному пути после их активации с участием таких агонистов, как тромбин, аденозиндифосфат (АДФ), – рецепторов, активируемых протеазами 1 и 4 (PAR-1 и PAR-4) [26]. В α -гранулах тромбоцитов

содержится 15–20% мультимеров ФВ от его общего пула. Относительный вклад ФВ из эндотелиальных клеток или тромбоцитов в гемостаз в настоящее время является предметом дискуссии. Возможно, высвобождаемый из тромбоцитов ФВ может опосредовать развитие тромбоза, но не участвовать в процессе первичного гемостаза [27]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что тромбоцитарный ФВ может вносить вклад в развитие тромбоза при ишемическом инсульте [28].

Влияние гидродинамических сил на конформацию и размер мультимеров фактора фон Виллебранда

ФВ существует в кровотоке в одной из двух конформаций – глобулярной и фибриллярной [29]. Конформация ФВ зависит от скорости сдвига кровотока (γ) в сосудах. В условиях низких скоростей сдвига (например, в венах, где $\gamma = 15\text{--}200\text{ с}^{-1}$, или в крупных артериях, где $\gamma = 300\text{--}800\text{ с}^{-1}$) ФВ представлен в глобулярной форме, которая скрывает сайты связывания и не взаимодействует с циркулирующими тромбоцитами. В случае повреждения сосуда и при высоких скоростях сдвига (например, в интактных мелких артериях и артериолах $\gamma = 450\text{--}1600\text{ с}^{-1}$, в то время как на участках с атеросклеротическим сужением просвета артерий γ может достигать $11\ 000\text{ с}^{-1}$ и выше), ФВ разворачивается и открывает сайты связывания, в частности, для GPIb рецепторов тромбоцитов (рис. 5). Изменение конформации молекулы ФВ происходит при достижении порогового значения скорости сдвига 5000 с^{-1} [29]. Механо-чувствительным элементом молекулы ФВ является домен A2. Его особенная вторичная и третичная структура позволяет осуществлять конформационный переход под действием гидродинамических сил, который далее передается на A1 и последующие домены [30, 31]. ФВ активируется

под действием скоростей сдвига не только в суспензии, но и при взаимодействии с коллагеном субэндотелиального матрикса кровеносных сосудов [32].

ФВ высвобождается в кровотоке в виде СВМФВ, которые чрезвычайно реактивны и гиперадгезивны. Они склонны к взаимодействию с тромбоцитами, вызывая их спонтанную адгезию и агрегацию, связываясь с рецепторами GPIb. Поэтому сразу после секреции молекулы ФВ подвергаются протеолизу металлопротеиназой ADAMTS-13 (дизинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновым мотивом 1-го типа, 13) [33].

ADAMTS-13 является плазменной металлопротеиназой, которая расщепляет циркулирующий ФВ между аминокислотами Thr 1605 и Met 1606 в домене A2 до более коротких, менее гемостатически активных мультимеров. Для «разрезания» СВМФВ ADAMTS-13 необходимо, чтобы ФВ развернулся в потоке и обнажил сайт расщепления в домене A2 [33]. Важно отметить, что для выполнения своих функций ADAMTS-13 также нуждается в конформационном изменении. Было показано, что активация ADAMTS-13 происходит при его взаимодействии с D4-CK фрагментом молекулы ФВ [34]. Нарушение баланса между активностью ADAMTS-13 и протеолизом ФВ может привести к ряду патологических состояний. При врожденном или приобретенном дефиците ADAMTS-13 наблюдается увеличение доли СВМФВ среди циркулирующих в крови мультимеров ФВ, что может приводить к развитию тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) [35]. С другой стороны, усиленный протеолиз мультимеров ФВ может вызывать клинически значимые кровотечения. Например, мутантный ФВ, который присутствует при БВ типа 2A, подвержен усиленному расщеплению ADAMTS-13, что приводит к потере

ВМФВ [36]. При синдроме Хейда (Heyde) также наблюдается усиление протеолитической активности ADAMTS-13 в отношении ВМФВ, активируемых при прохождении через стенозированное устье аорты [37].

Еще одним важным механизмом в регуляции размера мультимеров ФВ, а следовательно, и его функции является процесс самоассоциации молекул ФВ (рис. 5). Конформационные изменения домена А2 способствуют гомотипическому взаимодействию между молекулами ФВ [38]. Процесс самоассоциации позволяет ФВ создавать сети, где один тромбоцит через рецепторы GPIb связывает больше одной молекулы ФВ (рис. 5). Кроме того, сети из ФВ не подвергаются расщеплению протеазой ADAMTS-13. Механо-чувствительный домен А2 обеспечивает баланс регуляции размера мультимеров ФВ, уменьшая их посредством протеолиза ADAMTS-13 и увеличивая путем самоассоциации. Регулирующим фактором в разделении этих путей, по-видимому, являются ионы Ca^{2+} . Снижение уровня Ca^{2+} способствует смещению баланса в сторону процесса самоассоциации мультимеров ФВ [38].

Таким образом, функциональное состояние молекул ФВ зависит от двух значимых механизмов – влияния условий потока крови и размера мультимеров ФВ. Развернутый ФВ открывает участки связывания с тромбоцитами, лейкоцитами и коллагенами. ФВ выполняет три основные функции: опосредование адгезии тромбоцитов к месту повреждения сосудистой стенки, связывание и защита FVIII и рекрутирование лейкоцитов для их последующей экстравазации. Помимо этих основных функций, ФВ является переносчиком в кровотоке некоторых белков (остеопротегерин, ангиопоэтин-2, галектины 1 и 3), участвует в ангиогенезе, а также пролиферации гладкомышечных клеток [39].

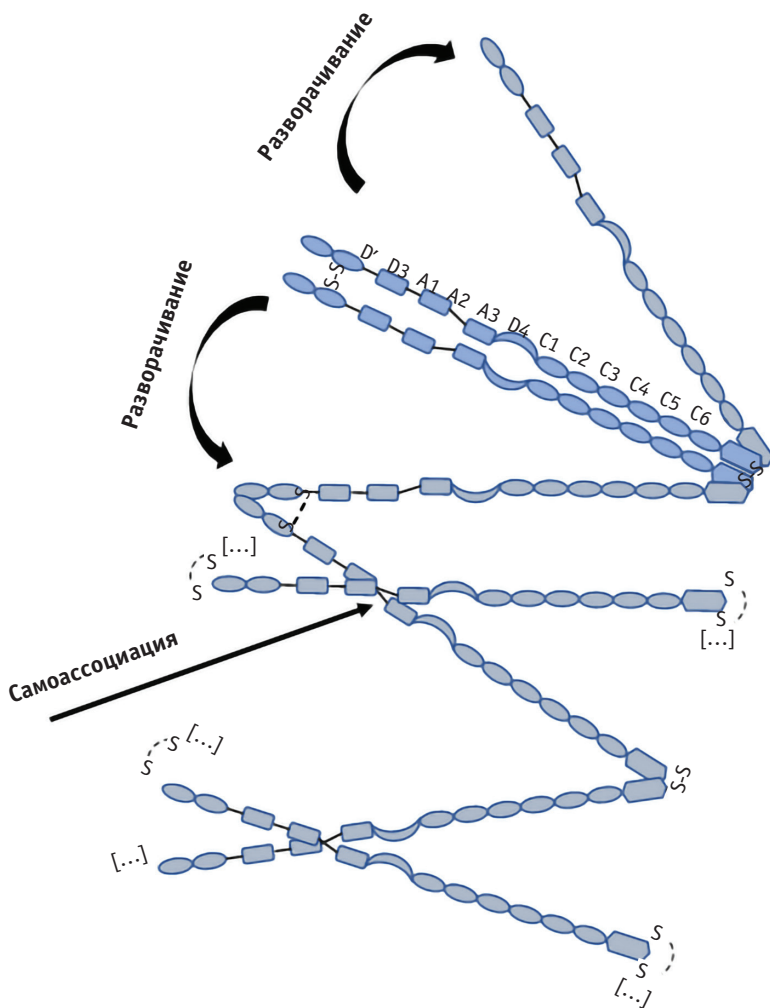
В последние годы появляется все больше данных о том, что тромбоциты не только осуществляют нормальный гемостаз и участвуют в развитии тромботических осложнений, но и играют важную роль в развитии воспалительных заболеваний [40]. Для описания взаимодействия между воспалительными и тромботическими механизмами в 2020 г. на Третьей Маастрихтской консенсусной конференции по тромбозам был предложен термин «тромбовоспаление» [41]. ФВ может представлять собой возможный связующий мост между гемостатическим и воспалительным путями, опосредующий адгезию и рекрутирование как тромбоцитов, так и лейкоцитов. Этот связующий мост – процесс, состоящий из активации эндотелия, секреции мультимеров ФВ, его разворачивания и расщепления ADAMTS-13, построения гиперадгезивных нитей ФВ, а также ФВ-опосредованной адгезии тромбоцитов [42]. ФВ может связывать тромбоз и воспаление при развитии артериального и венозного тромбоза, в том числе атеротромбоза и инсульта [42, 43].

ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ФАКТОРОМ ФОН ВИЛЛЕБРАНДА

В нормальных условиях молекулы ФВ и тромбоциты циркулируют в кровотоке, не взаимодействуя друг с другом. Этот баланс регулируется концентрацией ФВ и размером его молекул, скоростью сдвига в кровотоке и протеолитической активностью ADAMTS-13. При сдвиговом потоке сила, действующая на молекулу ФВ, увеличивается пропорционально квадрату длины мультимера ФВ [44]. Таким образом, обеспечивается эффективный механизм гидродинамической регуляции размеров мультимеров ФВ за счет их разворачивания и расщепления в домене А2 посредством ADAMTS-13. Активация ВМФВ гидродинамическими силами при

РИСУНОК 5. Схематическое изображение регуляции размера молекулы фактора фон Виллебранда под действием гидродинамических сил (изменен из [30])

FIGURE 5. A scheme of hydrodynamic force-induced regulation of the von Willebrand factor molecule size (modified from [30])



При высоких скоростях сдвига фактора фон Виллебранда разворачивается и открывает сайты связывания для тромбоцитов, лейкоцитов, белков и факторов свертывания. В то же время благодаря механизму трехмерного обмена развернутые димеры могут взаимодействовать друг с другом, обеспечивая самоассоциацию фактора фон Виллебранда.

At high shear rates, von Willebrand factor unfolds and presents binding sites for platelets, leukocytes, proteins, and coagulation factors. At the same time, unfolded dimers can interact with each other and self-associate through the mechanism of three-dimensional exchange.

повреждении стенки артерии необходима для обеспечения нормального гемостаза. Однако в случае патологической активации нерасщепленного ФВ (СВМФВ) при более низких физиологических скоростях сдвига может развиваться тромбоз в интактных артериях.

Нарушение этого баланса за счет изменений в каких-либо элементах может приводить к геморрагическим нарушениям (БВ, приобретенный синдром Виллебранда) или тромботическим нарушениям (ТТП). Высокий уровень ФВ в плазме крови может быть одним из факторов риска тромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушение соотношения уровня ФВ/ADAMTS-13 в плазме крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией связано с тяжелым течением заболевания и развитием тромбозэмболических осложнений.

Болезнь Виллебранда

БВ – наиболее распространенная патология, развивающаяся вследствие дефицита или дисфункции ФВ, наиболее частое нарушение свертываемости крови. Частота распространения БВ в популяции достигает 1% [36]. Постановка диагноза БВ может вызывать затруднения в связи с вариабельностью фенотипа кровотечения, уровня ФВ в плазме крови и классификацией заболевания по широкому спектру подтипов. Диагностический подход к БВ основан на двух основных аспектах – изучении анамнеза для оценки тяжести фенотипа кровотечений и лабораторном определении количества и активности связывания тромбоцитов и ФВ, а также активности FVIII.

Современная классификация БВ, предложенная в 2006 г. Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH), включает 3 типа БВ: тип 1 – частичный количественный дефицит ФВ, тип 2 – качественные отклонения в структуре ФВ, тип 3 – почти

полное отсутствие ФВ с очень низким уровнем FVIII. БВ типа 2 подразделяется на 4 подтипа: тип 2А характеризуется снижением или отсутствием ВМФВ, тип 2В – усилением функции ФВ с увеличением сродства к тромбоцитам, тип 2М – снижением способности ФВ связываться с тромбоцитами или коллагеном, а тип 2N – уменьшением способности ФВ связываться с FVIII [45]. В 2021 г. в рамках этой классификации была добавлена БВ типа 1С, при которой происходит повышенный клиренс ФВ, сказывающийся на его гемостатической функции [46].

БВ характеризуется чрезмерными кожно-слизистыми кровотечениями, например, носовым кровотечением, длительным кровотечением из мелких ран и полости рта, желудочно-кишечным кровотечением. Кровотечения в полость суставов развиваются в более тяжелых случаях – у пациентов с БВ типа 3, поскольку они также связаны с тяжелым дефицитом фактора свертывания VIII [47]. При БВ типа 2 и 3 также описаны ангиодисплазии желудочно-кишечного тракта [48].

Диагностика БВ основывается в первую очередь на выявлении клинических симптомов и применении лабораторных тестов – определении активности и уровня ФВ в плазме крови, а также определении активности фактора VIII. Более специализированные лабораторные методы позволяют классифицировать БВ по различным типам и подтипам. Лечение БВ основано на повышении уровня ФВ в плазме крови, которое достигается тремя основными подходами. Это заместительная терапия ФВ и FVIII, полученными из плазмы здоровых добровольцев, терапия десмопрессинем (синтетический аналог вазопрессина, стимулирующего высвобождение молекул ФВ из эндотелиальных клеток), введение рекомбинантного ФВ, одобренного к применению в 2015 г. [49].

Приобретенный синдром Виллебранда и синдром Хейда

Помимо наследственной БВ, существует приобретенный синдром Виллебранда, впервые описанный в 1968 г. J.V. Simone et al. [50]. В отличие от БВ, приобретенный синдром Виллебранда возникает у взрослых пациентов без кровотечений в личном или семейном анамнезе и часто ассоциируется со множеством основных заболеваний, таких как лимфо-, миелопролиферативные и сердечно-сосудистые заболевания. Из-за отсутствия крупных исследований фактическая распространенность приобретенного синдрома Виллебранда в общей популяции остается неопределенной и недооцененной. Одной из причин может являться гиподиагностика патологии ФВ среди пациентов с гематологическими заболеваниями, не говоря уже об иммунологических или сердечно-сосудистых.

Приобретенный синдром Виллебранда приводит к тяжелым кровотечениям не только из-за снижения уровня ФВ в плазме крови, но также из-за сопутствующего снижения уровня FVIII. Спектр кровотечений варьирует от кровотечений из сосудов слизистых оболочек, включая носовые кровотечения, кожные гематомы, гематурию и желудочно-кишечные кровотечения, до суставных и мышечных кровотечений [51]. Связь между приобретенным синдромом Виллебранда и желудочно-кишечным кровотечением была хорошо описана при синдроме Хейда в 1958 г. Долгое время считалось, что синдром Хейда развивается вследствие артериовенозных мальформаций в основном в толстой кишке. Позже при эндоскопических исследованиях были выявлены мелкие сосудистые сплетения в подслизистой оболочке кишечника [52]. Впоследствии было обнаружено, что клинические проявления синдрома Хейда эффективнее исчезают после

замены аортального клапана, чем после резекции толстой кишки [52]. Позже, в 1992 г., T.E. Warkentin et al. выдвинули гипотезу, что механические факторы в месте стенозированного аортального клапана приводят к истощению ВМФВ, в связи с чем основной причиной развития желудочно-кишечных кровотечений может быть приобретенный синдромом Виллебранда [53]. Было показано, что истощение ВМФВ усиливает васкуляризацию и ангиогенез [54], что может объяснить ангиодисплазию желудочно-кишечного тракта, наблюдаемую у пациентов с тяжелым стенозом аортального клапана и приобретенным синдромом Виллебранда.

По последним данным у 70–80% пациентов с тяжелым стенозом аортального клапана наблюдается снижение ВМФВ, однако желудочно-кишечные кровотечения (развитие синдрома Хейда) наблюдаются у 7–20% людей [55]. Синдром Хейда развивается вследствие потери ВМФВ при их прохождении через стенозированный аортальный клапан, что приводит к развитию приобретенного синдрома Виллебранда и кровотечениям из ангиодисплазии желудочно-кишечного тракта [55]. При гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией выносящего тракта левого желудочка, выраженной митральной регургитации и использовании устройств вспомогательного кровообращения также могут возникать условия для высокоскоростных потоков, приводящих к снижению количества ВМФВ за счет усиления протеолиза ADAMTS-13 при сохранении массовой концентрации ФВ в плазме крови [52]. В работе A. Casonato et al. продемонстрированы данные о том, что за приобретенным синдромом Виллебранда может скрываться ранее не диагностированная врожденная БВ типа 2А [37].

Диагностика приобретенного синдрома Виллебранда является сложной задачей, поскольку клинические и лабораторные

характеристики частично совпадают с признаками наследственной БВ, но у пациентов отсутствуют эпизоды кровотечения в личном или семейном анамнезе. Лабораторные тесты, используемые для диагностики приобретенного синдрома Виллебранда, аналогичны применяемым при врожденной БВ. Однако наиболее важными являются оценка размеров мультимеров ФВ с помощью электрофореза, а также исследование плазмы крови на наличие антител к ФВ. Так как приобретенный синдром Виллебранда является следствием основного заболевания, важно точно его диагностировать. Лечение приобретенного синдрома Виллебранда зависит от основного заболевания. Поэтому в первую очередь необходимо корректировать первичную патологию. Например, при синдроме Хейда транскатетерная трансплантация аортального клапана снижает проявление симптомов желудочно-кишечного кровотечения [55].

Фактор фон Виллебранда и ишемическая болезнь сердца

В ряде исследований была оценена связь между уровнем ФВ в плазме крови и тромбозомболическими осложнениями сердечно-сосудистых заболеваний [56–58]. В отличие от слабой корреляции с сердечно-сосудистыми заболеваниями в общей популяции, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) уровень ФВ в плазме крови является значимым прогностическим фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [59]. Уровень ФВ в плазме крови обычно повышается при развитии острого коронарного синдрома. Степень высвобождения ФВ в плазму крови является независимым предиктором неблагоприятного клинического исхода у таких пациентов.

Уровень ФВ в плазме крови может влиять на развитие ИБС [57]. C.D. Seaman et al. показали, что ИБС у пациентов с БВ наблюдается

реже. В регистровом исследовании, включавшем 7556 случаев, связанных с БВ, и 19 918 970 случаев, не связанных с ней, ИБС реже встречалась у пациентов с БВ (15,0%), чем у пациентов без нее (26,0%). С учетом основных факторов риска ИБС вероятность ее развития у пациентов с БВ осталась ниже, чем у пациентов без БВ [56]. Уровень ФВ в плазме крови также различается у здоровых людей и пациентов с ИБС. У 110 пациентов (средний возраст 58 ± 20 лет) с ИБС уровень ФВ в плазме составил $141,78 \pm 20,53$ МЕ/дл, тогда как в контрольной группе здоровых добровольцев уровень ФВ в плазме составил $111,95 \pm 17,15$ МЕ/дл [57].

Патофизиологические данные свидетельствуют о том, что ФВ является не только маркером, но и эффектором в патогенезе инфаркта миокарда (ИМ) [60]. ФВ синтезируется и высвобождается эндотелиальными клетками сосудов в ответ на различные стимулы, связанные с острой ишемией, включая гипоксию, воспалительные цитокины, тромбин и адреналин. ФВ играет важную роль в образовании артериальных тромбов.

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

ТТП – это редкая жизнеугрожающая тромботическая микроангиопатия, в основе которой лежит тяжелый дефицит ADAMTS-13. При ТТП наблюдается усиление агрегации тромбоцитов с образованием тромбоцитарных (гиалиновых) тромбов, состоящих из тромбоцитов и ФВ, в мелких сосудах большинства органов. В первую очередь происходит поражение головного мозга, почек и легких. Повышенное потребление тромбоцитов приводит к развитию тромбоцитопении, а сужение просвета сосудов вызывает микроангиопатическую гемолитическую анемию (механическое разрушение эритроцитов), что приводит к ишемии важнейших органов.

Распространенность ТТП составляет примерно 10 случаев на 1 млн чел., а заболеваемость – примерно 1–2 новых случая на 1 млн чел. [61]. Выделяют два вида ТТП – наследственную и приобретенную. Наследственная ТТП встречается редко (5% от всех случаев) и вызывается рецессивными мутациями гена ADAMTS-13, приводящими к дефициту фермента. Приобретенная ТТП (95% от всех случаев) может иметь множество причин, однако наиболее распространенной является наличие аутоантител против ADAMTS-13 [61].

Первый случай ТТП был описан Мошковицем в 1924 г. у шестнадцатилетней девочки, у которой внезапно появились слабость, боль, бледность, жар и петехии [61]. В последние десятилетия был сделан ряд фундаментальных открытий, которые привели к прорыву в понимании механизма развития ТТП. В 1982 г. J.L. Moake et al. в плазме крови у пациентов с ТТП обнаружили СВМФВ, соответствующие по размеру тем, что хранятся в α -гранулах тромбоцитов и тельцах ВП эндотелиальных клеток [62]. Гипотеза J.L. Moake et al. объясняла наличие СВМФВ в плазме крови отсутствием протеазы, расщепляющей их. В 2001 г. эта протеаза была выделена, очищена и идентифицирована как ADAMTS-13 [63].

Основанием для постановки диагноза ТТП является снижение активности ADAMTS-13 < 10%. В диагностике также прибегают к оценке уровня аутоантител анти-ADAMTS-13 в плазме крови и анализу гена, кодирующего ADAMTS-13 [61].

ТТП характеризуется агрессивным течением и требует начала терапии уже в первые часы возникновения. При отсутствии адекватного оперативно назначенного лечения показатель летальности может достигать 100%. Терапия первой линии включает ежедневный плазмаферез с переливанием свежзамороженной плазмы крови здоровых

добровольцев и иммуносупрессию кортикостероидами. Часто к терапии первой линии добавляют цитотоксическую терапию гуманизированными моноклональными антителами против CD20 (ритуксимаб), блокирующих выработку аутоантител против ADAMTS-13. Недавно появился препарат моноклональных антител против A1 домена ФВ (каплацизумаб), применяемый в дополнение к заместительной терапии. Он блокирует взаимодействие между СВМФВ и тромбоцитами [64]. В последние годы исследуется возможность применения рекомбинантного ADAMTS-13 для лечения врожденной формы ТТП [65]. Другим препаратом, воздействующим на ФВ, является анфибатид. Его механизм действия аналогичен механизму действия каплацизумаба [66].

Роль фактора фон Виллебранда в развитии тромботических осложнений при COVID-19

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) способствует развитию спектра поврежденных различных органов и систем. У некоторых пациентов наблюдается тяжелое течение заболевания с избыточным воспалительным ответом, которое может быть связано с коагулопатией и повреждением эндотелия [67]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 может повышаться высвобождение СВМФВ вследствие прямого повреждения эндотелия коронавирусом SARS-CoV-2. Это приводит к повышению потребления протеазы ADAMTS-13 и ее истощению. В результате большое количество СВМФВ может способствовать образованию микротромбов [68]. Количественный дисбаланс между ФВ и ADAMTS-13 увеличивает состояние гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19. Таким образом, коагулопатия при COVID-19 развивается из-за нарушения соотношения ФВ/ADAMTS-13 [69–71].

Патогенез тромботических осложнений при COVID-19 может иметь сходство с патогенезом ТТП, в основе которой также лежит нарушение соотношения ФВ/ADAMTS-13.

Нарушения гемостаза при COVID-19 ассоциированы с повышенным риском летального исхода. Анализ секционных данных пациентов, погибших от COVID-19, указывает на наличие множественных геморрагических повреждений в альвеолах, помимо диффузного повреждения самих альвеол. Также отмечаются признаки тромботической микроангиопатии в легких [72]. Есть несколько потенциальных механизмов, которые могут объяснить связь между COVID-19 и коагулопатией на молекулярном и клеточном уровнях [73]. Тем не менее необходимы дополнительные исследования, чтобы полученные данные способствовали поиску новых терапевтических подходов.

Регулирующие органы здравоохранения разных стран и Всемирная организация здравоохранения рекомендуют использовать антикоагулянты (нефракционированный и низкомолекулярный гепарин) для профилактики тромботических и тромбоэмболических осложнений. Несмотря на то что ряд исследований указывает на эффективность применения антикоагулянтов в снижении внутрибольничной смертности, различия в методологии исследований, популяциях и терапевтических подходах могут влиять на достоверность результатов [74].

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА

Существующие лабораторные методы были разработаны в первую очередь для диагностики и классификации БВ. Диагностика БВ начинается с определения уровня ФВ в плазме крови (антиген ФВ – ФВ:Аг). Уровень ФВ:Аг в плазме крови обычно анализируют

с помощью иммуноферментного анализа. Также в клиническую практику был внедрен автоматизированный метод на основе турбидиметрической оценки латексных микросфер, покрытых антителами к ФВ [25]. Однако для постановки правильного диагноза и классификации решающее значение имеет анализ функциональной активности ФВ.

1. **Анализ ристоцетин-кофакторной активности ФВ (ФВ:RCo).** ФВ:RCo основан на анализе спонтанной агрегации тромбоцитов при активации ФВ антибиотиком ристоцетином. На сегодняшний день ФВ:RCo является полностью автоматизированным тестом. На протяжении десятилетий анализ ФВ:RCo был золотым стандартом для измерения активности ФВ, что позволило накопить большой опыт его использования. Более того, большинство данных, касающихся связи уровня ФВ в плазме крови с применяемыми в лечении БВ десмопрессинном или концентратами ФВ, были получены с помощью ФВ:RCo [75]. Однако у анализа ФВ:RCo много недостатков, что осложняет стандартизацию получаемых результатов. Тесты имеют низкую чувствительность, что не позволяет оценить активность ФВ при концентрации < 10 МЕ/дл. Кроме того, поскольку соотношение ФВ:RCo/ФВ:Аг имеет важное значение для диагностики БВ, такая низкая чувствительность может привести к потенциальным ошибкам. Еще один важный недостаток заключается в том, что ФВ:RCo определяет два параметра: 1) связывание ристоцетина с ФВ и 2) связывание активированного ристоцетином ФВ с тестируемыми тромбоцитами, т. е. активация ФВ происходит нефизиологическим агентом – ристоцетином.

2. **Анализ связывания ФВ с GPIIb, иницируемого ристоцетином (ФВ:GPIIbR).** В 2000 г. K. Vanhoorelbeke et al. разработали тест на основе иммуноферментного

анализа (ИФА), в котором с помощью моноклональных антител на дно планшета были сорбированы только рецепторы тромбоцитов – рекомбинантный GPIb [76]. Впоследствии этот же принцип был использован для разработки автоматических тестов с латексными или магнитными частицами. Было показано, что эта методика имеет лучшую точность и воспроизводимость результатов, по сравнению с традиционным тестом ФВ:RCo. Автоматическое выполнение теста ФВ:GPIbR позволяет точно и с высокой чувствительностью определять активность ФВ [75].

3. Анализ связывания ФВ с мутантным GPIb с усилением функции (ФВ:GPIbM). Использование в оценке активности ФВ рекомбинантных мутантных фрагментов GPIb тромбоцитов позволяет спонтанно связываться ФВ и мутантному GPIb без ристоцетина. Опубликованные данные подтверждают, что результаты, полученные с помощью ФВ:GPIbM, соответствуют результатам оценки ФВ:RCo [77]. ФВ:GPIbM является более точным и чувствительным, чем ФВ:RCo. Кроме того, измерение ФВ:GPIbM с помощью ИФА позволит различать БВ типа 2А и 2В [75].

4. Анализ функционального состояния ФВ на основе связывания моноклональных антител (ФВ:Ab). В анализе ФВ:Ab используется наноантитело ламы, которое распознает активную конформацию ФВ (домен А1), что позволяет обнаруживать конституционально активный ФВ при БВ типа 2В и ТТП. Однако тест не позволяет оценить активность ФВ. Было показано, что результаты, полученные с использованием этого теста, соответствуют результатам, полученным с помощью ФВ:RCo [25].

5. Анализ мультимеров ФВ. Учитывая влияние размера мультимеров ФВ на его функцию, мультимерный анализ имеет важное значение как в диагностике ТТП

и определенных типов БВ, так и в выявлении дефицита ВМФВ при синдроме Хейда [78]. Однако существенные требования к опыту персонала и отсутствие стандартизации ограничивают возможности применения этого теста.

6. Анализ коллаген-связывающей функции ФВ. Способность ФВ специфически связываться с коллагеном – еще один важный показатель, который можно оценить в лабораторных условиях. Анализ способности ФВ связываться с коллагенами разных типов проводят с помощью ИФА [25]. Было показано, что коллаген-связывающая функция у ВМФВ эффективнее, чем у мультимеров меньшего размера. Поэтому этот тест также может быть использован для определения мультимерного состава пула ФВ [25].

Таким образом, для диагностики БВ и ее типов необходим широкий набор тестов. Чтобы упростить тестирование (например, при скрининге нарушений свертываемости крови или в условиях неотложной помощи) необходимо иметь тест, который может быстро исключить БВ или какой-либо дефект тромбоцитов. В качестве такого теста было предложено устройство Platelet Function Analyzer 100 (PFA-100), в котором анализируются образцы цельной крови. Для выполнения анализа необходимо всего 5 мин [79]. В тесте PFA-100 образец цельной крови движется через узкое отверстие в мембране, покрытое коллагеном и активаторами тромбоцитов, такими как АДФ или адреналин. Система измеряет время от начала движения образца крови через мембрану до полного закрытия отверстия (время закрытия). Скорости сдвига в отверстии достигают $5000-6000 \text{ с}^{-1}$, что достаточно для активации ФВ. Однако PFA-100 предназначен для оценки первичного гемостаза и не позволяет исследовать исключительно гемостатическую функцию ФВ. Таким образом, в настоящее

время нет широкодоступного теста, который измерял бы гемостатическую функцию ФВ в зависимости от скорости сдвига.

МИКРОФЛЮИДНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЕМОСТАЗА

Микрофлюидные устройства выполняют измерения в микрообъемах жидкостей. Хотя микрофлюидные устройства могут быть изготовлены из металла, стекла или пластмасс, в настоящее время в биологических исследованиях в большинстве случаев используют полимер полидиметилсилоксан (ПДМС). Этот силиконовый каучук является простым в использовании, недорогим, биосовместимым и прозрачным, что делает камеры из ПДМС экономичными одно-разовыми устройствами для исследования тромбообразования.

Технологию создания проточных камер из ПДМС с помощью фотолитографии предложили в 1998 г. D.C. Duffy et al. [80]. Несмотря на то что технологии создания проточных камер из ПДМС были разработаны еще в 1990-е гг., для исследования адгезионной функции тромбоцитов в составе микрофлюидных устройств они начали применяться примерно через 15 лет – в 2008 г. Стоит отметить, что сам термин «микрофлюидика» вошел в широкое использование вместе с появлением первых работ по изучению адгезии клеток в проточных камерах на основе ПДМС в 2004 г. [26]. K.V. Neeves et al. в 2008 г. предложил 13-канальное микрофлюидное устройство на основе ПДМС для анализа адгезии тромбоцитов к коллагену I типа, адсорбированному на стеклянную подложку перпендикулярно потоку, при скоростях сдвига, соответствующих артериям и венам, в объеме крови 100 мкл у мышей [81].

Микрофлюидные технологии использовались в исследованиях взаимодействия

тромбоцитов с ФВ [82]. Использование микрофлюидных технологий также внесло значительный вклад в изучение биологии ФВ. В работе Y. Zheng et al. было показано, что при стимулировании высвобождения СВМФВ из эндотелиальных клеток молекулы ФВ образуют тяжи [83]. Это позволило предположить, что скорость потока влияет на конформацию ФВ. Эксперименты с помощью микрофлюидных технологий сыграли важную роль в исследовании функции ADAMTS-13, который расщепляет ФВ и модулирует его протромботическую активность [84].

Способы детектирования адгезировавших тромбоцитов в микрофлюидных устройствах, как правило, аналогичны методам, используемым в плоскопараллельных камерах [85]. Наиболее распространенными методами являются фазово-контрастная, флуоресцентная и сканирующая электронная микроскопия. Также объединяют несколько методов микроскопии для повышения чувствительности анализа адгезировавших тромбоцитов, а именно комбинируют исследование с помощью флуоресцентной микроскопии полного внутреннего отражения, высокоскоростной эпифлуоресцентной и дифференциально-интерференционной контрастной микроскопии [86]. Тем не менее остается необходимость разработки надежной автоматизированной процедуры анализа изображений для количественной оценки адгезии тромбоцитов в реальном времени.

На сегодняшний день опубликовано множество обзоров по теме создания и применения микрофлюидных технологий в фундаментальных и прикладных исследованиях, ограничениях и перспективах их использования в клинических условиях [87–91]. Тем не менее проблема быстрого и доступного детектирования адгезии клеток крови, в том числе тромбоцитов, до сих пор не решена.

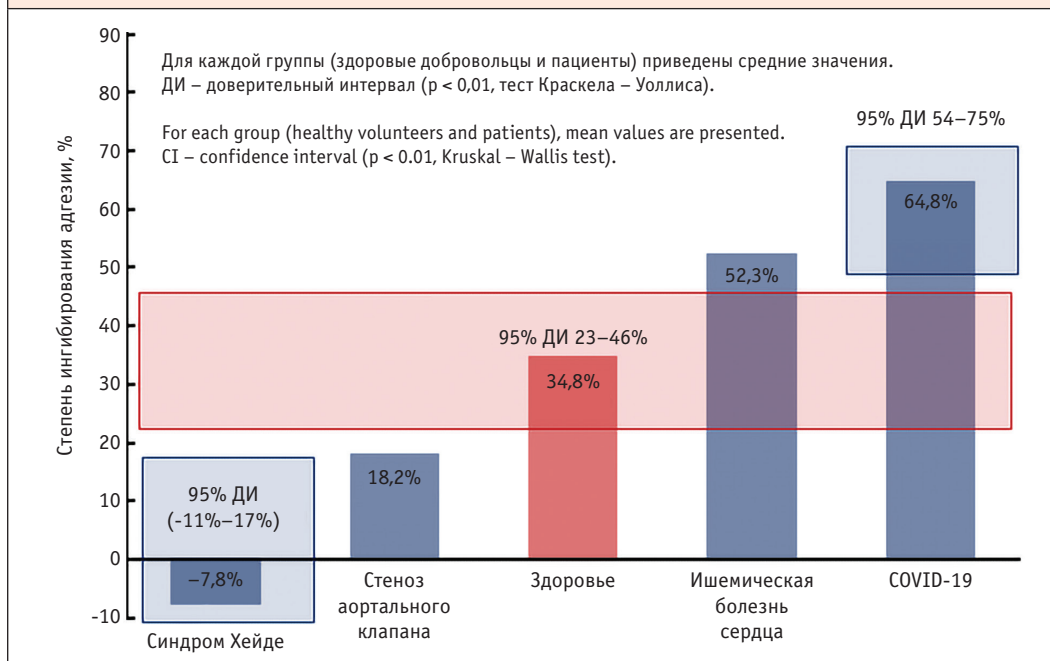
Кроме того, несмотря на достаточное количество современных работ, описывающих методики измерения адгезии клеток крови, в частности тромбоцитов, не происходит внедрения этих тестов в клиническую практику из-за трудоемкости, дороговизны оборудования и программного обеспечения, а также длительности выполнения измерений [92].

В нашей лаборатории была создана и апробирована методика исследования нарушений клеточного гемостаза на основе микрофлюидной технологии, имитирующей ток крови в сосудах. В разработанной методике реализован простой метод детекции адгезировавших клеток к оптической подложке, который позволяет быстро оценивать интенсивность адгезии клеток крови

к белковому покрытию. Подробное описание метода и самой микрофлюидной системы дано в публикациях [93–95]. С помощью разработанного устройства был исследован вклад взаимодействия ФВ и GPIb тромбоцитов в адгезию клеток крови к фибриногену в потоке в цельной крови у пациентов с синдромом Хейда, тяжелым стенозом аортального клапана, ИБС, а также COVID-19. На *рис. 6* продемонстрированы суммарные данные вклада взаимодействий ФВ и тромбоцитов в адгезию клеток крови к фибриногену в условиях потока.

Снижение и отсутствие выраженного вклада ФВ в адгезию клеток крови к фибриногену при высоких скоростях сдвига у пациентов с тяжелым стенозом аортального клапана

РИСУНОК 6. Степень ингибирования адгезии клеток крови к фибриногену при блокировании GPIb рецепторов тромбоцитов в цельной крови здоровых добровольцев и пациентов с синдромом Хейда, тяжелым стенозом аортального клапана, ранней ишемической болезнью сердца и COVID-19
FIGURE 6. Degree of inhibition of GPIb-mediated platelet adhesion to a fibrinogen-coated surface in whole blood of healthy volunteers and patients with Heyde syndrome, severe aortic valve stenosis, early coronary artery disease and COVID-19



и синдромом Хейда может свидетельствовать о снижении количества гемостатически активных ВМФВ (приобретенный синдром Виллебранда) в отсутствие снижения уровня ФВ в плазме крови. У пациентов с ИБС блокирование взаимодействия ФВ и GPIb рецепторов тромбоцитов также приводило к значимому ингибированию адгезии клеток крови (на 50,5%).

Следует отметить, что препаратов, воздействующих на ФВ и одобренных для применения в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время нет. Единственный препарат, блокирующий взаимодействие ФВ и рецепторы GPIb тромбоцитов и одобренный для клинического применения, – каплацизумаб [96]. Он представляет собой гуманизированное двухвалентное наноантитело, которое специфически блокирует сайты связывания GPIb в домене А1 ФВ. Исследования безопасности и эффективности каплацизумаба у пациентов с ИБС немногочисленны.

Результаты, полученные в исследовании адгезии клеток крови к фибриногену в условиях потока в цельной крови пациентов с COVID-19, указывают на вклад ФВ в тромбовоспалительный каскад патогенеза тяжелой формы COVID-19. Вклад ФВ в адгезию клеток крови к фибриногену у пациентов с COVID-19 значительно превышает аналогичный вклад у здоровых добровольцев. У пациентов с COVID-19 также наблюдалось

повышение уровня ФВ в плазме крови, по сравнению со здоровыми добровольцами. У большей части пациентов в исследовании был зафиксирован летальный исход от осложнений новой коронавирусной инфекции. Повышение уровня ФВ в плазме крови у пациентов с COVID-19 было отмечено и другими исследователями [71]. Таким образом, ФВ может играть важную роль в активации тромбовоспалительного каскада при COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патологическая активация ФВ играет ключевую роль в развитии артериального тромбоза, а дефицит или дисфункция ФВ могут приводить к кровотечениям. Исследование функции ФВ может иметь значение не только при БВ и ТТП, при которых изучение обусловленного патологией ФВ нарушений гемостаза обязательно, но и при сердечно-сосудистых заболеваниях, в развитии которых ФВ также может иметь значение. Однако большинство применяемых диагностических тестов не учитывают роли гидродинамических сил в активации ФВ. Для исследования функции ФВ с учетом воздействия гидродинамических сил могут использоваться микрофлюидные системы, однако в настоящее время они не применяются в клинической практике.

Поступила / Received 15.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 29.11.2022
Принята в печать / Accepted 30.11.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lenting P.J., Christophe O.D., Denis C.V. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood*. 2015;125(13):2019–2028. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-528406>.
2. Von Willebrand E.A. Hereditary pseudothrombophilia. *Haemophilia*. 1999;5(3):223–231. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1999.00302.x>.
3. Sadler J.E. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:395–424. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.67.1.395>.
4. Davie E.W., Ratnoff O.D. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*. 1964;145(3638):1310–1312. <https://doi.org/10.1126/science.145.3638.1310>.

5. Macfarlane R.G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature*. 1964;202:498–499. <https://doi.org/10.1038/202498a0>.
6. McMichael M. New models of hemostasis. *Top Companion Anim Med*. 2012;27(2):40–45. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.07.005>.
7. Reininger A.J. Function of von Willebrand factor in haemostasis and thrombosis. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl. 5):11–26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01848.x>.
8. Zimmerman T.S., Ratnoff O.D., Powell A.E. Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor 8 deficiency) and von Willebrand's disease, with observations on combined deficiencies of antihemophilic factor and proaccelerin (factor V) and on an acquired circulating anticoagulant against antihemophilic factor. *J Clin Invest*. 1971;50(1):244–254. <https://doi.org/10.1172/JCI106480>.
9. Kiouptsi K., Reinhardt C. Physiological Roles of the von Willebrand Factor-Factor VIII Interaction. *Subcell Biochem*. 2020;94:437–464. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_18.
10. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev*. 2003;17(Suppl. 1):S1–5. [https://doi.org/10.1016/s0268-960x\(03\)90000-2](https://doi.org/10.1016/s0268-960x(03)90000-2).
11. O'Donnell J.S., O'Sullivan J.M., Preston R.J.S. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol*. 2019;186(1):24–36. <https://doi.org/10.1111/bjh.15872>.
12. Ferreira C.N., Sousa M de O., Dusse L.M.S., Carvalho M das G. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(5):416–421. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000500016>.
13. Счастливец И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория. *Медицинский совет*. 2019;(16):72–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-72-77>.
14. Schastlivtsev I.V., Lobastov K.V., Tsalpin S.N., Mkrtychev D.S. Modern view on hemostasis system: cell theory. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(16):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-72-77>.
15. Smith S.A. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2009;19(1):3–10. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00389.x>.
16. Ginsburg D., Handin R.I., Bonthron D.T., Donlon T.A., Bruns G.A., Latt S.A., Orkin S.H. Human von Willebrand factor (vWF): isolation of complementary DNA (cDNA) clones and chromosomal localization. *Science*. 1985;228(4706):1401–1406. <https://doi.org/10.1126/science.3874428>.
17. Patracchini P., Calzolari E., Aiello V., Palazzi P., Banin P., Marchetti G., Bernardi F. Sublocalization of von Willebrand factor pseudogene to 22q11.22-q11.23 by in situ hybridization in a 46,X,t(X;22)(pter;q11.21) translocation. *Hum Genet*. 1989;83(3):264–266. <https://doi.org/10.1126/10.1007/BF00285168>.
18. Zhou Y.F., Eng E.T., Zhu J., Lu C., Walz T., Springer T.A. Sequence and structure relationships within von Willebrand factor. *Blood*. 2012;120(2):449–458. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-405134>.
19. Pannekoek H., Voorberg J. Molecular cloning, expression and assembly of multimeric von Willebrand factor. *Baillieres Clin Haematol*. 1989;2(4):879–896. [https://doi.org/10.1016/s0950-3536\(89\)80050-2](https://doi.org/10.1016/s0950-3536(89)80050-2).
20. James P., Rydz N. Chapter 138 – Structure, Biology, and Genetics of von Willebrand Factor. In: Hoffman R., Benz E.J. Jr, Silberstein L.E., Heslop H.E., Weitz J.I., Anastasi J. *Hematology*. Elsevier; 2018, pp. 2051–2063. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00138-4>.
21. Springer T.A. Biology and physics of von Willebrand factor concatamers. *J Thromb Haemost*. 2011;9(Suppl. 1):130–143. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04320.x>.
22. Berriman J.A., Li S., Hewlett L.J., Wasilewski S., Kiskin F.N., Carter T. et al. Structural organization of Weibel-Palade bodies revealed by cryo-EM of vitrified endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(41):17407–17412. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902977106>.
23. Van de Ven W.J., Voorberg J., Fontijn R., Pannekoek H., van den Ouweland A.M., van Duijnhoven H.L. et al. Furin is a subtilisin-like proprotein processing enzyme in higher eukaryotes. *Mol Biol Rep*. 1990;14(4):265–275. <https://doi.org/10.1007/BF00429896>.
24. Matsui T., Titani K., Mizuochi T. Structures of the asparagine-linked oligosaccharide chains of human von Willebrand factor. Occurrence of blood group A, B, and H(O) structures. *J Biol Chem*. 1992;267(13):8723–8731. Available at: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)50338-6/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)50338-6/pdf).
25. Bowen D.J. An influence of ABO blood group on the rate of proteolysis of von Willebrand factor by ADAMTS13. *J Thromb Haemost*. 2003;1(1):33–40. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00007.x>.
26. Ng C.J., Di Paola J. von Willebrand Disease: Diagnostic Strategies and Treatment Options. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(3):527–541. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.02.004>.

26. Jonnalagadda D., Izu L.T., Whiteheart S.W. Platelet secretion is kinetically heterogeneous in an agonist-responsive manner. *Blood*. 2012;120(26):5209–5216. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-445080>.
27. Blair P., Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*. 2009;23(4):177–189. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2009.04.001>.
28. Kim D.A., Ashworth K.J., Di Paola J., Ku D.N. Platelet α -granules are required for occlusive high-shear-rate thrombosis. *Blood Adv*. 2020;4(14):3258–3267. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002117>.
29. Schneider S.W., Nuschele S., Wixforth A., Gorzelanny C., Alexander-Katz A., Netz R.R., Schneider M.F. Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(19):7899–903. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608422104>.
30. Lancellotti S., Sacco M., Basso M., De Cristofaro R. Mechanochemistry of von Willebrand factor. *Biomol Concepts*. 2019;10(1):194–208. <https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0022>.
31. Zhang Q., Zhou Y.F., Zhang C.Z., Zhang X., Lu C., Springer T.A. Structural specializations of A2, a force-sensing domain in the ultralarge vascular protein von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(23):9226–9231. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903679106>.
32. Bryckaert M., Rosa J.P., Denis C.V., Lenting P.J. Of von Willebrand factor and platelets. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(2):307–326. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1743-8>.
33. South K., Lane D.A. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. *J Thromb Haemost*. 2018;16(1):6–18. <https://doi.org/10.1111/jth.13898>.
34. South K., Luken B.M., Crawley J.T., Phillips R., Thomas M., Collins R.F. et al. Conformational activation of ADAMTS13. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(52):18578–18583. <https://doi.org/10.1073/pnas.1411979112>.
35. Saha M., McDaniel J.K., Zheng X.L. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1889–1900. <https://doi.org/10.1111/jth.13764>.
36. Fogarty H., Doherty D., O'Donnell J.S. New developments in von Willebrand disease. *Br J Haematol*. 2020;191(3):329–339. <https://doi.org/10.1111/bjh.16681>.
37. Casonato A., Galletta E., Cella G., Barbon G., Daidone V. Acquired von Willebrand Syndrome Hiding Inherited von Willebrand Disease Can Explain Severe Bleeding in Patients With Aortic Stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(9):2187–2194. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314656>.
38. Zhang C., Kelkar A., Neelamegham S. von Willebrand factor self-association is regulated by the shear-dependent unfolding of the A2 domain. *Blood Adv*. 2019;3(7):957–968. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030122>.
39. Rauch A., Wohner N., Christophe O.D., Denis C.V., Susen S., Lenting P.J. On the versatility of von Willebrand factor. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013046. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2013.046>.
40. Nicolai L., Massberg S. Platelets as key players in inflammation and infection. *Curr Opin Hematol*. 2020;27(1):34–40. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000551>.
41. D'alessandro E., Becker C., Bergmeier W., Bode C., Bourne J.H., Brown H. et al. Thrombo-Inflammation in Cardiovascular Disease: An Expert Consensus Document from the Third Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. *Thromb Haemost*. 2020;120(4):538–564. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708035>.
42. Chen J., Chung D.W. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13. *Blood*. 2018;132(2):141–147. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-769000>.
43. Nieswandt B., Kleinschnitz C., Stoll G. Ischaemic stroke: a thrombo-inflammatory disease? *J Physiol*. 2011;589(17):4115–4123. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.212886>.
44. Zhang X., Halvorsen K., Zhang C.Z., Wong W.P., Springer T.A. Mechanoenzymatic cleavage of the ultralarge vascular protein von Willebrand factor. *Science*. 2009;324(5932):1330–1334. <https://doi.org/10.1126/science.1170905>.
45. Sadler J.E., Budde U., Eikenboom J.C., Favaloro E.J., Hill F.G., Holmberg L. et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee of von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006;4(10):2103–2114. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x>.
46. James P.D., Connell N.T., Ameer B., Di Paola J., Eikenboom J., Giraud N. et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021;5(1):280–300. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003265>.
47. Van Galen K.P., Mauer-Bunschoten E.P., Leebeek F.W. Hemophilic arthropathy in patients with von Willebrand disease. *Blood Rev*. 2012;26(6):261–266. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.09.002>.
48. Calmette L., Clauser S. La maladie de Willebrand. *Rev Med Interne*. 2018;39(12):918–924. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.08.005>.

49. Leebeek F.W., Eikenboom J.C. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(21):2067–2080. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1601561>.
50. Simone J.V., Cornet J.A., Abildgaard C.F. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood.* 1968;31(6):806–812. <https://doi.org/10.1182/blood.V31.6.806.806>.
51. Leebeek F.W.G. New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome. *Hemasphere.* 2021;5(6):e586. <https://doi.org/10.1097/H59.0000000000000586>.
52. Ibrahim H., Rondina M.T., Kleiman N.S. Von Willebrand factor and the aortic valve: Concepts that are important in the transcatheter aortic valve replacement era. *Thromb Res.* 2018;170:20–27. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.07.028>.
53. Warkentin T.E., Moore J.C., Morgan D.G. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet.* 1992;340(8810):35–37. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92434-h](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92434-h).
54. Randi A.M., Smith K.E., Castaman G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood.* 2018;132(2):132–140. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-769018>.
55. Theis S.R., Turner S.D. *Heyde Syndrome.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551625/>.
56. Seaman C.D., Yabes J., Comer D.M., Ragni M.V. Does deficiency of von Willebrand factor protect against cardiovascular disease? Analysis of a national discharge register. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):1999–2003. <https://doi.org/10.1111/jth.13142>.
57. Xu A.G., Xu R.M., Lu C.Q., Yao M.Y., Zhao W., Fu X. et al. Correlation of von Willebrand factor gene polymorphism and coronary heart disease. *Mol Med Rep.* 2012;6(5):1107–1110. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.1037>.
58. Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D., Haverkate F., van de Loo J.C. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med.* 1995;332(10):635–641. <https://doi.org/10.1056/NEJM199503093321003>.
59. Spiel A.O., Gilbert J.C., Jilka B. von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes. *Circulation.* 2008;117(11):1449–1459. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.722827>.
60. Morange P.E., Simon C., Alessi M.C., Luc G., Arveiler D., Ferrieres J. et al. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study. *Circulation.* 2004;109(11):1343–1348. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000120705.55512.EC>.
61. Joly B.S., Coppo P., Veyradier A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(6):383–395. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1611423>.
62. Moake J.L., Rudy C.K., Troll J.H., Weinstein M.J., Colanino N.M., Azocar J. et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1982;307(23):1432–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJM198212023072306>.
63. Fujikawa K., Suzuki H., McMullen B., Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood.* 2001;98(6):1662–1666. <https://doi.org/10.1182/blood.v98.6.1662>.
64. Hollifield A.L., Arnall J.R., Moore D.C. Caplacizumab: an anti-von Willebrand factor antibody for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(15):1201–1207. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa151>.
65. Scully M., Knöbl P., Kentouche K., Rice L., Windyga J., Schneppenheim R. et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;130(19):2055–2063. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788026>.
66. Bhogal P., Jensen M., Hart D., Makalanda L., Collins G.B., Spooner O., Jaffer O. Von Willebrand factor. *Clin Med (Lond).* 2020;20(6):e279. <https://doi.org/10.7861/clinmed.let.20.6.3>.
67. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021;88(1):15–27. <https://doi.org/10.1159/000512007>.
68. Mancini I., Baronciani L., Artoni A., Colpani P., Biganzoli M., Cozzi G. et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2021;19(2):513–521. <https://doi.org/10.1111/jth.15191>.
69. Лянгузов А.В., Сергунина О.Ю., Игнатъев С.В., Ковтунова М.Е., Калинина С.Л., Семакин А.С. Роль фактора фон Виллебранда в развитии системного воспаления, коагулопатии и органических дисфункций. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2021;(3):4–11. <https://doi.org/10.25555/THR.2021.3.0979>.
- Lyanguzov A.V., Sergunina O.Yu., Ignatiev S.V., Kovtunova M.E., Kalinina S.L., Semakin A.S. The role of von Willebrand factor in the development of systemic inflammation, coagulopathy and organ dysfunctions. *Tromboz, Gemostaz I Reologiya.* 2021;(3):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.25555/THR.2021.3.0979>.

70. Favalaro E.J., Henry B.M., Lippi G. Increased VWF and Decreased ADAMTS-13 in COVID-19: Creating a Milieu for (Micro)Thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(4):400–418. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727282>.
71. Ladikou E.E., Sivaloganathan H., Milne K.M., Arter W.E., Ramasamy R., Saad R. et al. Von Willebrand factor (vWF): marker of endothelial damage and thrombotic risk in COVID-19? *Clin Med (Lond)*. 2020;20(5):e178–e182. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0346>.
72. Зайратьянц О.В. (ред.). *Патологическая анатомия COVID-19: атлас*. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020. 140 с. Режим доступа: <https://niioz.ru/upload/medialibrary/2c5/2c5e36822be6633e1cbd2e72058720ae.pdf>. Zayratyants O.V. (ed.). *The pathological anatomy of COVID-19: an atlas*. Moscow: Research Institute of Health Organization and Medical Management; 2020. 140 p. (In Russ.) Available at: <https://niioz.ru/upload/medialibrary/2c5/2c5e36822be6633e1cbd2e72058720ae.pdf>.
73. Ali M.A.M., Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(3):143–160. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.004>.
74. Parisi R., Costanzo S., Di Castelnuovo A., de Gaetano G., Donati M.B., Iacoviello L. Different Anticoagulant Regimens, Mortality, and Bleeding in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and an Updated Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(4):372–391. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726034>.
75. Bodó I., Eikenboom J., Montgomery R., Patzke J., Schneppenheim R., Di Paola J. Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(7):1345–1350. <https://doi.org/10.1111/jth.12964>.
76. Vanhoorelbeke K., Cauwenberghs N., Vauterin S., Schlamadinger A., Mazurier C., Deckmyn H. A reliable and reproducible ELISA method to measure ristocetin cofactor activity of von Willebrand factor. *Thromb Haemost.* 2000;83(1):107–113. <http://doi.org/10.1055/s-0037-1613765>.
77. Lawrie A.S., Stufano F., Canciani M.T., Mackie I.J., Machin S.J., Peyvandi F. A comparative evaluation of a new automated assay for von Willebrand factor activity. *Haemophilia.* 2013;19(2):338–342. <http://doi.org/10.1111/hae.12064>.
78. Kasai M., Osako M., Inaba Y., Yamabe K., Aoki M. Acquired von Willebrand syndrome secondary to mitral and aortic regurgitation. *J Card Surg.* 2020;35(9):2396–2398. <http://doi.org/10.1111/jocs.14796>.
79. Favalaro E.J. The Platelet Function Analyser (PFA)-100 and von Willebrand disease: a story well over 16 years in the making. *Haemophilia.* 2015;21(5):642–645. <http://doi.org/10.1111/hae.12710>.
80. Duffy D.C., McDonald J.C., Schueller O.J., Whitesides G.M. Rapid Prototyping of Microfluidic Systems in Poly(dimethylsiloxane). *Anal Chem.* 1998;70(23):4974–4984. <http://doi.org/10.1021/ac980656z>.
81. Neeves K.B., Maloney S.F., Fong K.P., Schmaier A.A., Kahn M.L., Brass L.F., Diamond S.L. Microfluidic focal thrombosis model for measuring murine platelet deposition and stability: PAR4 signaling enhances shear-resistance of platelet aggregates. *J Thromb Haemost.* 2008;6(12):2193–2201. <http://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03188.x>.
82. Tischer A., Madde P., Blancas-Mejia L.M., Auton M. A molten globule intermediate of the von Willebrand factor A1 domain firmly tethers platelets under shear flow. *Proteins.* 2014;82(5):867–878. <http://doi.org/10.1002/prot.24464>.
83. Zheng Y., Chen J., Craven M., Choi N.W., Totorica S., Diaz-Santana A. et al. In vitro microvessels for the study of angiogenesis and thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(24):9342–9347. <http://doi.org/10.1073/pnas.1201240109>.
84. Bao J., Xiao J., Mao Y., Zheng X.L. Carboxyl terminus of ADAMTS13 directly inhibits platelet aggregation and ultra large von Willebrand factor string formation under flow in a free-thiol-dependent manner. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(2):397–407. <http://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302547>.
85. Van Kruchten R., Cosemans J.M., Heemskerck J.W. Measurement of whole blood thrombus formation using parallel-plate flow chambers – a practical guide. *Platelets.* 2012;23(3):229–242. <http://doi.org/10.3109/09537104.2011.630848>.
86. Nesbitt W.S., Tovar-Lopez F.J., Westein E., Harper I.S., Jackson S.P. A multimode-TIRFM and microfluidic technique to examine platelet adhesion dynamics. *Methods Mol Biol.* 2013;1046:39–58. http://doi.org/10.1007/978-1-62703-538-5_3.
87. Branchford B.R., Ng C.J., Neeves K.B., Di Paola J. Microfluidic technology as an emerging clinical tool to evaluate thrombosis and hemostasis. *Thromb Res.* 2015;136(1):13–19. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.05.012>.
88. Neeves K.B., Onasoga A.A., Wufsus A.R. The use of microfluidics in hemostasis: clinical diagnostics and biomimetic models of vascular injury. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(5):417–423. <http://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3283642186>.
89. Colace T.V., Tormoen G.W., McCarty O.J., Diamond S.L. Microfluidics and coagulation biology. *Annu Rev Biomed Eng.* 2013;15:283–303. <http://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071812-152406>.

90. Hastings S.M., Griffin M.T., Ku D.N. Hemodynamic studies of platelet thrombosis using microfluidics. *Platelets*. 2017;28(5):427–433. <http://doi.org/10.1080/09537104.2017.1316483>.
91. Brouns S.L.N., van Geffen J.P., Heemskerk J.W.M. High-throughput measurement of human platelet aggregation under flow: application in hemostasis and beyond. *Platelets*. 2018;29(7):662–669. <http://doi.org/10.1080/09537104.2018.1447660>.
92. Schoeman R.M., Lehmann M., Neeves K.B. Flow chamber and microfluidic approaches for measuring thrombus formation in genetic bleeding disorders. *Platelets*. 2017;28(5):463–471. <http://doi.org/10.1080/09537104.2017.1306042>.
93. Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Габбасов З.А. Регистрация в реальном времени адгезии тромбоцитов на иммобилизованном на оптической подложке фибриногеновом покрытии в условиях потока. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2018;(1):48–52. Режим доступа: <http://iramn.ru/journals/ktbm/2018/3/1038/>.
Avtaeva Yu.N., Melnikov I.S., Gabbasov Z.A. Real-Time Recording of Platelet Adhesion to Fibrinogen-Coated Surface under Flow Conditions. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165(1):157–160. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4119-5>.
94. Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Охота С.Д., Зозуля Н.И., Габбасов З.А. Кинетика адгезии тромбоцитов к покрытой белком поверхности в образцах цельной крови в условиях высоких скоростей потока. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;169(2):188–192. Режим доступа: <http://iramn.ru/journals/bbm/2020/2/4778/>.
Avtaeva Yu.N., Melnikov I.S., Okhota S.D., Zozulya N.I., Gabbasov Z.A. Kinetics of Platelet Adhesion to Protein-Coated Surface in Whole Blood Samples at High Flow Rates. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;169(2):229–232. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04856-z>.
95. Gabbasov Z.A., Avtaeva Y.N., Melnikov I.S., Okhota S.D., Caprnda M., Mozos I. et al. Kinetics of platelet adhesion to a fibrinogen-coated surface in whole blood under flow conditions. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(9):e23939. <https://doi.org/10.1002/jcla.23939>.
96. Scully M., Cataland S.R., Peyvandi F., Coppo P., Knöbl P., Kremer Hovinga J.A. et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019;380(4):335–346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806311>.

Информация об авторах:

Автаева Юлия Николаевна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории клеточного гемостаза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-3701-9747>; julia_94fs@mail.ru

Мельников Иван Сергеевич, научный сотрудник лаборатории клеточного гемостаза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; младший научный сотрудник лаборатории газообмена, биомеханики и барофизиологии, Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук; 123007, Россия, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76а; <https://orcid.org/0000-0001-5241-3091>; ivsgm@mail.ru

Васильев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0002-5695-3615>; vasiliev.s@blood.ru

Габбасов Zufar Ахнафович, д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории клеточного гемостаза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0003-3878-2573>; zufargabbasov@yandex.ru

Information about the authors:

Yuliya N. Avtaeva, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Laboratory of Cellular Hemostasis, National Medical Research Center for Cardiology named after academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3701-9747>; julia_94fs@mail.ru

Ivan S. Melnikov, Researcher, Laboratory of Cellular Hemostasis, National Medical Research Center for Cardiology named after academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; Junior Researcher, Laboratory of Gas Exchange, Biomechanics and Barophysiology, State Scientific Center of the Russian Federation – The Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences; 76a, Khoroshevskoye Shosse, Moscow, 123007, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5241-3091>; ivsgm@mail.ru

Sergey A. Vasiliev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5695-3615>; vasiliev.s@blood.ru

Zufar A. Gabbasov, Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Laboratory of Cellular Hemostasis, National Medical Research Center for Cardiology named after academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3878-2573>; zufargabbasov@yandex.ru

<https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-103-112>



Клинический случай / Clinical case

Возможности оценки системы гемостаза при фибрилляции предсердий и тромбозе ушка левого предсердия

З.А. Гебекова¹, И.И. Иванов²✉, ilya.ivanov.mgmu@mail.ru, А.А. Кудрявцева¹, Е.В. Колпачкова¹, А.А. Соколова¹, В.П. Седов¹, Д.А. Напалков¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Основную опасность при фибрилляции предсердий (ФП) для пациента представляет тромбозэмболический синдром, частота которого составляет 8–15%. Наиболее частым источником тромбозэмболии при фибрилляции предсердий является ушко левого предсердия. Частота выявления тромба в полости ушка левого предсердия при ФП составляет 15,2% при отсутствии антикоагулянтной терапии и 1–8% у пациентов на фоне приема препаратов этой группы. Причина формирования тромбов данной локализации на фоне антикоагулянтной терапии к настоящему времени достоверно неизвестна. В данной статье описывается клиническое наблюдение пациентки 67 лет с персистирующей формой ФП и тромбозом ушка левого предсердия, которая была госпитализирована для определения дальнейшей тактики ведения. Тромб в ушке левого предсердия сохранялся в течение года, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию различными пероральными антикоагулянтами в дозах, соответствующих клиническим рекомендациям ввиду абсолютного отказа пациентки от приема антагониста витамина К варфарина. Кроме того, в данной статье обсуждается применение нового глобального теста «Тромбодинамика» у пациентов с ФП, который продемонстрировал у данной пациентки состояние гиперкоагуляции плазмы крови на фоне продолжающейся антикоагулянтной терапии и персистирующего тромбоза. Тест «Тромбодинамика» представляет собой многообещающую методику для оценки состояния свертывающей системы крови и может быть перспективным в качестве метода измерения эффективности любого перорального антикоагулянта. Однако на основании единичных наблюдений невозможно делать какие-либо определенные выводы, необходимы крупные клинические исследования с возможностью длительного динамического наблюдения за пациентами.

Ключевые слова: тест «Тромбодинамика», фибрилляция предсердий, тромбоз левого предсердия, прямые пероральные антикоагулянты, дабигатран

Для цитирования: Гебекова З.А., Иванов И.И., Кудрявцева А.А., Колпачкова Е.В., Соколова А.А., Седов В.П., Напалков Д.А. Возможности оценки системы гемостаза при фибрилляции предсердий и тромбозе ушка левого предсердия. *Атеротромбоз*. 2022;12(2):103–112. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-103-112>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New prospects for assessing the hemostasis system in atrial fibrillation and left atrial appendage thrombosis

Zarema A. Gebekova¹, Ilya I. Ivanov²✉, ilya.ivanov.mgmu@mail.ru, Anna A. Kudrjvtseva¹, Ekaterina V. Kolpachkova¹, Anastasya A. Sokolova¹, Vsevolod P. Sedov¹, Dmitry A. Napalkov¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6/1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Thromboembolic syndrome, the frequency of which is 8–15%, is the main danger for a patient with atrial fibrillation (AF). The left atrial appendage is the most common source of thromboembolism in atrial fibrillation. The frequency of detection of left atrial appendage thrombosis in AF is 15.2% in the absence of anticoagulant therapy and 1–8% in patients using this group of drugs. The reason for the formation of thrombi in this localization during anticoagulant therapy today it is not reliably known. This article describes a clinical case of a 67-year-old patient with persistent AF and left atrial appendage thrombosis, who was hospitalized to determine further management strategies. A left

atrial appendage thrombus lasted for a year despite continuous anticoagulant therapy with various oral anticoagulants at doses consistent with clinical guidelines due to the patient's absolute refusal to take warfarin, vitamin K antagonist. In addition, this article discusses the use of Thrombodynamics, a new global coagulation test, in patients with AF, which revealed a plasma hypercoagulable state with underlying persistent thrombosis in this patient on continuous oral anticoagulant treatment. The Thrombodynamics test is a promising procedure for assessing the coagulation system state and may be promising as a method for measuring the effectiveness of any oral anticoagulant. However, it is impossible to draw any definite conclusions on the basis of single observations; large clinical studies with the potential of long-term case follow-up of patients are needed.

Keywords: thrombodynamics test (TDT), atrial fibrillation (AF), left atrial thrombosis, direct oral anticoagulants (DOACs), dabigatran

For citation: Gebekova Z.A., Ivanov I.I., Kudrjavitseva A.A., Kolpachkova E.V., Sokolova A.A., Sedov V.P., Napalkov D.A. New prospects for assessing the hemostasis system in atrial fibrillation and left atrial appendage thrombosis. *Atherothrombosis*. 2022;12(2):103–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-103-112>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является важнейшим фактором риска развития тромбоэмболических осложнений. Для предотвращения развития данных состояний проводится антикоагулянтная терапия, причем предпочтение отдается прямым пероральным антикоагулянтам (ПОАК) [1]. Как показывает клиническая практика, тромбоз ушка левого предсердия (УЛП), часто встречающийся у пациентов с ФП, может сохраняться несмотря на проводимую адекватную антикоагулянтную терапию [2–4]. Лабораторные коагулологические тесты, такие как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), Д-димер, не всегда позволяют достоверно оценить состояние гемостаза, особенно на фоне терапии ПОАК. Одним из перспективных методов диагностики нарушений системы свертывания крови и оценки эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии является глобальный тест «Тромбодинамика» (ТД) [5]. В статье мы рассматриваем особенности состояния плазменного гемостаза у пациентки с ФП и тромбозом ушка левого предсердия с использованием теста ТД на фоне малоэффективной продолжающейся терапии ПОАК.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка: женщина 67 лет, рост 176 см, вес 115 кг, ИМТ = 37,1 кг/м². Семейный анамнез не отягощен: среди родственников не наблюдалось эмболий, аритмии, кровотечений.

Клинический диагноз «Гипертоническая болезнь II ст., 2-й степени повышения АД, риск ССО 4». Осложнения основного заболевания: нарушения ритма сердца: длительно персистирующая форма фибрилляции предсердий. Тромбоз ушка левого предсердия. Хроническая сердечная недостаточность 2А ст. (II ФК по NYHA). Шкала симптомов EHRA II. Шкалы CHA₂DS₂-VASc = 3. HAS-BLED = 2. Сопутствующие заболевания: ожирение 2-й ст. Варикозное расширение вен нижних конечностей С2S по СЕАР.

История заболевания: пациентка длительное время страдает гипертонической болезнью (ГБ), постоянно принимает двухкомпонентную гипотензивную терапию. С первыми симптомами аритмии пациентка была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 27 апреля 2019 г., где впервые был диагностирован пароксизм фибрилляций предсердий. Из-за неизвестной давности пароксизма и отсутствия предшествующей антикоагулянтной терапии от восстановления синусового ритма было решено воздержаться. Была начата ритмурежающая терапия

РИСУНОК 1. Чреспищеводная эхокардиография от 10.12.2019 г., тромб в ушке левого предсердия (9 × 12 мм)

FIGURE 1. Transesophageal echocardiography dated December 12, 2019, a left atrial appendage thrombus (9 × 12 mm)



метопрололом в дозе 200 мг/сут и рекомендован прием ривароксабана в дозе 20 мг/сут из группы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) ввиду того, что пациентка категорически отказалась от приема варфарина. Применение ПОАК является допустимым при отказе пациента от приема антагонистов витамина К, хотя исследований по данной теме недостаточно. После выписки из ОРИТ у пациентки сохранялась одышка при умеренных физических нагрузках, она периодически ощущала учащенное неритмичное сердцебиение. Госпитализация в стационар постоянно откладывалась по ряду семейных причин, однако в декабре 2019 г. в связи с ухудшением симптомов аритмии

и появлением одышки при незначительной физической нагрузке пациентка была госпитализирована в кардиологическое отделение Университетской клинической больницы №1. При проведении трансторакальной ЭхоКГ (ТТЭхоКГ) определялось значительное расширение левого и правого предсердий (115 и 99–102 мл соответственно), митральная регургитация 1-й степени и трикуспидальная регургитация 2-й степени. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка составила 57%. По данным чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) в ушке левого предсердия визуализировалось малоподвижное эхопозитивное образование – тромб размером 9 × 12 мм (рис. 1). В связи с этим было принято

решение воздержаться от проведения кардиоверсии. Метопролол заменили на бисопролол 10 мг/сут с положительным эффектом: была достигнута нормальная частота сердечных сокращений. В связи с отсутствием строгих рекомендаций по выбору антикоагулянта у пациентов с тромбозом УЛП было принято решение заменить ривароксабан на дабигатран в стандартной дозе 150 мг 2 раза в день, который имеет другой механизм действия (прямой ингибитор тромбина).

В течение последующего года пациентка за медицинской помощью с данной проблемой не обращалась. 11 января 2021 г. пациентка была госпитализирована в отделение кардиологии УКБ №1 в связи с прогрессированием симптомов сердечной недостаточности, появлением постоянного чувства учащенного неритмичного сердцебиения для определения дальнейшей тактики ведения: учитывая плохую переносимость аритмии, попытаться восстановить синусовый ритм при помощи электрокардиоверсии при отсутствии признаков внутрисердечного тромбоза либо при сохранении тромба в УЛП скорректировать ритмурежающую терапию.

При объективном обследовании основные физиологические показатели были в пределах нормы. Температура тела 36,6 °С,

частота дыхательных движений 18/мин, АД 135/80 мм рт. ст. Со стороны других систем и органов – без патологии. Большинство лабораторных показателей: общий анализ крови, биохимические показатели и анализ мочи (за исключением С-реактивного белка – 7 г/л) – были в пределах нормальных значений. Креатинин крови 89,1 мкмоль/л, СКФ по СКД EPI 58 мл/мин/1,73 м², клиренс креатинина 72 мл/мин/1,73 м². В коагулограмме было отмечено незначительное повышение уровня фибриногена (табл. 1).

По данным ТТЭхоКГ сохранялось значительное расширение левого и правого предсердий, ФВ 57%, митральная и трикуспидальная регургитация 2-й степени, легочная гипертензия (систолическое давление = 33 мм рт. ст.). Несмотря на смену антикоагулянта с иным механизмом действия, по данным ЧПЭхоКГ в ушке левого предсердия визуализировался тромб размером 6 × 8 мм без признаков кальцинирования. Скорость изгнания из ушка левого предсердия 27 см/с (рис. 2). По сравнению с данными ЧПЭхоКГ от декабря 2019 г. размер тромба уменьшился с 9 × 12 до 6 × 8 мм.

В отделении пациентке проводился тест «Тромбодинамика» на остаточной концентрации дабигатрана в полной дозе, который

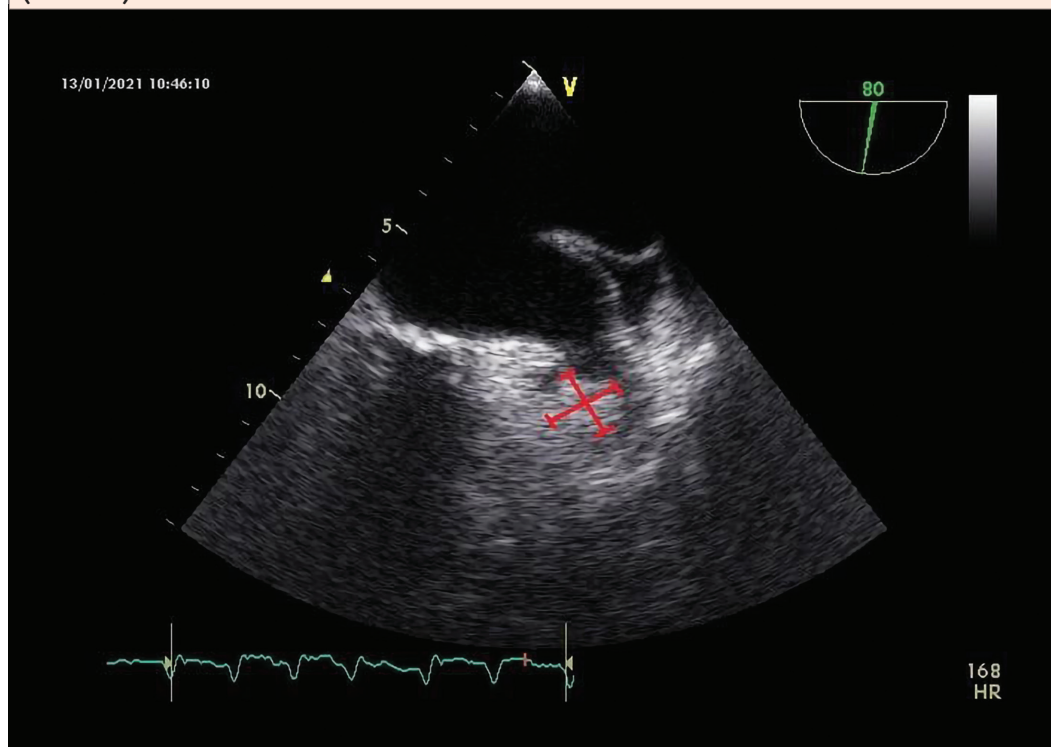
ТАБЛИЦА 1. Параметры коагулограммы
TABLE 1. Coagulogram parameters

Параметр	Значение	Референсный интервал
Протромбин, %	70	70–130
АЧТВ, с	24,1	21,1–36,5
МНО	1,32	0,85–1,35
Протромбиновое время, с	14,6	11–16
Фибриноген, г/л	4,32	2–4
Д-димер, нг/мл	<50	<443

Примечание. На ЭКГ регистрировалась фибрилляция предсердий с ЧСС ~72 уд/мин. Количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составило 3, по шкале HAS-BLED – 2.

РИСУНОК 2. Чреспищеводная эхокардиография от 13.01.2021 г., тромб в ушке левого предсердия (6 × 8 мм)

FIGURE 2. Transesophageal echocardiography dated January 13, 2019, a left atrial appendage thrombus (6 × 8 mm)



выявил состояние плазменной гиперкоагуляции. Несмотря на то что система не регистрировала спонтанные сгустки, визуально в плазме крови наблюдалось образование единичного сгустка фибрина при отсутствии контакта со вставкой-активатором. Те же результаты были получены при повторном анализе образца крови. Наличие спонтанных сгустков является признаком выраженной гиперкоагуляции. Результаты теста представлены в табл. 2, фотографии образования фибринового сгустка в динамике представлены на рис. 3.

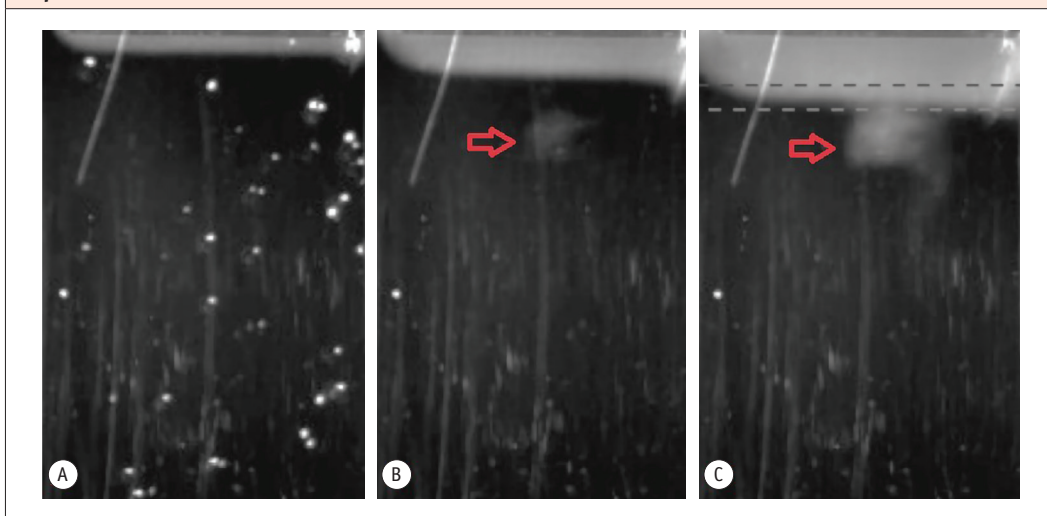
В связи с сохранением тромба в полости ушка левого предсердия на фоне длительной проводимой антикоагулянтной терапии

ПОАК с различными механизмами действия, значительной дилатацией обоих предсердий было решено отказаться от восстановления синусового ритма. Была проведена коррекция терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ГБ, с целью контроля частоты сердечных сокращений к бета-блокатору был добавлен дигоксин в дозе 0,25 мг/сут под контролем суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Пациентка продолжила прием дабигатрана в дозе 150 мг два раза в день. Через 10 дней с момента госпитализации больная была выписана в удовлетворительном состоянии и со средней частотой сердечных сокращений 76 уд/мин.

ТАБЛИЦА 2. Параметры теста «Тромбодинамика» на остаточной концентрации дабигатрана
TABLE 2. Parameters of Thrombodynamics test taken at residual concentration of dabigatran

Параметры	Значение	Референсный диапазон
Скорость (V), мкм/мин	32,2	20–29
Лag-тайм (Tlag), мин	1,2	0,6–1,5
Начальная скорость (Vi), мкм/мин	43,9	38–56
Стационарная скорость (Vst), мкм/мин	32,2	20–29
Плотность фибринового сгустка (D), усл. ед.	26 803	15 000–32 000

РИСУНОК 3. Фотографии фибринового сгустка, полученные на 5 мин (А), 15 мин (В), 30 мин (С). Стрелкой указан спонтанный сгусток
FIGURE 3. Photos of a fibrin clot taken at Min 5 (A), Min 15 (B), Min 30 (C). The arrow indicates a spontaneous clot



ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного клинического наблюдения является наличие у пациентки тромбоза ушка левого предсердия, который сохранялся более года, несмотря на продолжающуюся антикоагулянтную терапию и смену препарата в процессе лечения, что явно свидетельствовало о недостаточной эффективности принимаемого ПОАК в отношении лизирования тромба.

Использование ПОАК с высоким профилем безопасности, возможностью применения

фиксированных доз и отсутствием необходимости в рутинном лабораторном контроле обеспечивает адекватную антикоагулянтную терапию у пациентов с ФП, однако, согласно исследованиям, частота тромбоза УЛП может достигать 15,2% [2, 3]. Опубликовано множество сообщений об успешном лизисе тромбов у пациентов, принимающих ПОАК [6–11], однако X-TRA было единственным проспективным исследованием, направленным на изучение возможности лизиса верифицированного

тромба в УЛП/ЛП у пациентов с ФП, принимающих ПОАК [12]. В исследование было включено 60 пациентов, у $\frac{3}{4}$ была пароксизмальная или персистирующая форма ФП, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 4. По окончании срока наблюдения, который составил 6 нед., только у 41,5% пациентов определялся лизис тромба по результатам ЧПЭхоКГ, что демонстрирует недостаточную эффективность применения ПОАК в отношении лизирования тромбов. Стоит отметить, что эффективность варфарина в данной ситуации также не абсолютна и достичь лизирования тромба удается только в 40–70% [13–15], а в отношении парентеральных антикоагулянтов таких исследований не проводилось. Для подтверждения этих данных необходимо проведение крупных клинических исследований.

На примере этого клинического случая мы также хотели отметить возможности теста ТД, который выявил гиперкоагуляционное состояние плазмы крови в двух последовательных исследованиях на фоне продолжающейся антикоагулянтной терапии дабигатраном в условиях тромбоза УЛП, в то время как рутинная коагулограмма не выявила изменений, а Д-димер оставался в пределах референсных значений. Однако отмечалось незначительное повышение концентрации фибриногена. «Тромбодинамика» – глобальный тест для диагностики нарушений системы плазменного гемостаза, чувствительный к состоянию как гипокоагуляции, так и гиперкоагуляции, что способствует выявлению рисков

кровотечений и тромбообразований [16, 17]. Данный тест уже продемонстрировал свою эффективность и более высокую чувствительность по сравнению с рутинными и другими глобальными коагулологическими тестами у пациентов, принимающих как гепарины, так и варфарин [16, 18, 19]. Кроме того, чувствительность ТД была сопоставима с чувствительностью теста на антиХа-активность [18]. Для оценки степени активации свертывающей системы крови традиционно используется измерение уровня Д-димера крови [20], но на данный момент сравнительные исследования по наличию корреляции между уровнем Д-димера и показателями теста «Тромбодинамика» не проводились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая недостаточную эффективность ПОАК при тромбозе УЛП, продемонстрировавший высокую чувствительность в отношении изменений гемостаза тест «Тромбодинамика» в перспективе мог бы стать дополнительным инструментом для контроля эффективности и безопасности проводимой терапии, а также отслеживания тромботических осложнений у пациентов с ФП, принимающих различные ПОАК. В настоящее время уже проводятся клинические исследования с применением ТД у данной группы пациентов, по результатам которых можно будет сделать более точные выводы об использовании данной методики.

Поступила / Received 23.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 24.06.2022
Принята в печать / Accepted 27.06.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.

2. Durmaz E., Karpuz M.H., Bilgehan K., Ikitimur B., Ozmen E., Ebrun C. et al. Left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation and under oral anticoagulant therapy: 3-D transesophageal echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(6):1097–1103. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01811-x>.
3. Göldi T., Krisai P., Knecht S., Aeschbacher S., Spies F., Zeljkovic I. et al. Prevalence and Management of Atrial Thrombi in Patients With Atrial Fibrillation Before Pulmonary Vein Isolation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(12):1406–1414. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.09.003>.
4. Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Красильникова С.Ю., Виленский Л.И., Колесников В.Н., Чуков С.З., Романов А.Б. Тромбоз ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий – современное состояние проблемы. *Вестник аритмологии*. 2019;26(4):13–20. <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-13-20>.
Krivosheev Yu.S., Bashta D.I., Krasilnikova S.Yu., Vilenskiy L.I., Kolesnikov V.N., Chukov S.Z., Romanov A.B. Left atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation – current status of the problem. *Journal of Arrhythmology*. 2019;26(4):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-13-20>.
5. Гебекова З.А., Иванов И.И., Асамбаева А., Скрипка А.И., Соколова А.А., Напалков Д.А., Вуймо Т.А. Тест «Тромбодинамика» в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(5):544–552. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-09-07>.
Gebekova Z.A., Ivanov I.I., Asambayeva A., Skripka A.I., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Vuimo T.A. Thrombodynamics Test in Assessing the Risk of Thrombus Formation in Patients with Atrial Fibrillation Taking Direct Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5):544–552. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-09-07>.
6. Kolekar S., Munjewar Ch., Sharma S. Dabigatran forleft ventricular thrombus. *Indian Heart Journal*. 2015;67:495–496. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.06.010>.
7. Vidal A., Vanerio G. Dabigatran andleft atrial appendage thrombus. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34:545–547. <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0747-1>.
8. Takasugi J., Yamagami H., Okata T., Toyoda K., Nagatsuka K. Dissolution of the Left Atrial Appendage Thrombus with Rivaroxaban Therapy. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36:322–323. <https://doi.org/10.1159/000354315>.
9. Hammerstingl C., Pötzsch B., Nickenig G. Resolution of giantleft atrial appendage thrombus with rivaroxaban. *Thromb Haemost*. 2013;109:583–584. <https://doi.org/10.1160/TH12-11-0821>.
10. Kawakami T., Kobayakawa H., Ohno H., Tanaka N., Ishihara H. Resolution ofleft atrial appendage thrombus with apixaban. *Thromb J*. 2013;11(1):26. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-11-26>.
11. Yildirim E., Kalkan K., Ipek E., Demirelli S., Ermiş E. Successful resolution ofleft ventricular thrombus with apixaban treatment. *Int J Cardiovasc Acad*. 2016;2(2):57–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijccac.2015.12.004>.
12. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F., Cappato R., Meng I.L., Kirsch B. et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2016;178:126–134. <https://doi.org/10.1016/j.ijccac.2015.12.004>.
13. Zoppo F., Brandolino G., Berton A., Frigato N., Michieletto M., Zanocco A. et al. Predictors ofleft atrium appendage clot detection despite on-target warfarin prevention for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;35(2):151–158. <https://doi.org/10.1007/s10840-012-9707-0>.
14. Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Атауллаханова А.М., Быкова Е.С., Титаева Е.В., Атьков О.Ю. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами у больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца (проспективное наблюдение). Часть I. влияние 12-месячной терапии аценокумаролом на уровень Д-димера, частоту тромбоза и параметры гемодинамики в ушке левого предсердия. *Кардиология*. 2004;44(6):19–25. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15211343>.
Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Dobrovol'ski A.B., Attaullakhanova D.M., Bykova E.S., Titaeva E.V., At'kov O.Iu. Long-term therapy with anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation (prospective follow-up). Part I. Effect of 12-month therapy with acenocoumarol on content of d-dimer, frequency of thrombosis and parameters of hemodynamics ofleft auricle. *Kardiologiya*. 2004;44(6):19–25. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15211343>.
15. Kawabata M., Goya M., Sasaki T., Maeda S., Shirai Y., Nishimura T. et al. Left Atrial Appendage Thrombi Formation in Japanese Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation Therapy – Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulants. *Circ J*. 2017;81(5):645–651. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1089>.

16. Баландина А.Б., Кольцова Е.М., Шибекоев А.М., Купраш А.Д., Атауллаханов Ф.И. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(4):114–126. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126>.
Balandina A.N., Koltsova E.M., Shibekoet A.M., Kuprash A., Ataulakhanov F. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2018;17(4):114–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126>.
17. Vuimo T., Belikov E., Litinskaya O. Efficiency of Thrombodynamics for Analysis of Hemostasis in Case of Transitory Ischemic Attack after Radio-frequency Ablation in a Patient with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Am J Med Case Rep*. 2015;3(10):333–337. <https://doi.org/10.12691/ajmcr-3-10-8>.
18. Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Poletaev A.V., Polokhov D., Gracheva M., Koltsova E. et al. Thrombodynamics-A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0199900. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199900>.
19. Sinauridze E.I., Vuimo T.A., Tarandovskiy I.D., Ovsepyan R., Surov S., Korotina N. et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta*. 2018;180:282–291. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.12.055>.
20. Рубаненко А.О., Рубаненко О.А., Дьячков В.А., Щукин Ю.В. Роль D-димера в прогнозировании риска инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(2):261–266. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-261-266>.
Rubanenko A.O., Rubanenko O.A., Dyachkov V.A., Shchukin Yu.V. The role of D-dimer in stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2022;67(2):261–266. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-261-266>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Гебекова З.А., Иванов И.И.

Написание текста – Гебекова З.А., Иванов И.И.

Обзор литературы – Кудрявцева А.А., Колпачкова Е.В.

Редактирование – Соколова А.А., Седов В.П.

Утверждение окончательного варианта статьи – Напалков Д.А.

Исследования ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ были выполнены пациентке непосредственно Седовым Всеволодом Парисовичем.

Contribution of authors:

Concept of the article – Zarema A. Gebekova, Ilya I. Ivanov

Text development – Zarema A. Gebekova, Ilya I. Ivanov

Literature review – Anna A. Kudrjavitseva, Ekaterina V. Kolpachkova

Editing – Anastasiya A. Sokolova, Vsevolod P. Sedov

Approval of the final version of the article – Dmitry A. Napalkov

Ultrasound examination of the heart was performed on the patient directly by Vsevolod Borisovich Sedov.

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Гебекова Зарема Алиосмановна, аспирант кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6901-5663>; zarema.gebekova@inbox.ru

Иванов Илья Игоревич, ординатор кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3438-069X>; ilya.ivanov.mgmu@mail.ru

Кудрявцева Анна Александровна, аспирант кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0160-6015>; ankudr@bk.ru

Колпачкова Екатерина Владимировна, аспирант кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2766-087X>; kat86502844@yandex.ru

Соколова Анастасия Андреевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5938-8917>; sokolovastasya2@gmail.com

Седов Всеволод Парисович, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2326-9347>; sedov_v_p@staff.sechenov.ru

Напалков Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>; dminap@mail.ru

Information about the authors:

Zarema A. Gebekova, Postgraduate Student of Intermediate Level Therapy Department No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 119435, 6/1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6901-5663>; zarema.gebekova@inbox.ru

Ilya I. Ivanov, Resident Physician of the A.I. Nesterov Department of Intermediate Level Therapy, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3438-069X>; ilya.ivanov.mgmu@mail.ru

Anna A. Kudrjavitseva, Postgraduate Student of Postgraduate Student of Intermediate Level Therapy Department No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 16/1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0160-6015>; ankudr@bk.ru

Ekaterina V. Kolpachkova, Postgraduate Student of Intermediate Level Therapy Department No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6/1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2766-087X>; kat86502844@yandex.ru

Anastasiya A. Sokolova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Intermediate Level Therapy Department No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6/1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5938-8917>; sokolovastasya2@gmail.com

Vsevolod P. Sedov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of X-ray Diagnostics and X-ray Therapy, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6/1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2326-9347>; sedov_v_p@staff.sechenov.ru

Dmitry A. Napalkov, Dr. Sci. (Med.), Professor of Intermediate Level Therapy Department No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6/1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>; dminap@mail.ru