

УДК 616.61-006.04-005.6-005.7

DOI 10.31684/25418475-2022-4-13

ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ВЕНОЗНЫМ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМ ОСЛОЖНЕНИЯМ ПРИ РАКЕ ПОЧКИ

¹Городская клиническая больница № 1, г. Новосибирск

630047, РФ, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6

²Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Барнаул (АГМУ)

656038, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40

³ООО «Хеликс Алтай», г. Барнаул

656067, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Сергея Ускова, д. 33

Титяев И.И.¹, Тихонов И.В.³, Неймарк А.И.², Андреев С.С.¹, Удалов К.В.¹, Касьянов Д.С.¹,
Форофонтова Е.Б.¹

Резюме.

Введение. Почечно-клеточный рак (ПКР) стремительно захватывает лидирующие позиции в структуре злокачественных заболеваний, занимая по темпам прироста в России первое место среди онкологической патологии. При этом для онкологических больных высок риск тромбоэмболических осложнений. **Цель исследования:** изучить отдельные факторы коагуляционного гемостаза у больных раком почки в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В исследование включены 121 больной с подтвержденным диагнозом ПКР, оперированных в онкоурологическом отделении за период 2015-2019гг., у которых в ближайшем послеоперационном периоде изучалась система гемостаза по нескольким стандартным показателям.

Результаты. Выявлена склонность к тромбообразованию у данной категории больных, что может привести к смерти от интеркуррентной причины. Выделен маркер воспаления фибриноген, показывающий степень повреждения ткани единственной, оставшейся после нефрэктомии почки.

Заключение. В онкоурологической практике хирургические вмешательства на почке у лиц пожилого возраста сопровождаются высоким риском послеоперационных тромбозов. В связи с этим актуальным представляется не только решение вопроса профилактики тромбоэмболических осложнений после хирургического лечения ПКР, но и поиск эффективных способов контроля гемостаза.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, предрасположенность к тромбообразованию, медикаментозная тромбопрофилактика.

PREDISPOSITION TO VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN RENAL CANCER

¹City Clinical Hospital No.1, Novosibirsk, Russia

630047, RF, Novosibirsk, Zalesky st. 6

²Altai State Medical University, Ministry of Health Care of Russian Federation, Barnaul, Russia

656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Ave. 40

³Helix Altai LLC, Barnaul

656067, RF, Altai Krai, Barnaul, Sergey Uskov str., 33

Tityaev I.I.¹, Tikhonov I.V.³, Neimark A.I.², Andreev S.S.¹, Udalov K.V.¹, Kasyanov D.S.¹, Forofontova E.B.¹

Abstract

Introduction. Renal cell cancer (RCC) promptly takes the leading positions in the structure of malignant diseases, occupying the first place among oncological pathologies in Russia according to the growth rate. The risk of thromboembolic complications for cancer patients is high.

The investigation aimed to study some factors of the coagulation hemostasis in the patients with kidney cancer in the early postoperative period.

Materials and methods. The study included 121 patients with a confirmed diagnosis of RCC operated in the oncurology department during the period 2015-2019 in whom the hemostasis system was studied in the immediate postoperative period according to several standard indices.

Results. The predisposition to thrombosis in this category of patients was revealed, which can lead to death from an intercurrent cause. Fibrinogen, an inflammatory marker showing the degree of tissue damage of the only kidney left after nephrectomy, was isolated.

Conclusion. In oncurological practice, renal surgery in elderly patients is accompanied by a high risk of postoperative thrombosis. Therefore, it seems urgent not only to solve the problem of prophylaxis of thromboembolic

complications after surgical treatment of RCC but also to search for effective ways of hemostasis control.

Keywords: renal cell cancer, predisposition to thrombosis, drug thromboprophylaxis.

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) – онкоурологическое заболевание, распространенность которого в популяции растет. Рак почки занимает 15 место в структуре онкологических заболеваний, при ежегодной динамике 403,3 тыс. случаев, при этом смертность регистрируется в 175,1 тыс. случаев, составляя 2,0% среди всех умерших [1]. Необходимо отметить, что по темпу прироста в структуре онкопатологии заболеваемость ПКР занимает первое место в России, составляя 7,8 на 100 тысяч у женщин и 14,0 на 100 тысяч у мужчин [1,2,3,4].

Как известно, тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) у онкоурологических больных являются второй по частоте причиной смерти [5], так как противоопухолевое лечение носит достаточно агрессивный характер, комбинируя хирургический, медикаментозный и лучевой методы [6,7]. По результатам сравнительного исследования коллег из Швейцарии определено, что риск тромбоэмболических событий в виде тромбоза глубоких вен (ТГВ) в послеоперационном периоде у онкологических больных увеличивается в 2-3 раза, а риск развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в 6,7 раза относительно пациентов без опухоли [6].

Причины гиперкоагуляционных сдвигов при онкопатологии многообразны. Так, например, опухолевые клетки экспрессируют в высоком титре тканевой фактор и раковый прокоагулянт (цистеиновая транспептидаза), инициируя процесс тромбообразования. Запущенный каскад активации коагуляционного звена гемостаза приводит к избыточному образованию тромбина, увеличивая риск тромбообразования. Необходимо отметить, что здоровая неопухолевая ткань также может экспрессировать прокоагулянтные факторы в ответ на инвазию опухоли. В настоящее время определено, что решающая роль в активации каскада коагуляции у пациентов с онкологическим процессом принадлежит моноцитам, тромбоцитам и тканевым макрофагам [8,9]. Активация сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза реализуется отложением фибрина вокруг опухолевых клеток, что с одной стороны направлено на ограничение опухолевого процесса, с другой, формируется матрица, определяющая процесс неоангиогенеза, инвазии и роста опухоли [10]. Кроме того, рядом исследователей показано, что гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза, можно рассматривать не только как фактор риска тромбоэмболических осложнений, но и как показатель, свидетельствующий об агрессивности опухоли [11]. Таким образом,

изучение отдельных показателей системы гемостаза у больных почечно-клеточным раком и систематизация выявленных сдвигов, позволит улучшить тактику предоперационного и послеоперационного ведения.

Цель исследования: изучить отдельные факторы коагуляционного гемостаза у больных раком почки в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Проведено одностороннее ретроспективное исследование на базе отделений урологии и онкоурологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1». Для сравнительного анализа использованы клинические данные и результаты хирургического лечения 121 больного с подтвержденным диагнозом «рак почки» за период с 2015 по 2019 гг. В когорту исследования включено 75 мужчин и 46 женщин в возрасте от 39 до 76 лет (средний возраст $59,0 \pm 10,8$ года). Критерием исключения из исследования являлись заболевания, сопряженные с возможными гиперкоагуляционными сдвигами (декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, острые инфекционные процессы, аутоиммунные заболевания и т.д.).

Стадирование ПКР осуществлялось в соответствии с классификацией TNM (UICC, 8-й пересмотр, 2017г.). I-я стадия pT1N0M0 была выявлена в 49% случаев, II-я стадия pT2N0M0 – в 30%, III-я стадия pT3aN0M0 в 18% и pT3aN1M0 встречалась редко (в 3 % случаев). Пациенты с IV стадией почечно-клеточного рака в исследование не включались. Хирургические вмешательства больным были предприняты с учетом стадии онкологического заболевания, распространенности опухоли, сопутствующей патологии, возраста больных.

В контрольную группу вошли 28 практически здоровых доноров (17 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 36 до 63 лет (медиана – $51,4 \pm 6,6$ лет). Группы больных были сопоставимы по возрасту, гендерному составу и времени наблюдения.

Аналізу подлежали следующие показатели системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрация фибриногена, протромбиновое время (ПТВ), уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), международное нормализованное отношение (МНО) [12,13], которые определяли с помощью анализатора коагуляции крови SysmexCA-500 («Sysmex», Япония). Исследование больных проводилось в динамике: сутки до операции, сразу после операции, 1-е, 7-е и 10 сутки после операции.

Параллельно с исследованием показателей системы гемостаза осуществляли контроль артериального давления, выполняли ультразвуковое исследование размеров и структуры почек, доплерографию сосудов почек, анализировали показатели мочевины и креатинина в периферической крови.

В предоперационном периоде всем пациентам, включенным в исследование, проводилась неспецифическая профилактика тромбоэмболических осложнений (НТ), а именно - эластичная компрессия нижних конечностей. У части больных осуществлялась фармакологическая медикаментозная тромбопрофилактика (МТ) низкомолекулярными гепаринами [13,14]. Методы тромбопрофилактики в преоперационном периоде не влияли на объем интеноперационной кровопотери.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ «STATISTICA». Критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05 ($p < 0,05$ - достигнутый уровень значимости).

Результаты и обсуждение

Фотобиомикроскопия бульбарной конъюнктивы показала, что у пациентов в системе микроциркуляции отмечается замедление кровотока, стаз форменных элементов крови, при УЗИ после нефрэктомии отмечено увеличение размеров только единственной почки в среднем до 12% от исходного ($p < 0,05$). После резекции почки достоверных признаков викарной гипертрофии контралатеральной почки не выявлено.

По данным доплерографии сосудов единственной после нефрэктомии почки диаметр артерий не изменен, магистральный кровоток достаточный, а нарушение кровообращения отмечается в микрососудистом русле: в междолевых артериях пульсативный индекс $0,64 \pm 0,06$ (норма $0,89 \pm 0,06$, $p < 0,05$), в сегментарных артериях $0,54 \pm 0,08$ (норма $0,88 \pm 0,31$, $p < 0,05$), предположительно пульсовой индекс существенно снижен за счет спазма сосудов микроциркуляции. Увеличен индекс резистентности в сегментарных артериолах до $0,69 \pm 0,08$ (норма $0,61 \pm 0,07$, $p > 0,05$), а в междолевых до $0,66 \pm 0,04$ (норма $0,61 \pm 0,03$, $p > 0,05$), что показывает повышение тонуса стенок артериол и капилляров микроциркуляторного звена органного кровообращения.

У больных, перенесших нефрэктомию, в 84% случаев повышалось артериальное давление уже на вторые-третьи сутки. У всех пациентов, независимо от объема операции, было отмечено ухудшение функции почек, увеличение

уровней креатинина и мочевины крови на 8% ($p < 0,05$) и, соответственно, снижение СКФ. Гиперкреатининемия (> 177 ммоль/л) отмечалась у 36% больных после нефрэктомии и у 2% после резекции почки.

Циркуляторные микрососудистые нарушения приводят к венозно-лимфатическому стазу интерстиция, развитию викарной гипертрофии, тканевой ишемии и, как минимум, к циркуляторной гипоксии – компенсаторной ренопаренхиматозной артериальной гипертензии.

Гиперкоагуляционные сдвиги выявлены у 92 пациентов (76,5%) больных раком почки, в 29 наблюдениях изучаемые показатели свидетельствовали о нормокоагуляции. У 41 пациента с гиперкоагуляцией осуществлялась медикаментозная тромбопрофилактика.

По результатам исследования определено, что гиперкоагуляционные сдвиги в раннем послеоперационном периоде связаны с активацией плазменного звена гемостаза. В послеоперационном периоде установлено укорочение показателя АЧТВ во всех точках исследования, которое не зависело от вида тромбопрофилактики. Так, показатель АЧТВ в предоперационном периоде составлял $27,1 \pm 1,02$ сек. (референтные значения $30,41 \pm 2,3$ сек.), у больных с медикаментозной тромбопрофилактикой (МТ) соответственно дням исследования: $26,81 \pm 0,86$ сек., $26,42 \pm 0,76$ сек., 7-е - $27,41 \pm 0,61$ сек. и 10-е - $28,84 \pm 0,83$ сек. У больных с неспецифической тромбопрофилактикой (НТ): сразу после операции - $26,63 \pm 0,56$ сек., первые сутки после операции - $26,08 \pm 0,86$ сек., 7-е - $26,31 \pm 0,64$ сек., 10-е - $26,42 \pm 0,88$ сек. ($p > 0,05$, соответственно).

Показатели протромбинового времени также свидетельствовали о наличии признаков гиперкоагуляции. Исходно в предоперационном периоде показатель ПТВ составил $12,18 \pm 0,65$ сек. (норма $10,91 \pm 1,12$ сек.). Показатель ПТВ как с МТ, так и без нее (в скобках), не имел достоверного различия в обеих группах и составил: сразу после операции - $11,94 \pm 0,73$ сек. ($11,64 \pm 0,63$ сек.), первые сутки после операции - $11,74 \pm 0,67$ сек. ($11,51 \pm 0,62$ сек.), 7-е - $11,91 \pm 0,72$ сек., 10-е - $12,08 \pm 0,93$ сек. ($11,99 \pm 0,83$ сек., $p > 0,05$)).

В предоперационном периоде уровень МНО у больных раком почки составлял $1,03 \pm 0,1$ у.е. (норма $0,98 \pm 0,08$ у.е.). В группе больных с МТ МНО составил: сразу после операции - $0,96 \pm 0,01$ у.е., первые сутки после операции - $0,95 \pm 0,07$ у.е., 10-е - $0,97 \pm 0,03$ у.е. У больных с НТ: $0,95 \pm 0,01$ у.е., $0,94 \pm 0,01$ у.е., $0,96 \pm 0,01$ у.е., соответственно ($p > 0,05$).

В ходе исследования обращено внимание, что у больных ПКР имеется исходно значительно выраженная фибриногенемия и значительное повышение уровня РФМК, что свидетельствует о существенной активации системы коагуляции (табл. 1).

Таблица 1

Показатели исходного уровня фибриногена и РФМК у больных ПКР, по сравнению с группой сравнения

Показатель	Больные ПКР (n=92)	Группа сравнения (n=28)
Фибриноген, г/л	5,2±0,2*)	2,8±0,4
РФМК, 10 ⁻² г/л	17,9±1,0**)	3,5±0,3

Примечание: различия достоверны между исходными показателями гемостаза «основной» и «контрольной» групп: *) - p<0,05; **) - p<0,01.

При исследовании уровня фибриногена и РФМК выявлено, что эти показатели в периперационном периоде подвержены значительным колебаниям. Основываясь на результатах, представленных в таблицах 2 и 3, наиболее специфичным маркером вероятности послеоперационных тромботических осложнений и эффективности проводимых превентивных мер является показатель уровня фибриногена, обладающий высокой чувствительностью по отношению к совокупности внутренних и внешних факторов, влияющих на состояние

плазменного гемостаза. Примечательно в этой связи, что наряду с относительным постоянством прочих показателей плазменного гемостаза, у пациентов с ПКР, получавших МП, на 10-е сутки послеоперационного периода показатель фибриногена не только приблизился к его условной норме (p<0,05) (табл. 2), но и стал достоверно ниже его исходного уровня (до операции) (p<0,05). Это говорит в пользу наибольшей эффективности проведения МП после оперативного лечения ПКР.

Таблица 2

Показатели фибриногена и РФМК в послеоперационном периоде у здоровых и больных ПКР с медикаментозной профилактикой тромбоэмболии (n=41)

Показатель	До операции	В день операции	1-е сутки	7-сутки	10-е сутки	Группа сравнения (n=28)
Фибриноген, г/л	5,2±0,3	5,8±0,4	5,9±0,4	4,9±0,3	3,9±0,3*)^)	2,8±0,4
РФМК, 10 ⁻² г/л	17,9±1,2	22,1±1,4*)	22,9±1,7*)	19,1±1,5	15,6±1,7	3,5±0,3

Примечание: Показатели фибриногена и РФМК группы больных с ПКР достоверно отличаются от таковых у группы сравнения (p<0,05 - 0,01), за исключением показателя, помеченного символом «^»;

«^») - различия показателя недостоверны, по сравнению с группой сравнения;

«*)» - различия достоверны между показателем до операции (p<0,05).

Таблица 3

Показатели фибриногена и РФМК в послеоперационном периоде у здоровых и больных ПКР с неспецифической тромбопрофилактикой (n=51)

Показатель	До операции	В день операции	1-е сутки	7-сутки	10-е сутки	Группа сравнения (n=28)
Фибриноген, г/л	5,2±0,3	5,7±0,9	5,7±0,5	5,2±0,8	4,9±0,3	2,8±0,4
РФМК, 10 ⁻² г/л	17,9±1,2	22,3±0,6*)	23,0±0,5*)	20,2±0,8*)	17,0±0,5	3,5±0,3

Примечание: все показатели фибриногена и РФМК группы больных с ПКР достоверно отличаются от таковых у группы сравнения (p<0,05 - 0,01);

«*)» - различия достоверны между показателем до операции (p<0,05).

В результате проведенного исследования в группе больных ПКР до начала хирургического лечения были выявлены изменения показателей состояния прокоагулянтных механизмов системы гемостаза, которые достоверно не изменялись на протяжении последующего десятидневного наблюдения независимо от метода

тромбопрофилактики, но статистически достоверно отличались от показателей гемостаза контрольной группы (p<0,05). Также обращает внимание значительное повышение концентрации фибриногена и растворимых фибрин – мономерных комплексов (РФМК).

Гиперкоагуляционные сдвиги вследствие дисциркуляторных и метаболических нарушений функционального аппарата единственной почки после нефрэктомии сопровождаются формированием фиброза почечной ткани и могут привести к смерти от интеркуррентной причины.

Результаты исследования доказывают наличие основного осложнения опухолевого процесса – склонность к тромбообразованию. Повреждение сосудистой стенки, гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками и замедление скорости кровотока могут реализовываться тромботическим событием.

Необходимо отметить, что показатель концентрации фибриногена, как биомаркер возможного тромбообразования, рассматривался нами только в совокупности с другими показателями, свидетельствующими о возможной гиперкоагуляции.

Заключение

Согласно мозаичной теории артериальной гипертензии, повышение АД есть компенсация сниженной перфузии тканей вследствие влияния нервного и гуморального факторов, объема сердечного выброса, эластичности диаметра и просвета сосудов, а также вязкости крови.

В онкоурологической практике хирургические вмешательства при раке почки у коморбидных пациентов пожилого возраста сопровождаются высоким риском послеоперационных тромбозов. Вместе с тем, онкопатология и без того существенно увеличивает прокоагулянтную активность крови. Основной предпосылкой для этого, по мнению ряда авторов, является возрастание прокоагулянтной активности моноцитов и тканевых макрофагов [8,9]. В этой связи, актуальным представляется не только решение вопросов профилактики тромботических осложнений в результате оперативного лечения ПКР, но и поиск эффективных способов контроля системы гемостаза.

Результаты настоящего исследования показали, что достаточно специфичным и доступным способом скринингового контроля системы гемостаза (по сути, его маркером) у больных ПКР в послеоперационный период является определение концентрации фибриногена крови. Нами было отмечено, что наибольшей эффективностью при проведении тромбопрофилактики в периоперационном периоде обладает медикаментозный способ с использованием общепризнанных подходов [13,14].

Скрининговое исследование системы гемостаза в сочетании с техническими возможностями интенсивно развивающегося в настоящее время перспективного направления - видеондоскопической техники, позволит в будущем принципиально изменить взгляд на ведение

онкоурологических пациентов, улучшить результаты лечения (в том числе, уменьшить количество тромботических послеоперационных осложнений), снизить травматичность операций, сократить сроки пребывания больного в стационаре.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Евсюкова О.И., Матвеев В.Б. Рак почки: что нового в 2019 году. Онкоурология. 2019; 15(4): 120–5.
2. Братславский Г., Борис Р. Новые возможности органосохраняющего лечения локализованного почечно-клеточного рака и его рецидивы. Злокачественные опухоли. 2011; 1: 11–20.
3. Иванов П.М. Хирургическое лечение рака почки. Международный научно-исследовательский журнал. 2013; 1: 81–2.
4. Petralia G.A., Lemoine N.R., Kakkar A.K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients. Nat. Clin.Pract.Oncol. 2005; 2: 356–63.
5. Huber O, Bounameux H, Borst F. et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. Arch Surg. 1992; 127: 310-313.
6. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. Pathophysiology. Haemost. Thromb. 2007; 36: 122-130.
7. Debergh I, van Damme N., Pattyn P. et al. The low-molecular-weight heparin, nadroparin, inhibits tumour angiogenesis in a rodent dorsal skinfold chamber model. British J Cancer. 2010; 102: 837-843.
8. Shlipak M.G., Fried L.F., Crump C. et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. Circulation. 2003; 107: 87 – 92
9. Pawlak K., Tankiewicz J., Mysliwiec M. et al. Tissue factor/ its pathway inhibitor system and kynurenines in chronic kidney disease patients on conservative treatment. Blood Coagul. Fibrinolysis. 2009; 20: 590 - 594.
10. Cetin O., Bekpinar S., Unlucerci Y. et al. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to tissue factor and platelet aggregation. Clin. Nephrol. 2006; 65: 97 - 102.
11. Magnus N., D'Asti E., Meechan B. et al. Oncogenes and the coagulation system-forsers that modulate dormant and aggressive states in cancer. Trombosis Research. 2014; 133 (Suppl.2): 51-59.
12. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина. 1988; 525 с.
13. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемо-

стаза. Издание 3-е. М.: Изд-во «Ньюдиамед». 2008; 292 с.

14. Баркаган З.С., Момот А.П., Тараненко И.А., Шойхет Я.Н. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбоемболий антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг). Методические указания. М.: Изд-во «SOVERO press». 2004; 47с.

References

1. Evsukova O.I., Matveev V.B. Kidney cancer: what's new in 2019. *Oncourology*. 2019; 15(4): 120-5. (In Russ.)

2. Bratslavsky G, Boris R. New options for organ-preserving treatment of localized renal cell cancer and its recurrence. *Malignant Tumors*. 2011; 1: 11-20. (In Russ.)

3. Ivanov P.M. Surgical treatment of renal cancer. *International research journal*. 2013; 1: 81-2. (In Russ.)

4. Petralia G.A., Lemoine N.R., Kakkar A.K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients. *Nat. Clin.Pract.Oncol*. 2005; 2: 356-63.

5. Huber O, Bounameux H, Borst F. et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. *Arch Surg*. 1992; 127: 310-313.

6. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiology. Haemost. Thromb*. 2007; 36: 122-130.

7. Debergh I, van Damme N, Pattyn P. et al. The low-molecular-weight heparin, nadroparin, inhibits tumour angiogenesis in a rodent dorsal skinfold chamber model. *British J Cancer*. 2010; 102: 837-843.

8. Shlipak M.G., Fried L.F., Crump C. et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation*. 2003; 107: 87 - 92

9. Pawlak K., Tankiewicz J., Mysliwiec M. et al. Tissue factor/ its pathway inhibitor system and kynurenines in chronic kidney disease patients on conservative treatment. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2009; 20: 590 - 594.

10. Cetin O., Bekpınar S., Unlucerci Y. et al. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to tissue factor and platelet aggregation. *Clin. Nephrol*. 2006; 65: 97 - 102.

11. Magnus N., D`Asti E., Meechan B. et al. Oncogenes and the coagulation system-forges that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Trombosis Research*. 2014; 133 (Suppl.2): 51-59.

12. Barkagan Z.S. Hemorrhagic diseases and syndromes. 2nd ed. revised and supplemented. М.: Medicine. 1988; 525 p. (In Russ.)

13. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostics and controlled therapy of haemostasis disorders.

Edition 3-th. Moscow: Izd vo «Newdiamed». 2008; 292 p. (In Russ.)

14. Barkagan Z.S., Momot A.P., Taranenko I.A., Shoikhet Y.N. Bases of prolonged prophylaxis and therapy of thromboembolism by anticoagulants of indirect action (indications, selection of doses, laboratory monitoring). *Methodical guidelines*. Moscow: SOVERO Press. 2004; 47p. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Андреев Сергей Сергеевич, заведующий урологическим отделением ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1», врач-уролог высшей квалификационной категории, г. Новосибирск.

E-mail: andreev723@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4244-6807>

Информация об авторах

Титяев Игорь Иванович, д.м.н., профессор, врач-уролог высшей квалификационной категории отделения урологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1», г. Новосибирск.

E-mail: titayev.pro@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3384-7147>

Тихонов Игорь Викторович, д.м.н., врач уролог-андролог высшей категории, ООО «Хеликс Алтай», г. Барнаул.

E-mail: urologagmu@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9159-1007>

Неймарк Александр Израилевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.

E-mail: urologagmu@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5741-6408>

Удалов Константин Викторович, заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1», врач-уролог высшей квалификационной категории, г. Новосибирск.

E-mail: k.udalov@mail.ru

Касьянов Денис Сергеевич, врач-уролог, врач-онколог ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1», г. Новосибирск.

Email: kasyanovds@mail.ru

Форофонтובה Екатерина Борисовна, клинический ординатор отделения урологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1», г. Новосибирск.

E-mail: ms.forofontova@mail.ru

Contact information

Corresponding author: Andreev Sergey Sergeevich, Head of urological department of City Clinical Hospital №1, Urologist of the highest qualification category, Novosibirsk.

E-mail: andreev723@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4244-6807>

Author information

Tityaev Igor Ivanovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Urologist of the highest qualification category of the Department of Urology, City Clinical Hospital No.1, Novosibirsk.

E-mail: titayev.pro@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3384-7147>

Tikhonov Igor Viktorovich, Dr. Sci. (Med.), Urologist-Andrologist of the highest category, Helix Altai LLC, Barnaul.

E-mail: urologagmu@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9159-1007>

Neimark Alexander Izrailevich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology and Andrology with a Course of Advanced Training, ASMU of the Ministry of Health of Russia, Barnaul.

E-mail: urologagmu@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5741-6408>

Udalov Konstantin Viktorovich, Head of Oncourology Department, City Clinical Hospital №1, Urologist of the highest qualification category, Novosibirsk.

E-mail: k.udalov@mail.ru

Kasyanov Denis Sergeevich, Urologist, Oncologist, City Clinical Hospital №1, Novosibirsk.

Email: kasyanovds@mail.ru

Forofontova Ekaterina Borisovna, Clinical Resident of the Department of Urology, City Clinical Hospital №1, Novosibirsk.

E-mail: ms.forofontova@mail.ru

Поступила в редакцию 04.10.2022

Принята к публикации 17.11.2022

Для цитирования: Титяев И.И., Тихонов И.В., Неймарк А.И., Андреев С.С., Удалов К.В., Касьянов Д.С., Форофонтובה Е.Б. Предрасположенность к венозным тромбозам эмболическим осложнениям при раке почки. *Бюллетень медицинской науки*. 2022; 4(28): 13-19.

Citation: Tityaev I.I., Tikhonov I.V., Neimark A.I., Andreev S.S., Udalov K.V., Kasyanov D.S., Forofontova E.B. Predisposition to venous thromboembolic complications in renal cancer. *Bulletin of Medical Science*. 2022; 4(28): 13-19. (In Russ.)