

Эффективность теста тромбодинамики при прогнозировании тромбозмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

С.В. Игнатьев, А.В. Лянгузов, И.В. Парамонов

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, 72

Контакты: Сергей Викторович Игнатьев feb74@yandex.ru

Введение. Пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) подвержены повышенному риску развития венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО). Существующие системы оценки риска ВТЭО (Khorana, Vienna, ThroLy и др.) не обладают достаточной прогностической точностью у этой категории больных. Использование теста тромбодинамики способно повысить эффективность прогноза ВТЭО и оптимизировать показания к назначению профилактической антикоагулянтной терапии у пациентов с ЛПЗ.

Цель исследования – оценить эффективность теста тромбодинамики при определении риска развития ВТЭО у пациентов с ЛПЗ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные историй болезни 990 больных ЛПЗ, получавших лечение в Кировском научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови ФМБА России с 2019 по 2021 г. На момент поступления оценивали коагуляционные показатели (коагулограмма и тромбодинамика), а также риск развития ВТЭО с помощью прогностических шкал Khorana, Vienna, ThroLy, SAVED и Padua. Показатели представляли в виде медианы и интерквартильного размаха. Для сравнения 2 независимых групп использовали критерий Манна–Уитни. Корреляцию определяли с помощью критерия Спирмена. Для определения зависимостей переменных применяли логистическую регрессию. Диагностическую ценность лабораторных тестов устанавливали с помощью ROC-анализа.

Результаты. В общей когорте пациентов с ЛПЗ частота развития ВТЭО во время госпитализации составила 2,1 %. Показатели скрининговых коагулограмм у больных ЛПЗ не превышали референсных значений. У больных ЛПЗ с реализацией ВТЭО инициально выявлено значимое увеличение скорости, начальной скорости роста и размера сгустка. Установлено, что при наличии спонтанных сгустков шансы развития тромботического события значимо повышаются (отношение шансов 3,99; 95 % доверительный интервал 1,56–10,22; $p = 0,004$). Определено, что показатель скорости роста сгустка является независимым предиктором развития ВТЭО (скорректированное отношение шансов 1,053; 95 % доверительный интервал 1,016–1,090; $p = 0,0046$). Установленная посредством ROC-анализа площадь под кривой для показателя скорости роста сгустка составила 0,722 (пороговое значение 30,7 мкм/мин, чувствительность 81 %, специфичность 57,4 %).

Заключение. Скорость роста сгустка является наиболее информативным параметром тромбодинамики при прогнозировании ВТЭО.

Ключевые слова: лимфопролиферативное заболевание, венозное тромбозмболическое осложнение, тромбодинамика

Для цитирования: Игнатьев С.В., Лянгузов А.В., Парамонов И.В. Эффективность теста тромбодинамики при прогнозировании тромбозмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Онкогематология 2024;19(3):243–50.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-243-250>

Thrombodynamics test efficacy in predicting thromboembolic complications in patients with lymphoproliferative disorders

S. V. Ignatyev, A. V. Lyanguzov, I. V. Paramonov

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St.,

Contacts: Sergey Viktorovich Ignatiev feb74@yandex.ru

Background. Patients with lymphoproliferative disorders (LPD) are at increased risk of developing venous thromboembolic complications (VTEC). Existing risk assessment systems for VTEC (Khorana, Vienna, ThroLy, etc.) do not have sufficient prognostic accuracy in this patient population. The thrombodynamics test may improve the prognosis of VTEC and optimize the prophylactic use of anticoagulants in these patients.

Aim. To evaluate thrombodynamics test efficacy in assessing the risk of venous VTEC in LPD patients.

Materials and methods. Medical data of 990 patients with LPD who received treatment at the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2019 to 2021 were analyzed. Coagulation parameters were evaluated at admission, as well as the risk of developing VTEC by prognostic scales Khorana, Vienna, ThroLy, SAVED, and Padua. Data are presented as median and interquartile range. Mann–Whitney U test was used to compare two independent groups. Correlation was determined using Spearman's rank correlation. Logistic regression was used to determine dependencies. The diagnostic value of laboratory tests was established through ROC analysis.

Results. In the overall cohort of LPD patients, the incidence of VTEC was 2.1 %. Screening coagulogram parameters in these patients did not exceed reference values. Patients with LPD who developed VTEC initially showed a significant increase in clot velocity (V), initial growth velocity (Vi), and clot size (Cs). It was found that the presence of spontaneous clots significantly increased the chances of developing a thrombotic event (odds ratio 3.99; 95 % confidence interval 1.56–10.22; $p = 0.004$). It was also determined that V velocity is an independent predictor of VTEC (adjusted odds ratio 1.053; 95 % confidence interval 1.016–1.090; $p = 0.0046$). The AUC determined by ROC analysis for the V parameter was 0.722 (threshold value 30.7 $\mu\text{m}/\text{min}$ sensitivity 81 %, specificity 57.4 %).

Conclusion. Clot growth velocity is the most informative parameter of thrombodynamics test in predicting VTEC.

Keywords: lymphoproliferative disorder, venous thromboembolic complication, thrombodynamics

For citation: Ignatyev S.V., Lyanguzov A.V., Paramonov I.V. Thrombodynamics test efficacy in predicting thromboembolic complications in patients with lymphoproliferative disorders. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):243–50. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-243-250>

Введение

Известно, что онкологические заболевания сопровождаются высоким риском тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Впервые феномен развития тромбозов при злокачественных новообразованиях описан Ж.-Б. Буйо в 1823 г., а связь с рецидивирующими венозными тромбозами установлена А. Труссо в 1865 г. [1]. Течение лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) часто сопровождается ВТЭО, что представляет собой серьезную проблему здравоохранения на фоне неуклонного роста заболеваемости лимфомами. В настоящее время частота ВТЭО в первый год лечения агрессивных форм ЛПЗ достигает 10–15 %, а при вовлечении в опухолевый процесс центральной нервной системы или средостения — 30 % [2]. Описано увеличение частоты ВТЭО после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, применяемой при рецидивирующем или рефрактерном течении ЛПЗ, что может быть связано с повреждениями эндотелия и реакцией «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации [3, 4]. ВТЭО ведут к вынужденным перерывам программного лечения, росту летальности и значительному увеличению расходов системы здравоохранения [5, 6].

Для профилактики ВТЭО у пациентов с неопластическими процессами назначается антикоагулянтная терапия. Поскольку ее использование у больных ЛПЗ с сопутствующей тромбоцитопенией и/или коагулопатией связано со значительным риском тяжелых кровотечений [7–9], для назначения профилактического лечения требуется дифференцированный подход.

Принятые скоринговые системы выявления риска развития ВТЭО, такие как шкалы Khorana [10], Vienna [11], ThroLy [12] и другие [13–16], не обладают достаточной прогностической точностью [2, 17–21]. По нашему мнению, причиной этого является отсутствие оценки коагуляционных показателей при определении риска ВТЭО [22].

В последние годы в целях определения гемостатического потенциала крови все шире используются интегральные тесты оценки гемостаза, такие как тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика. Результаты исследований последних лет показали значимость тромбодинамики в определении гиперкоагуляционных сдвигов [23–25] и предупреждении ВТЭО у больных со злокачественными новообразованиями [26].

Цель исследования — оценить эффективность теста тромбодинамики при определении риска ВТЭО у пациентов с ЛПЗ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных медицинских карт 990 пациентов с ЛПЗ, получавших лечение в клинике Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови ФМБА России с 2019 по 2021 г. Критерии включения в исследование: больные ЛПЗ старше 18 лет со средним или высоким риском развития ВТЭО, поступившие в клинику института для проведения химиотерапии. Критерии исключения из исследования: лица моложе 18 лет, пациенты, получавшие антикоагулянтную терапию.

Риск развития ВТЭО оценивался лечащим врачом на момент поступления пациентов в стационар. При наличии высокого риска ВТЭО и отсутствии противопоказаний проводилась их медикаментозная профилактика. Проанализированы данные медицинских карт, в результате чего риск ВТЭО пересмотрен в соответствии с прогностическими шкалами: у больных лимфомами использовали шкалы Khorana, Vienna и ThroLy, множественной миеломой — шкалы SAVED (у лиц, получавших иммуномодуляторы) и Padua. Поскольку шкалы классифицируют пациентов на группы риска по-разному, в нашем исследовании в группу повышенного риска были включены лица со средним и высоким риском ВТЭО при оценке по шкалам Khorana, Vienna и ThroLy.

Группу сравнения составили 207 доноров крови и ее компонентов.

Оценку гемостатического потенциала крови проводили путем определения количества тромбоцитов, изменений показателей коагулограммы и теста тромбодинамики.

Анализ периферической крови выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex XT-4000i (Sysmex Corporation, Япония). При исследовании коагулограммы с использованием коагулологического анализатора STA Compact Max (Stago, Франция) определяли уровень фибриногена (по Клаусу), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера, а также оценивали фибринолитическую активность плазмы. Пространственную регистрацию роста сгустка исследовали с помощью лабораторной диагностической системы «Регистратор тромбодинамики», оценивали время задержки роста сгустка (Tlag), скорость (V) и начальную скорость (Vi) роста сгустка, размер сгустка (CS), оптическую плотность сгустка (D) и наличие спонтанных сгустков (Tsp).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы MedCalc. Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели представляли в виде медианы и интервального диапазона, для сравнения признаков использовали U-критерий Манна–Уитни. Достоверность различий категориальных переменных оценивали с помощью χ^2 -критерия. Корреляционные связи устанавливали с использованием критерия Спирмена. Для выявления зависимостей переменных применяли логистическую регрессию. Диагностическую ценность определяли с помощью ROC-анализа. Статистическую значимость результатов устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты

У 21 (2,1 %) из 990 пациентов с ЛПЗ выявлены ВТЭО. Медиана возраста — 52 года. В группу повышенного риска вошли 169 больных ЛПЗ, из них мно-

жественная миелома диагностирована у 60 (35,5 %) пациентов, неходжкинская лимфома — у 66 (39 %), лимфома Ходжкина — у 43 (25,5 %) (рис. 1).

Частота тромботических событий в группах пациентов с повышенным риском и различными нозологическими формами ЛПЗ составила: при множественной миеломе — 8,3 % (5 из 60), при неходжкинских лимфомах — 12,1 % (8 из 66), при лимфоме Ходжкина — 18 % (8 из 43); различия статистически незначимы ($\chi^2 = 2,39$; $p = 0,302$). Кроме этого, не определено значимых различий в гемостазиологических показателях коагулограммы и тромбодинамики в зависимости от диагноза, что позволило объединить данные. При сравнительной оценке показателей коагулограммы и теста тромбодинамики у больных ЛПЗ повышенного риска ВТЭО и доноров выявлены значимые различия (табл. 1).

Развитие спонтанных сгустков определено у 25,4 % (43 из 169) пациентов с ЛПЗ, медиана времени их образования (Tsp) составила 20,9 (15,5–23,1) мин. У лиц группы сравнения образования спонтанных сгустков не обнаружено. При сравнительном анализе коагуляционных показателей у больных с развитием ВТЭО и без таковых выявлены значимые различия основных показателей тромбодинамики (табл. 2).

Установлено, что развитие спонтанного образования сгустков в тесте тромбодинамики значимо повышало шансы развития ВТЭО (отношение шансов (ОШ) 3,99; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,56–10,22; $p = 0,004$).

В однофакторном анализе предиктивная роль определена у всех показателей теста тромбодинамики, кроме D. При селекции предикторов выявлена высокая

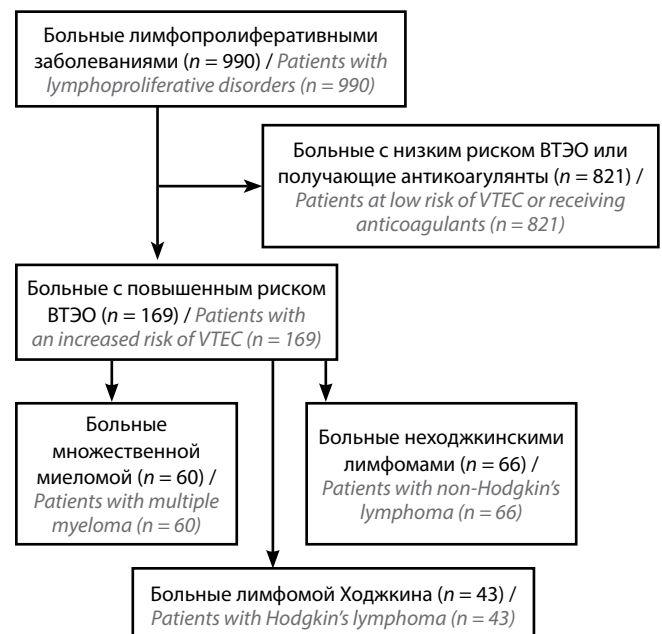


Рис. 1. Схема распределения пациентов. ВТЭО — венозное тромбозно-болическое осложнение

Fig. 1. Patient distribution scheme. VTEC — venous thromboembolic complication

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей гемостаза у больных лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) с повышенным риском венозных тромбозмболических осложнений и доноров крови

Table 1. Comparative analysis of hemostasis in high thrombotic risk patients with lymphoproliferative disorders (LPD) and donors

Показатель Parameter	Референсное значение Reference value	Больные ЛПЗ (n = 169) LPD patients (n = 169)	Доноры крови (n = 207) Blood donors (n = 207)	p
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с Activated partial thromboplastin time, s	26–40	34,2 (30,3–38,8)	36,3 (34,3–37,9)	0,021
Протромбиновое время по Квику, % Quick prothrombin time, %	70–120	89 (77–100)	88 (82–96)	0,78
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	13,2–16,2	14,4 (13,7–15,8)	14,5 (13,8–15,2)	0,55
Международное нормализованное отношение International normalized ratio	0,9–1,22	1,06 (1,0–1,15)	1,07 (1,02–1,11)	0,81
Тромбиновое время, с Thrombin time, s	14–21	16,4 (15,7–17,7)	17,0 (16,3–17,9)	0,008
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	2–4	3,7 (2,9–4,5)	2,9 (2,6–3,4)	<0,001
Фибринолитическая активность плазмы, мин Plasma fibrinolytic activity, min	4–10	17,0 (11,0–37,3)	13,4 (10,0–16,9)	<0,001
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мкг/мл Soluble fibrin-monomer complexes, µg/mL	30–40	72,5 (45,0–120,0)	40,0 (35,7–44,0)	<0,001
D-димер, мкг/мл D-dimer, µg/mL	0–0,5	0,9 (0,4–1,3)	0,3 (0,2–0,3)	<0,001
Tlag, мин Tlag, min	0,6–1,5	1,2 (1,0–1,5)	1,2 (1,1–1,3)	0,28
Vi, мкм/мин Vi, µm/min	38–56	53,7 (49,7–58,3)	48,8 (45,3–51,7)	<0,001
V, мкм/мин V, µm/min	20–29	30,1 (26,3–34,8)	25,9 (24,0–27,4)	<0,001
CS, мкм CS, µm	800–1200	1178 (1092–1353)	1062 (1012–1108)	<0,001
D, усл. ед. D, CU	15000–32000	23939 (21278–26978)	25841 (22614–28345)	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: Tlag – время задержки роста сгустка; Vi – начальная скорость роста сгустка; V – скорость роста сгустка; CS – размер сгустка; D – оптическая плотность сгустка.

Note. Here and in the tables 2, 3: Tlag – clot growth delay time; Vi – initial growth velocity; V – clot velocity; CS – clot size; D – clot optical density.

степень корреляции параметра CS с V (ρ 0,79; p < 0,001) и Vi (ρ 0,96; p < 0,001), что повлекло его исключение из многофакторного анализа для предотвращения эффекта мультиколлинеарности. Из показателей V и Vi, также коррелировавших между собой (ρ 0,7; p < 0,001), выбран V как наиболее значимый по данным однофакторного анализа. В результате многофакторного анализа показатель V продемонстрировал независимую предиктивную значимость для прогнозирования ВТЭО у больных ЛПЗ (табл. 3).

ROC-анализ показал, что увеличение V предсказывает развитие ВТЭО с чувствительностью 81 % и спе-

цифичностью 57,4 % (площадь под кривой (AUC) 0,722, точка отсечения составила 30,7 мкм/мин) (рис. 2). При этом прогностическая ценность положительного результата оказалась невысокой и составила 21,3 % (95 % ДИ 16,95–26,30), а отрицательного – достигла 95,5 % (95 % ДИ 89,69–98,10) при превалентности ВТЭО у пациентов в исследуемой группе 12,4 %.

Обсуждение

Установлено, что в общей когорте пациентов с ЛПЗ частота реализации ВТЭО составила 2,1 %. В группе повышенного риска ВТЭО, включавшей лиц с ЛПЗ

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей гемостаза у больных лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) с реализацией венозных тромбозмических осложнений (ВТЭО) и без таковых

Table 2. Comparative analysis of hemostasis in LPD patients with and without thrombotic events (VTEC)

Показатель Parameter	Больные ЛПЗ без ВТЭО (n = 148) LPD patients without VTEC (n = 148)	Больные ЛПЗ с ВТЭО (n = 21) LPD patients with VTEC (n = 21)	p
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с Activated partial thromboplastin time, s	34,3 (30,45–38,8)	34,9 (29,95–38,95)	0,925
Протромбиновое время по Квику, % Quick prothrombin time, %	88,0 (76,0–99,0)	95,5 (81,5–102,0)	0,133
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	14,5 (13,7–15,9)	14,1 (13,1–14,9)	0,112
Международное нормализованное отношение International normalized ratio	1,07 (1,01–1,16)	1,03 (0,99–1,13)	0,152
Тромбиновое время, с Thrombin time, s	16,5 (15,7–17,7)	15,8 (14,6–17,6)	0,261
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	3,7 (2,9–4,6)	4,0 (3,1–4,5)	0,53
Фибринолитическая активность плазмы, мин Plasma fibrinolytic activity, min	17 (11,0–37,8)	16,5 (12,0–42,0)	0,976
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мкг/мл Soluble fibrin-monomer complexes, µg/mL	75,0 (48,8–120,0)	60,0 (40,0–110,0)	0,415
D-димер, мкг/мл D-dimer, µg/mL	0,95 (0,37–1,30)	0,84 (0,32–1,20)	0,597
Tlag, мин Tlag, min	1,2 (1,0–1,50)	1,4 (1,15–1,75)	0,051
Vi, мкм/мин Vi, µm/min	53,2 (49,0–57,5)	57,5 (51,4–62,3)	0,025
V, мкм/мин V, µm/min	29,4 (26,2–34,3)	37,3 (31,0–50,9)	0,002
CS, мкм CS, µm	1171 (1078–1314)	1451 (1210–1600)	<0,001
D, усл. ед. D, CU	23842 (21057–26903)	24753 (21597–27194)	0,53
Образование спонтанных сгустков, n/N Spontaneous clot formation, n/N	32/148	11/21	0,003*

*Использован χ^2 -критерий.

*The χ^2 test was used.

со средним риском, недооцененным высоким риском или высоким риском с наличием противопоказаний к профилактической терапии (тромбоцитопения и др.), — 12,4 %, что соответствует данным литературы. Метаанализ, проведенный V. Caruso и соавт. (18018 пациентов с ЛПЗ), показал, что частота ВТЭО при неходжкинских лимфомах составила 6,5 %, что значительно превышало таковую у пациентов с лимфомой Ходжкина — 4,7 % [27]. В исследовании A. Khogana и соавт. частота ВТЭО при лимфоме Ходжкина составила 8,6 %, а при неходжкинских лимфомах — 1,5 % [10].

Патогенез тромбообразования при ЛПЗ включает различные факторы, связанные с развитием гиперкоагуляции в результате продукции опухолевых прокоагулянтов и нарушением регуляции гемостаза, угнетением фибринолитической системы, наличием воспалительных процессов, локальным нарушением кровотока в результате сдавления сосудов опухолью, наличием венозных катетеров. Применение определенных цитостатических препаратов также повышает риск тромбозов [28].

Установлено, что при ЛПЗ значительно угнетается Хагеман-зависимый фибринолиз, но повышается

Таблица 3. Результаты определения предиктивной роли показателей теста тромбодинамики в однофакторном и многофакторном анализах

Table 3. Predictive role of thrombodynamic test parameters in univariate and multivariate analysis

Показатель Parameter	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Однофакторный анализ Univariate analysis			
Tlag	3,856	1,192–12,472	0,024
Vi	1,092	1,023–1,165	0,008
V	1,058	1,023–1,095	0,001
CS	1,004	1,002–1,007	0,001
D	1,0000	0,9999–1,0001	0,594
Многофакторный анализ Multivariate analysis			
Tlag	2,617	0,714–9,587	0,146
V	1,053	1,016–1,090	0,0046

концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов и D-димера по сравнению с группой сравнения, что может свидетельствовать о прокоагулянтном состоянии. Анализ данных коагулограммы выявил различия в показателях АПТВ, ТВ, фибриногена у этих пациентов и доноров, однако полученные результаты не могут считаться информативными, так как они оставались в пределах референсных значений. X. Li и соавт. обнаружили, что АПТВ, ПВ, ТВ, содержание D-димера и фибриногена при лимфомах значимо не различаются в зависимости от наличия или отсутствия ВТЭО [29]. Авторы объяснили это тем, что фибрин как финальный продукт определения тестов АЧТВ и ПВ образуется в присутствии незначительной концентрации тромбина – менее 5 % от количества, генерируемого во время фазы усиления/распространения коагуляции *in vivo* [30]. Таким образом, АЧТВ и ПВ отражают только начальную фазу продукции тромбина, обеспечивая частичное представление о коагуляционном потенциале вообще [31]. Более того, АЧТВ и ПВ нечувствительны к дефициту естественных антикоагулянтов и не меняются при снижении содержания антитромбина III и протеина С [32].

Известно, что гемостаз характеризуется тонким равновесием между прокоагулянтной и антикоагулянтной составляющими. Интегральные тесты оценки гемостаза позволяют проводить комплексное исследование процессов гемокоагуляции, что наиболее эффективно при стратификации риска ВТЭО [33–35]. Изучено применение с этой целью теста генерации тромбина [33–36] и тромбозластографии [37, 38]. Показано, что метод пространственной регистрации

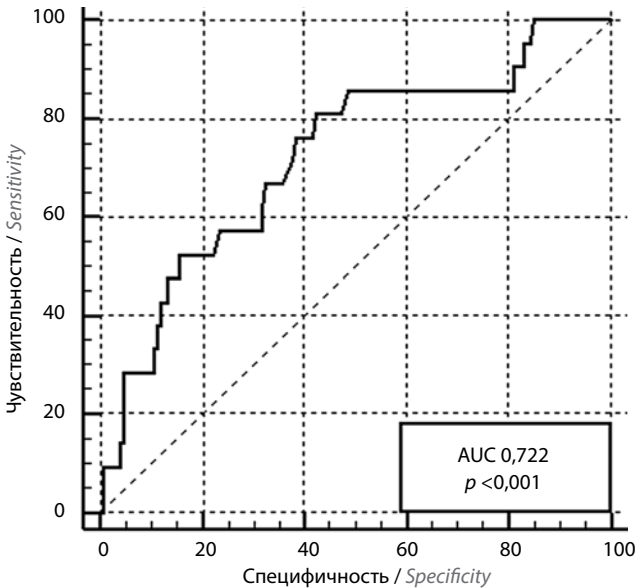


Рис. 2. Диагностическая ценность показателя V теста тромбодинамики (чувствительность 81 %, специфичность 57,4 %, площадь под кривой (AUC) 0,722)

Fig. 2. The diagnostic value of velocity (V) in the thrombodynamic test (sensitivity 81 %, specificity 57.4 %, AUC 0.722)

роста сгустка (тромбодинамика) также является более чувствительным к тромботическим событиям и высокому риску ВТЭО, чем стандартные методики оценки гемостаза [24]. Результаты проведенного исследования подтвердили его эффективность при оценке риска развития ВТЭО при ЛПЗ. Определены значимые различия между показателями V, Vi, CS и D у больных ЛПЗ с повышенным риском ВТЭО и этими показателями у здоровых лиц. Сравнение параметров тромбодинамики у больных группы повышенного риска ВТЭО с реализацией тромботических событий с пациентами без ВТЭО выявило значимые различия в показателях V, Vi и CS. Определено, что наличие спонтанного тромбообразования в тесте тромбодинамики чаще встречается у пациентов с реализацией ВТЭО ($p = 0,003$) и повышает шансы развития ВТЭО у этой категории больных (ОШ 3,99; 95 % ДИ 1,56–10,22; $p = 0,004$).

Эффективность тромбодинамики при оценке протромботического статуса объясняется способностью моделировать тромбообразование, близкое к происходящему в сосудах. При этом оцениваются не только биохимические реакции коагуляционного каскада, но и диффузионные процессы [39]. Как и в работе D. Bertaggia Calderara и соавт., скорость роста сгустка V, относящаяся к фазе распространения, согласно клеточной модели гемостаза, была более значимой в прогнозировании развития ВТЭО, чем начальная скорость Vi [40]. Этот показатель являлся независимым предиктором ВТЭО: скорректированное ОШ 1,053; 95 % ДИ 1,016–1,090; $p = 0,0046$.

При оценке диагностической ценности показателя V посредством ROC-анализа установлено, что при пороговом значении 30,7 мкм/мин определены мак-

симальные чувствительность и специфичность 81 и 57,4 % соответственно (AUC 0,722). Высокая эффективность в прогнозировании отрицательного результата свидетельствует о том, что при скорости роста сгустка меньше порогового значения развитие ВТЭО маловероятно. Для исключения гипердиагностики ВТЭО требуется проведение дополнительных исследований, направленных на уточнение и валидацию этого параметра.

Заключение

Показатели скрининговой коагулограммы у больных ЛПЗ малоинформативны для предсказания развития ВТЭО. Использование теста тромбодинамики выявило его способность прогнозировать тромботические события у этой категории пациентов, а наиболее информативным в этом отношении параметром тромбодинамики является скорость роста сгустка (V).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Metharom P., Falasca M., Berndt M.C. The history of Armand Trousseau and cancer-associated thrombosis. *Cancers* 2019;11(2):158. DOI: 10.3390/cancers11020158
2. Hohaus S., Bartolomei F., Cuccaro A. et al. Venous thromboembolism in lymphoma: risk stratification and antithrombotic prophylaxis. *Cancers* 2020;12(5):1291. DOI: 10.3390/cancers12051291
3. Gangaraju R., Chen Y., Hageman L. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma surviving blood or marrow transplantation. *Cancer* 2019;125(24):4498–508. DOI: 10.1002/cncr.32488
4. Kekre N., Kim H.T., Ho V.T. et al. Venous thromboembolism is associated with graft-versus-host disease and increased non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2017;102(7):1185–91. DOI: 10.3324/haematol.2017.164012
5. Lyman G.H., Culakova E., Poniewierski M.S., Kuderer N.M. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S112–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.028
6. Noble S., Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010;102(Suppl 1):S2–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605599
7. Angelini D.E., Radivoyevitch T., McCrae K.R., Khorana A.A. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol* 2019;94(7):780–5. DOI: 10.1002/ajh.25494
8. Prandoni P., Lensing A.W.A., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484–8. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0108
9. Callow C.R., Swindell R., Randall W., Chopra R. The frequency of bleeding complications in patients with hematological malignancy following the introduction of a stringent prophylactic platelet transfusion policy. *Br J Haematol* 2002;118(2):677–82. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03616.x
10. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902–7. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116327
11. Ay C., Dunkler D., Marosi C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116(24):5377–82. DOI: 10.1182/blood-2010-02-270116
12. Antic D., Milic N., Nikolovski S. et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol* 2016;91(10):1014–9. DOI: 10.1002/ajh.24466
13. Barbar S., Noventa F., Rossetto V. et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8(11):2450–7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
14. Le Gal G., Righini M., Roy P.M. et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Int Med* 2006;144(3):165–71. DOI: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004
15. Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22(2):414–23. DOI: 10.1038/sj.leu.2405062
16. Caprini J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005;51(2–3):70–8. DOI: 10.1016/j.disamonth.2005.02.003
17. Kekre N., Connors J.M. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev* 2019;33:24–32. DOI: 10.1016/j.blre.2018.06.002
18. Santi R.M., Ceccarelli M., Bernocco E. et al. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in non-Hodgkin lymphomas. A pooled-data analysis of 12 clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Thromb Haemost* 2017. DOI: 10.1160/TH16-11-0895
19. George D., Agnelli G., Fisher W. et al. Venous thromboembolism (VTE) prevention with semuloparin in cancer patients initiating chemotherapy: benefit-risk assessment by VTE risk in SAVE-ONCO. 2011. P. 96.
20. Macbeth F., Noble S., Evans J. et al. Randomized phase III trial of standard therapy plus low molecular weight heparin in patients with lung cancer: FRAGMATIC trial. *J Clin Oncol* 2016;34(5):488–94. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0268
21. Rupa-Matysek J., Brzeźniakiewicz-Janus K., Gil L. et al. Evaluation of the ThroLy score for the prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies in clinical practice. *Cancer Med* 2018;7(7):2868–75. DOI: 10.1002/cam4.1540
22. Игнатъев С.В., Лянгузов А.В., Фокина Е.С. и др. Проблемы прогнозирования риска тромбозомболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. *Онкогематология* 2022;17(2):134–40. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-134-140
23. Ignatiev S.V., Lyanguzov A.V., Fokina E.S. et al. Issue of predicting the risk of thromboembolic complications in patients with lymphoproliferative diseases. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):134–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-134-140
24. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибеко А.М. и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018;17(4):114–26. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126
25. Balandina A.N., Koltsova E.M., Shibeko A.M. et al. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018;17(4):114–26. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126
26. Soshitova N.P., Karamzin S.S., Balandina A.N. et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth

- dynamics. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23(6):498–507. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328352e90e
25. Грачева М.А., Баландина А.Н., Атауллаханов Ф.И. Сравнение ответов интегральных и скрининговых тестов оценки системы гемостаза на различные коагуляционные состояния в моделях *in vitro*. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2016;(4):64–71. Gracheva M.A., Balandina A.N., Ataullakhanov F.I. Comparison of responses of integrated and screening tests for hemostasis assessment to various coagulation states in models *in vitro*. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology* 2016;(4):64–71. (In Russ.).
 26. Дудина И.А., Кольцова Е.М., Нигматуллина И.Е. и др. Использование теста тромбодинамики для диагностики состояния гиперкоагуляции и предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями. *Гематология и трансфузиология* 2024;69(1):20–31. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-1-20-31 Dudina I.A., Koltsova E.M., Nigmatullina I.E. et al. Using a thrombodynamics test for diagnostics of hypercoagulation and prediction of thromboembolic complications in patients with malignant tumors. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2024;69(1):20–31. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-1-20-31
 27. Caruso V., Di Castelnuovo A., Meschengieser S. et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood* 2010;115(26):5322–8. DOI: 10.1182/blood-2010-01-258624
 28. Grover S.P., Hisada Y.M., Kasthuri R.S. et al. Cancer therapy-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41(4):1291–305. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314378
 29. Li X., Hou S.L., Li X. et al. Risk factors of thromboembolism in lymphoma patients undergoing chemotherapy and its clinical significance. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021;27:10760296211037923. DOI: 10.1177/10760296211037923
 30. Mann K.G., Brummel K., Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost* 2003;1(7):1504–14. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00298.x
 31. Lecut C., Peters P., Massion P.B., Gothot A. [Is there a place for thrombin generation assay in routine clinical laboratory?]. *Annal De Biol Clin* 2015;73(2):137–49. DOI: 10.1684/abc.2014.1018
 32. Tripodi A. Thrombin generation assay and its application in the clinical laboratory. *Clin Chem* 2016;62(5):699–707. DOI: 10.1373/clinchem.2015.248625
 33. Duarte R.C.F., Ferreira C.N., Rios D.R.A. et al. Thrombin generation assays for global evaluation of the hemostatic system: perspectives and limitations. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017;39(3):259–65. DOI: 10.1016/j.bjhh.2017.03.009
 34. Lim H.Y., O'Malley C., Donnan G. et al. A review of global coagulation assays. Is there a role in thrombosis risk prediction? *Thromb Res* 2019;179:45–55. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.04.033
 35. Lipets E.N., Ataullakhanov F.I. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. *Thromb J* 2015;13(1):4. DOI: 10.1186/s12959-015-0038-0
 36. Hemker H.C., Wielders S., Kessels H., Béguin S. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential. *Thromb Haemost* 1993;70(4):617–64.
 37. Park M.S., Martini W.Z., Dubick M.A. et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma* 2009;67(2):266–75; discussion 275–6. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181ae6f1c
 38. Toukh M., Siemens D.R., Black A. et al. Thromboelastography identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic complications in patients with prostate cancer. *Thromb Res* 2014;133(1):88–95. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.10.007
 39. Lipets E., Vlasova O., Margolin O. et al. Circulating contact-pathway-activating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients. *PLoS One* 2014;9(1):e87692. DOI: 10.1371/journal.pone.0087692
 40. Bertaggia Calderara D., Aliotta A., Zermatten M.G. et al. Hypercoagulability in obese patients accurately identified by combinations of global coagulation assay parameters. *Thromb Res* 2020;187:91–102. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.01.012

Вклад авторов

С.В. Игнатьев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор клинических данных, статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, составление резюме;

А.В. Лянгузов: обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ, написание текста статьи, составление резюме;

И.В. Парамонов: разработка концепции и дизайна исследования, анализ научного материала, научное редактирование статьи, административная поддержка.

Authors' contributions

S.V. Ignatyev: concept and design development, collection of clinical data, statistical analysis, review of publications on the article topic, analysis of the data obtained, article writing, abstract writing;

A.V. Lyanguzov: review of publications on the article topic, statistical analysis, article writing, abstract writing;

I.V. Paramonov: concept and design development, analysis of scientific material, scientific article editing, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Игнатьев / S.V. Ignatyev: <https://orcid.org/0000-0002-8457-2967>

А.В. Лянгузов / A.V. Lyanguzov: <https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>

И.В. Парамонов / I.V. Paramonov: <https://orcid.org/0000-0002-7205-912X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Научная работа носила ретроспективный характер. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The research was retrospective. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency.

Статья поступила: 24.04.2024. **Принята к публикации:** 14.05.2024. **Опубликована онлайн:** 04.09.2024.

Article submitted: 24.04.2024. **Accepted for publication:** 14.05.2024. **Published online:** 04.09.2024.