

КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ И СОСТОЯНИЕ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ОТЯГОЩЕННЫМ И НЕОТЯГОЩЕННЫМ ОНКОАНАМНЕЗОМ

COAGULATION HAEMOSTASIS AND THROMBOTIC READINESS STATE IN CARDIOLOGICAL PATIENTS WITH AGGRAVATED AND UNAGGRAVATED ONCOANAMNESIS

**Z. Ramzanova
S. Parshina**

Summary. The aim of the study is to investigate the state of the haemostasis system depending on the presence of an aggravated oncoanamnesis and antithrombotic therapy on the example of cardiological patients according to the thrombodynamics test and the unfolded coagulogram. The influence of aggravated oncoanamnesis on the aggravation of procoagulant shifts was analysed. It was revealed that in patients with diseases of cardiovascular system oncoanamnesis significantly aggravates the existing hypercoagulant shifts even against the background of antithrombotic therapy. It is not possible to diagnose these shifts in full according to coagulogram data. On the background of absence of the conducted disaggregant therapy hypercoagulative shifts were also observed in patients of the main group. At the same time according to the thrombodynamics test the formation of more dense fibrin clot was observed.

Due to the fact that the oncological process significantly reduces the effect of antithrombotic therapy in cardiological patients with oncoanamnesis, these patients require careful monitoring of haemostasis. The most informative and promising in this area of diagnostics of haemostasis disorders are global tests (thrombodynamics test).

Keywords: cardiovascular pathology, aggravated oncoanamnesis, coagulogram, thrombodynamics test, haemostasis status, hypercoagulability, spontaneous thrombosis, antithrombotic therapy.

Рамазанова Заира Гаджиабдуллаховна

Аспирант, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог, ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Саратов»
zaira.ramazanova.1991@inbox.ru

Паршина Светлана Серафимовна

д-р мед. наук, доцент, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
parshinasvetlana@mail.ru

Аннотация. Целью исследования является изучение состояния системы гемостаза в зависимости от наличия отягощенного онкоанамнеза и проведения антитромботической терапии у пациентов кардиологического профиля по данным теста тромбодинамика и развернутой коагулограммы.

Проанализировано влияние присоединения отягощенного онкоанамнеза на утяжеление прокоагулянтных сдвигов. Выявлено, что у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы онкоанамнез значительно усугубляет имеющиеся гиперкоагуляционные сдвиги даже на фоне проводимой антитромботической терапии. При этом по данным коагулограммы диагностировать данные сдвиги в полном объеме не представляется возможным. На фоне отсутствия проводимой дезагрегантной терапии у пациентов основной группы также наблюдаются гиперкоагуляционные сдвиги. При этом по данным теста тромбодинамика наблюдалось формирование более плотного фибринового сгустка.

В связи с тем, что присоединение онкологического процесса достоверно снижает эффект антитромботической терапии у пациентов кардиологического профиля с отягощенным онкоанамнезом, данные пациенты требуют проведения тщательного мониторинга состояния гемостаза. Наиболее информативными и перспективными в данном направлении диагностики нарушений гемостаза являются глобальные тесты (тест тромбодинамика).

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, отягощенный онкоанамнез, коагулограмма, тест тромбодинамика, состояние гемостаза, гиперкоагуляция, спонтанное тромбообразование, антитромботическая терапия.

Введение

Система гемостаза включает в себя множество механических и биохимических механизмов, баланс которых зависит от разнообразных факторов. Влияние дополнительных факторов риска может привести к сдвигу равновесия в системе в сторону гиперкоагуляции [1].

У пациентов кардиологического профиля (АГ, ИБС) ряд авторов отмечал повышение активности не только сосудисто-тромбоцитарного, но и функциональной активности плазменно-коагуляционного звена гемостаза [2–3].

Рядом авторов отмечено, что злокачественные новообразования вносят значительный вклад в формирование прокоагулянтного потенциала крови [4].

Понятие СТГ впервые было предложено коллективом авторов во главе с Момотом А.П. Понятие включало в себя лабораторно выявленную гиперкоагуляцию, повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови, клинические признаки предтромбоза (перманентную органную дисфункцию, тромбирование иглы при венепункции и др.) [5].

На сегодняшний день все большее распространение получают глобальные тесты оценки состояния системы гемостаза (тест генерации тромбина, тромбоэластография, тест тромбодинамика). Главным преимуществом теста тромбодинамика является его работа «на опережение» до изменений в гемастазограмме. По результатам проведения теста тромбодинамика проводится оценка как хронометрических показателей формирования сгустка, так и структурных характеристик самого сгустка [6].

Тест тромбодинамика позволяет отслеживать пространственно-временное распространение свертывания крови, отделять инициацию от фаз амплификации/распространения свертывания и визуализировать образование фибринового сгустка [7–8].

Проведение антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким риском тромботических событий требует балансирования между особыми рисками тромбозов и кровотечений [9]. На сегодняшний день антитромботическая терапия, является важным компонентом ведения онкологических больных, что требует особого подхода в контроле за гемостазом. Клиническая эффективность аспирина у больных кардиологического профиля была доказана еще в прошлом столетии в крупных проспективных исследованиях. Однако в литературе практически отсутствуют данные о влиянии антитромботической терапии на состояние гемостаза у коморбидных (кардиоонкологических) больных.

Появление новых методов исследования в последние годы привело к значительному прорыву в этой области, однако требуются дальнейшие исследования особенностей гемостаза у коморбидных пациентов.

Цель

На примере пациентов кардиологического профиля изучить состояние системы гемостаза в зависимости от наличия отягощенного онкоанамнеза и проведения антитромботической терапии по данным теста тромбодинамика и развернутой коагулограммы.

Материалы и методы

Обследовано 180 пациентов. Пациенты распределены в две группы в зависимости от наличия отягощенного онкоанамнеза: основную (100 человек с отягощенным онкоанамнезом) и сравнения (80 человек без отягощенного онкоанамнеза).

Критериями включения в исследование стали: наличие у пациента стабильной формы ИБС/артериальной гипертензии или их сочетания; возраст от 37 до 86 лет. У пациентов основной группы критерием включения был также отягощенный онкоанамнез.

Критериями исключения были: острые формы ИБС, острые формы нарушения мозгового кровообращения; злоупотребление алкоголем; употребление наркотических препаратов; сенильная деменция; пациенты на гемодиализе (в т.ч. пациенты с ХБПС5, СКФ <15 мл/мин/1,73 м²); острая печеночная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность II–III стадии.

У всех пациентов собран анамнез, проведен физикальный осмотр, выполнено лабораторное обследование (коагулограмма, тест тромбодинамика и др.).

Тест тромбодинамика позволяет оценить хронометрические и структурные характеристики образования сгустка. Это относительно новый метод исследования пространственной динамики роста сгустка фибрина. В ходе исследования производится оценка растущего сгустка фибрина, параметры которого позволяют судить о динамике фибринообразования во времени и пространстве. Тест тромбодинамика дает возможность анализировать отдельные фазы свертывания.

Изучение клинических, анамнестических данных, коагулограммы и теста тромбодинамика выполнено с применением статистического анализа. Статистическая обработка материала проводилась при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 13.3 и программы Microsoft Excel 2013. Статистическая обработка полу-

ченных результатов включала проверку гипотез о виде распределения, о равенстве средних, дисперсий и т.д. Однородность изучаемых групп больных проверялась с помощью однофакторного дисперсионного анализа по всем изучаемым показателям. При оценке корреляционных связей в работе приводятся только значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждения

У пациентов основной группы и группы сравнения проведен анализ показателей развернутой коагулограммы. Достоверные различия между группами по основным показателям коагулограммы (АЧТВ, тромбиновое время, протромбиновое время, фибриноген) отсутствовали ($p > 0,05$).

Несмотря на то, что при оценке состояния плазменного звена системы гемостаза (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) не выявлено признаков гиперкоагуляции, у пациентов в обеих группах наблюдалось значительное повышение маркеров внутрисосудистого свертывания (при наличии РФМК более 4×10^2 г/л). Так, в системе гемостаза наблюдались нарушения гиперкоагуляционного характера.

У пациентов основной группы концентрация РФМК в плазме крови находилась в диапазоне от $4,5 \times 10^2$ г/л до 21×10^2 г/л и составляла в среднем $7,54 \pm 1,40 \times 10^2$ г/л, что не превышало значение данного показателя у группы сравнения ($6,93 \pm 0,50 \times 10^2$ г/л, $p > 0,05$). Наличие повышения маркеров внутрисосудистого свертывания крови даже в отсутствие признаков гиперкоагуляции по данным коагулограммы позволяет подозревать наличие СТГ. Данные отклонения необходимо уточнять, в особенности у коморбидных пациентов с высоким риском тромботических осложнений. Пациенты с артериальной гипертензией либо ИБС сами по себе имеют склонность к гиперкоагуляции. Риски возрастают при присоединении онкопатологии. Для уточнения характера изменений в системе гемостаза необходимо проведение более информативных глобальных тестов.

Следующим этапом проведен анализ показателей теста тромбодинамика у пациентов основной группы и группы сравнения. Выявлены достоверные различия по следующим скоростным показателям: скорость роста сгустка в основной группе ($32,78 \pm 1,02$ мкм/мин) была статистически достоверно выше, чем в группе сравнения ($28,33 \pm 0,81$ мкм/мин) ($p < 0,05$); начальная скорость роста сгустка в основной группе ($53,75 \pm 0,78$ мкм/мин) также была статистически достоверно выше, чем в группе сравнения ($49,52 \pm 1,01$ мкм/мин) ($p < 0,05$). Задержка роста сгустка статистически достоверно не различалась в группах ($p > 0,05$). Данный показатель характеризует стартовую фазу свертывания. Удлинение показателя задержки роста сгустка не выявлено ни в основной, ни

в группе сравнения. Так как скоростные показатели характеризуют начальные фазы свертывания, у пациентов с отягощенным онкоанамнезом наблюдается активация этих фаз.

Обнаружены статистически достоверные различия по структурным показателям теста тромбодинамика. Размер сгустка через 30 минут в основной группе был статистически достоверно выше ($1175,86 \pm 23,32$ мкм), чем в группе сравнения ($1071,87 \pm 22,60$ мкм) ($p < 0,05$). Показатель плотности сгустка у кардиологических пациентов с отягощенным онкоанамнезом был статистически достоверно выше ($29050,70 \pm 503,75$ усл.ед), чем без отягощенного онкоанамнеза ($24668,99 \pm 366,43$ усл. ед, $p < 0,0001$).

В основной группе состояние гиперкоагуляции было выявлено у 67 % пациентов (против 36,25 % группы сравнения, $p < 0,05$).

В основной группе более чем в 2 раза чаще встречались пациенты с наличием спонтанных сгустков — 63 % (против 26,25 % в группе сравнения, $p < 0,0001$), что свидетельствует о наличии крайней выраженности гиперкоагуляционных сдвигов, сопоставимых с начальными проявлениями ДВС-синдрома.

По данным анамнеза и проведенного обследования все пациенты основной группы имели органную дисфункцию в виде онкопатологии. Пациенты группы сравнения имели ХБП I — IV ст., ХСН I — III ст.

СТГ характеризуется наличием признаков гиперкоагуляции (ускорение скоростных показателей тромбодинамики, повышение уровня показателей, характеризующих свойства самого сгустка), активацией маркеров внутрисосудистого свертывания крови (наличие спонтанного тромбообразования, повышение уровня РФМК), а также наличием перманентных признаков органной дисфункции (онкопатология, ХСН, ХБП). Наличие перманентной органной дисфункции и активации внутрисосудистого свертывания отличают обычную гиперкоагуляцию от СТГ.

На основании совокупного анализа лабораторных данных и наличия перманентной органной дисфункции (ХБП, ХСН, онкопатология) СТГ было обнаружено у 51 % пациентов основной группы и 17 % пациентов группы сравнения ($p < 0,05$).

Следующим этапом нами проведена оценка влияния антитромботической терапии на состояние системы гемостаза у кардиологических больных обеих групп.

Отдельно выделены пациенты кардиологического профиля с отягощенным и неотягощенным онкоанам-

незом, получающие антитромботическую терапию АСК. Проведен анализ состояния системы гемостаза на основании данных результатов коагулограммы и теста тромбодинамика.

Достоверные различия между группами по основным показателям коагулограммы (тромбиновое время, протромбиновое время, фибриноген) отсутствовали ($p > 0,05$). Выявлены различия по уровню АЧТВ между группами. Данный показатель был достоверно выше в группе сравнения ($p < 0,05$). Повышение данного показателя при отсутствии отклонений остальных параметров теста не дает достаточных данных подозревать конкретное отклонение в системе гемостаза.

Анализ маркеров внутрисосудистого свертывания крови не выявил достоверных различий между двумя группами пациентов, принимающих препараты АСК ($p > 0,05$). Уровень РФМК в основной группе составил $4,5-21 \cdot 10^{-2}$, в группе сравнения — $4,5-10 \cdot 10^{-2}$ ($p > 0,05$). Так у пациентов данного профиля, принимающих препараты АСК, развернутая коагулограмма не является методом выбора при выявлении состояния гиперкоагуляции, так как основная функция данных тестов — диагностика гипокоагуляции.

Проведен анализ тромбодинамических характеристик обследованных пациентов. Анализ выявил достоверные различия как по скоростным показателям (скорость роста сгустка), так и по структурным показателям (плотность сгустка) ($p < 0,05$). Так, скорость роста сгустка в основной группе пациентов, принимающих АСК составила $32,88 \pm 1,66$ мкм/мин, против $27,76 \pm 1,16$ мкм/мин в группе сравнения ($p < 0,05$); плотность сгустка в основной группе была на уровне $28113,67 \pm 779,68$ усл.ед, против $24276,43 \pm 507,90$ усл.ед группы сравнения ($p < 0,05$). Данные изменения свидетельствовали об активации как внутреннего пути свертывания (фазы распространения свертывания), так и об активации конечных этапов свертывания крови у пациентов кардиологического профиля при присоединении отягощенного онкоанамнеза даже при проведении антитромботической терапии АСК.

По частоты встречаемости спонтанного тромбообразования достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). В основной группе спонтанное тромбообразование было выявлено у 37,5 % пациентов, в группе сравнения — у 21,77 % пациентов. Следовательно, при терапии АСК у пациентов кардиологического профиля не выявляются различия по маркерам внутрисосудистого свертывания крови как по данным коагулограммы (РФМК, Д — димер), так и по данным теста тромбодинамика. Однако даже на фоне антитромботической терапии присоединение отягощенного онкоанамнеза усугубляет имеющиеся прокоагулянтные сдвиги у пациентов кардиологического профиля. Данные изменения можно ди-

агностировать с помощью теста тромбодинамика (ускорение скоростных характеристик, образование более плотного фибринового сгустка).

Для оценки влияния терапии АСК на состояние гемостаза отдельно выделены пациенты обеих групп, не получающие антитромботическую терапию АСК. Проведен анализ состояния системы гемостаза с помощью коагулограммы.

У пациентов кардиологического профиля с отягощенным онкоанамнезом при отсутствии терапии АСК были выявлены более высокие значения фибриногена по сравнению с пациентами без отягощенного онкоанамнеза ($3,06 \pm 0,10$ г/л и $2,80 \pm 0,08$ г/л, соответственно, $p < 0,05$). По остальным показателям коагулограммы достоверных отличий не выявлено.

По частоте повышения уровня РФМК и Д — димера группы не различались между собой ($p > 0,05$).

Проведен анализ тромбодинамических характеристик крови обследованных пациентов. Более высокие значения скорости роста сгустка выявлены у пациентов основной группы, не получающих терапию АСК относительно группы сравнения ($32,62 \pm 1,27$ мкм/мин и $29,09 \pm 1,08$ мкм/мин, соответственно, $p < 0,05$). Более низкие значения задержки роста сгустка обнаружены в основной группе относительно группы сравнения ($1,01 \pm 0,04$ мин и $1,16 \pm 0,06$ мин, соответственно, $p < 0,05$). Эти показатели позволяют оценить начальные этапы свертывания крови. Полученные изменения свидетельствуют о том, что у пациентов кардиологического профиля при присоединении отягощенного онкоанамнеза происходит утяжеление имеющихся гиперкоагуляционных сдвигов.

В основной группе выявлены более высокие значения структурных показателей сгустка (плотности сгустка и размера сгустка через 30 минут). Показатель размер сгустка через 30 минут — интегральная характеристика, отражающая совокупную работу отдельных элементов системы свертывания крови. Данный показатель в основной группе составил $1176,50 \pm 29,47$ мкм, в группе сравнения $1093,80 \pm 27,82$ мкм ($p < 0,05$). Параметр плотность сгустка позволяет выявить нарушения в концентрации или функциональной активности фибриногена. Данный показатель был достоверно выше в основной группе относительно группы сравнения ($29661,06 \pm 536,88$ усл.ед и $25200,11 \pm 515,31$ усл.ед, соответственно, $p < 0,05$). Данные изменения согласуются с данными коагулограммы (более высокие значения фибриногена в основной группе).

Спонтанное тромбообразование достоверно чаще встречалось у пациентов основной группы (48,53 %) относительно группы сравнения (32,35 %), $p < 0,05$.

Следующим этапом среди обследованных пациентов обеих групп были выделены пациенты, получающие антитромботическую терапию антикоагулянтами (непрямыми и прямыми оральными) по поводу фибрилляции предсердий, перенесенной ранее тромбоза легочной артерии или тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Проведен анализ показателей коагулограммы у пациентов обследуемых групп. Достоверных различий по показателям коагулограммы (АЧТВ, тромбиновое время, ПВ, фибриноген) не выявлено. Группы не отличались по частоте выявления повышенных значений РФМК и положительных значений Д — димера ($p > 0,05$).

Проведен анализ тромбодинамических характеристик крови обследованных пациентов. По скоростным показателям выявлены достоверные различия между группами пациентов, получающих антикоагулянтную терапию. Так, в основной группе скорость роста сгустка достоверно превышала данный показатель в группе сравнения ($32,52 \pm 2,30$ мкм/мин и $26,38 \pm 1,34$ мкм/мин, соответственно, $p < 0,05$); начальная скорость роста сгустка также достоверно превышала данный показатель в группе сравнения ($52,66 \pm 1,49$ мкм/мин и $44,49 \pm 2,11$ мкм/мин, соответственно, $p < 0,05$). По структурным показателям выявлены достоверные различия между группами по данным размера сгустка через 30 минут. Данный показатель достоверно был выше в основной группе относительно группы сравнения ($1153,98 \pm 38,54$ мкм и $997,30 \pm 44,98$ мкм, соответственно, $p < 0,05$). Плотность сгустка была выше в основной группе относительно группы сравнения ($28501,90 \pm 709,93$ усл.ед и $24628,77 \pm 716,23$ усл.ед, соответственно, $p < 0,05$).

Выявленные изменения скоростных показателей свидетельствуют об активации внутреннего пути свертывания и фазы распространения свертывания. Достоверные различия по структурным показателям отражают изменения конечных этапов свертывания (формирование фибринового сгустка).

Спонтанное тромбообразование в группе кардиологических больных с отягощенным онкоанамнезом отмечено у 36,36 % пациентов, а в группе без отягощенного онкоанамнеза — у 20 % пациентов. Частота выявления спонтанного тромбообразования в основной группе свидетельствует о высоком риске тромботических осложнений ($p < 0,05$).

Выделены пациенты, не получающие терапию антикоагулянтами. Проведен анализ показателей коагулограммы между обследуемыми группами пациентов, не принимающих АК

При анализе показателей коагулограммы статистически значимые различия были выявлены лишь по данным

ПВ ($p < 0,05$). При этом большее значение ПВ зафиксировано в группе сравнения. По частоте выявления повышенных значений РФМК и положительного Д — димера группы не различались ($p > 0,05$).

Проведен анализ тромбодинамических характеристик крови обследованных пациентов. У пациентов кардиологического профиля с отягощенным онкоанамнезом показатель скорости роста сгустка в основной группе была выше, чем в группе сравнения ($32,51 \pm 1,15$ мкм/мин и $29,25 \pm 0,99$ мкм/мин, соответственно, $p < 0,05$). Размер сгустка через 30 минут в основной группе также достоверно превосходил таковой в группе сравнения ($1179,36 \pm 29,007$ мкм и $1110,77 \pm 23,553$ мкм, соответственно, $p < 0,05$). Плотность сгустка в основной группе была достоверно выше, чем в группе сравнения ($29233,83 \pm 528,09$ усл.ед и $24687,28 \pm 426,70$ усл.ед, $p < 0,0001$).

Спонтанное тромбообразование в отсутствие проведения антикоагулянтной терапии встречалось у 46,75 % пациентов основной группы и 29,09 % пациентов группы сравнения ($p < 0,05$).

Как в случае приема АК, так и в его отсутствии в основной группе статистически чаще зафиксировано образование спонтанных сгустков. Так, стандартная антикоагулянтная терапия практически не препятствует усугублению гиперкоагуляционных нарушений, сопровождающих онкопатологию.

Заключение

При анализе состояния системы гемостаза у пациентов с СТГ необходимо оперировать не только данными лабораторных исследований (тест тромбодинамика, развернутая коагулограмма, маркеры внутрисосудистого свертывания), но и клиническими данными. Одним из клинических критериев диагностики СТГ является органная дисфункция (онкопатология и др.). Совместный анализ клинической картины и лабораторных данных представляет большой интерес так как, подобные исследования у пациентов данного профиля ранее не проводились.

С учетом полученных клинических и лабораторных данных проведение коагулограммы без глобальных тестов (тест тромбодинамика) является недостаточно информативным методом диагностики прокоагулянтных состояний у пациентов данного профиля. Однако, повышение маркеров активации внутрисосудистого свертывания крови даже на фоне отсутствия отклонений в коагулограмме должно насторожить клиницистов в плане диагностики СТГ. Подобные изменения требуют уточнения. Тест тромбодинамика позволяет выявить отклонения в системе гемостаза и связать их с определенной

фазой свертывания. Подобная диагностика открывает точки приложения для использования антитромботической терапии. Это является важной клинической проблемой, так как у кардиологических больных с отя-

гощенным онкоанамнезом регистрируются нарушения гиперкоагуляционного характера не смотря на проведение терапии препаратами ацетилсалициловой кислоты/антикоагулянтами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caruso C., Lam W.A. Point-of-Care Diagnostic Assays and Novel Preclinical Technologies for Hemostasis and Thrombosis // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2021. Vol. 47. N. 2. P. 120–128.
2. Kraft P., Nieswandt B., Stoll G., et. al. Akuter ischämischer Schlaganfall. Neue Ansätze in der Antithrombosedherapie [Acute ischemic stroke. New approaches to antithrombotic treatment]. *Nervenarzt*. 2012 Apr;83(4):435–49. German.
3. Чупин А.В., Бекбосынов А.Ж. Особенности состояния плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза у больных артериальной гипертензией с высоким риском развития острых нарушений мозгового кровообращения // *Вестник Авиценны*. 2012. №4 (53).
4. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Землянухин С.П. Идиопатический тромбоз глубоких вен: определение стратегии скрининга скрытого рака // *Flebologia*. 2020. Т. 14. № 2. С. 142–148.
5. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Состояние тромботической готовности — возможности современной диагностики и перспективы. // *Медицинский алфавит*. — 2013. — 20–23.
6. Папаян Л.П., Головина О.Г. Чечеткин А.В. и др. Алгоритм диагностики гемостаза и мониторинг антитромботической терапии. Методические рекомендации. Санкт-Петербург. — 2016. — 18 с.
7. Calderara D.B., Aliotta A., Zermatten M.G., et al. Hyper-coagulability in obese patients accurately identified by combinations of global coagulation assay parameters // *Thrombosis Research*. 2020. Vol. 187. P. 91–102.
8. Королькова А.В., Борзенкова В.О. Использование теста тромбодинамики для коррекции гемостаза у больных раком молочной железы // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2020. Т. 10. № 2. С. 69–70.
9. Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Антикоагулянтная терапия в условиях особых рисков тромбозов и кровотечений у онкологических больных // *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2022. №1.

© Рамазанова Заира Гаджиабдуллаховна (zaira.ramazanova.1991@inbox.ru); Паршина Светлана Серафимовна (parshinasvetlana@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»