

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-2-165-170>



Методы экстракорпоральной детоксикации и система гемостаза пациентов с раком яичников. Клинический случай

А.С. Сафонов^{1*}, М.В. Забелин¹, А.А. Измайлов¹, З.А. Валиуллина¹, А.Р. Мухаметкулова¹, А.В. Васильченко², К.Н. Золотухин¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

²Уфимский юридический институт МВД России, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Сафонов Антон Сергеевич, e-mail: antoniosaf-88@mail.ru

Аннотация

Введение. Злокачественные новообразования занимают лидирующую позицию в общей структуре инвалидности и смертности во всем мире. Одним из наиболее частых и грозных сопутствующих состояний является повреждение почек. При этом наиболее неблагоприятная частота развития острого повреждения почек регистрируется при множественной миеломе, лейкемии, лимфоме и раке почки и/или печени и злокачественных новообразованиях яичников. В связи с этим жизненно важным становится выбор тактики при профилактике тромбозов и тромбоемболических осложнений, а также обеспечение индивидуального подбора режима антикоагулянтной терапии при сеансах почечно-заместительной терапии в зависимости от основного заболевания и состояния системы гемостаза. **Целью** демонстрации данного клинического случая является оценка влияния сеансов кальций-цитратной вено-венозной гемодиализации на показатели системы гемостаза пациентки с прогрессирующим органическим дисфункцией, развившихся на фоне злокачественного новообразования яичников. **Материалы и методы.** Анализ доступной литературы и представленного клинического случая для оценки влияния вено-венозной гемодиализации на показатели системы гемостаза. **Результаты и обсуждение.** В приведенном клиническом случае мы оценили экспрессию Р-селектина (CD62), который характеризует процессы активации тромбоцитов. Следует отметить, что у данной пациентки с каждым сеансом заместительной почечной терапии возрастала экспрессия Р-селектина, при этом значения агрегации тромбоцитов оставались на уровне нижних пороговых показателей, что свидетельствует о низкой вероятности инициации свертывания крови. Однако, принимая во внимание факт агрессивного регулирования рака яичника системой гемостаза в виде продукции медиаторов воспаления, микровезикул, экспрессии тканевого фактора и активации эндотелия, следует обратить внимание на молекулярные аспекты активации тромбоцитов при почечно-заместительной терапии с регионарной цитратной коагуляцией. **Выводы.** Таким образом, широкое распространение методов экстракорпоральной детоксикации является самостоятельным фактором риска не только развития кровотечений, но может и потенциально способствовать развитию тромбозов и тромбоемболических осложнений, что требует детального дальнейшего изучения молекулярных механизмов регулирования системы гемостаза опухолью и клинической оценкой различных методов антикоагуляции.

Ключевые слова: злокачественные новообразования яичников, система гемостаза, экспрессия Р-селектина, почечно-заместительная терапия, гемодиализ, почечная недостаточность, факторы риска

Для цитирования: Сафонов А.С., Забелин М.В., Измайлов А.А., Валиуллина З.А., Мухаметкулова А.Р., Васильченко А.В., Золотухин К.Н. Методы экстракорпоральной детоксикации и система гемостаза пациентов с раком яичников. Клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(2):165–170. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-165-170>

Сафонов Антон Сергеевич — к.м.н., кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, orcid.org/0000-0001-5398-5585

Забелин Максим Васильевич — д.м.н., профессор, кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, orcid.org/0000-0001-9816-3614

Измайлов Адель Альбертович — д.м.н., доцент, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-8461-9243

Валиуллина Зульфия Альбертовна — кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, orcid.org/0009-0006-9107-0435

Мухаметкулова Альбина Рифовна — кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии

Васильченко Андрей Владимирович — к.м.н., кафедра криминалистики

Золотухин Константин Николаевич — к.м.н., кафедра анестезиологии и реаниматологии

Extracorporeal Detoxification Methods and Hemostasis System for Ovarian Cancer Patients. Clinical Case

Anton S. Safonov — *Cand. Sci. (Med.), Department of Surgery with a Course of Endoscopy for Advanced Professional Education, <https://orcid.org/0000-0001-5398-5585>*

Maksim V. Zabelin — *Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery with a Course of Endoscopy for Advanced Professional Education, <https://orcid.org/0000-0001-9816-3614>*

Adel A. Izmailov — *Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Urology with a Course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-8461-9243*

Zulfiya A. Valiullina — *Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology, <https://orcid.org/0009-0006-9107-0435>*

Albina R. Mukhametkulova — *Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology*

Andrey V. Vasilchenko — *Cand. Sci. (Med.), Department of Forensics*

Konstantin N. Zolotukhin — *Cand. Sci. (Med.), Department of Anesthesiology and Resuscitation*

Anton S. Safonov¹, Maksim V. Zabelin¹, Adel A. Izmailov¹, Zulfiya A. Valiullina¹, Albina R. Mukhametkulova¹, Andrey V. Vasilchenko², Konstantin N. Zolotukhin¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Ufa Law Institute of the Ministry of Internal Affairs of Russia, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Anton S. Safonov, e-mail: antoniosaf-88@mail.ru

Abstract

Introduction. Malignant tumors dominate in the picture of disability and mortality worldwide. One of the most frequent and dangerous comorbid conditions is kidney injury. At the same time, the most unfavorable incidence of acute kidney injury is recorded in multiple myeloma, leukemia, lymphoma and kidney and/or liver cancer and malignant ovarian neoplasms. In this regard, of vital importance is the choice of tactics in the prevention of thrombosis and thromboembolic complications, as well as the individual approach to of the anticoagulant therapy regimen during renal replacement therapy sessions, depending on the underlying disease and the state of the hemostatic system. **Aim.** To evaluate the effect of calcium citrate veno-venous hemodiafiltration sessions on the hemostatic system of a patient with progressive organ dysfunctions associated with malignant ovarian neoplasm. **Materials and methods.** The methodology involved literature review and a case study to assess the effect of veno-venous hemodiafiltration on hemostasis. **Results and discussion.** The clinical case was assessed in terms of P-selectin (CD62), which characterizes platelet activation processes. It should be noted that in this patient, the expression of P-selectin increased with each session of renal replacement therapy, while the platelet aggregation values remained at the level of the lower thresholds, which indicates a low probability of coagulation initiation. However, due to aggressive regulation of ovarian cancer by the hemostatic system in the form of production of inflammatory mediators, microvesicles, tissue factor expression and endothelial activation, attention should be paid to the molecular aspects of platelet activation in renal replacement therapy with regional citrate coagulation. **Conclusion.** The widespread use of extracorporeal detoxification methods is an independent risk factor not only for bleeding events, but may potentially contribute to thrombosis and thromboembolic complications, which requires a further detailed study of molecular mechanisms of hemostasis regulation by tumor and clinical evaluation of various anticoagulation methods.

Keywords: ovarian malignancies, hemostatic system, P-selectin expression, renal replacement therapy, hemodialysis, renal failure, risk factors

For citation: Safonov A.S., Zabelin M.V., Izmailov A.A., Valiullina Z.A., Mukhametkulova A.R., Vasilchenko A.V., Zolotukhin K.N. Extracorporeal detoxification methods and hemostasis system for ovarian cancer patients. Clinical case. *Creative surgery and oncology.* 2023;13(2):165–170. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-165-170>

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования являются одной из лидирующих причин инвалидности и смертности во всем мире [1, 2]. Согласно отчету GLOBOCAN, в 2021 году общее количество пациентов с онкологией достигло 20 миллионов новых случаев, при этом общие потери составили 10 миллионов человек. Однако следует отметить, что уровень смертности, связанный с наиболее распространенными видами рака, снижается в развитых странах в результате коррекции установленных факторов риска, скрининга, раннего выявления заболевания, а также улучшения лечения [3], что означает необходимость комплексного лечения осложнений, связанных с онкологическим процессом и терапией. Одним из наиболее частых и грозных сопутствующих состояний является повреждение почек. Следует отметить, что в нескольких исследованиях сообщалось о повышенном риске развития онкологического процесса у пациентов, находящихся на диализе и трансплантированных почках, по сравнению с общей популяцией [4–6], что, вероятней всего, связано с пролиферацией клеток на этапе регенерации, что успешно применяется в стоматологической практике (патент на изобретение № 2785009, патент на изобретение № 2785008, патент на изобретение № 2785189, патент на изобретение № 2787679, патент на изобретение № 2791563) [7–11]. Более того, альбуминурия или умеренно сниженная скорость клубочковой фильтрации могут быть связаны с более высоким риском развития рака; однако эта взаимосвязь различается для разных типов рака [12–14]. Связь между раком и риском развития почечной недостаточности при заместительной терапии (ЗКЗТ) четко не определена. Предыдущее исследование показало, что онкологический процесс не увеличивает скорость прогрессирования заболевания почек; однако это исследование проводилось на относительно небольшой группе пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [15]. Анализ крупной базы пациентов Национальной службы медицинского страхования Кореи (более 2 400 000 пациентов) продемонстрировал корреляционную связь между онкологией и риском развития почечного повреждения. Согласно проведенному исследованию, все подгруппы больных раком (в зависимости от возраста, пола, курения, употребления алкоголя, физических упражнений, ожирения и сопутствующих заболеваний) продемонстрировали более высокий риск повреждения почек по сравнению с аналогичной группой пациентов без онкологии. При этом наиболее неблагоприятная частота развития острого повреждения почек регистрировалась при множественной миеломе, лейкомии, лимфоме и раке почки и/или печени и злокачественных новообразованиях яичников. Следует отметить особую роль системы свертывания крови в прогрессировании ЗНЯ, поскольку она играет несколько ролей в росте опухоли, ангиогенезе, инвазии и метастазировании. Как правило, участники системы гемостаза вносят свой вклад в данные процессы либо включая образование фибринового сгустка, рекрутирование тромбоцитов, регуляцию иммунного ответа и экскрецию

тканевого фактора, либо непосредственно посредством cell–cell interaction (внутриклеточная передача сигналов) [16]. В связи с этим жизненно важным становится выбор тактики при профилактике тромбозов и тромбоэмболических осложнений, а также обеспечение индивидуального подбора режима антикоагулянтной терапии при сеансах почечно-заместительной терапии в зависимости от основного заболевания и состояния системы гемостаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводим клинический пример влияния кальций-цитратной непрерывной вено-венозной гемодиализации на показатели системы гемостаза пациентки с прогрессированием органных дисфункций, развившихся на фоне злокачественного новообразования яичников. Пациентка Д., 72 года, поступила в экстренном порядке в ГБУЗ РКБ им Г.Г. Куватова с жалобами на боли в животе, слабость, тошноту, рвоту, потерю аппетита, снижение массы тела. После проведенного обследования согласно стандарту медицинской помощи взрослым при раке яичников, раке маточной трубы и первичном раке брюшины (приказ МЗ РФ № 336н от 13.04.2021 г.) выставлен диагноз основной: Рак левого яичника рТ3N1M0, G1.

Осложнение: Асцит. Канцероматоз. Уретерогидронефроз правой почки. Субкомпенсированная кишечная непроходимость.

Сопутствующий: Хронический пиелонефрит с исходом в нефросклероз. ХБП с5 А4. Кисты печени. ЖКБ. Гипертоническая болезнь 2-я стадия, степень 2, риск 4. Выполнено хирургическое лечение:

09.08.2022 г. — Оптимальная циторедукция. Тубовариоэктомия справа, резекция участка тощей кишки с формированием еюно-еюноанастомоза по типу «конец в конец», тазовая перитонэктомия, тотальная оментэктомия, спленэктомия, дренирование брюшной полости и малого таза.

Гистологическое заключение: Серозная цистаденокарцинома яичника рТ3NxM1G1, метастазы (серозной аденокарциномы) в брыжейку тонкой кишки, в ворота селезенки, сальник и диафрагму.

После оперативного вмешательства пациентка переведена в отделение анестезиологии и реанимации для дальнейшего лечения и наблюдения. По данным **УЗИ**: в брюшной полости, в малом тазу и межпелельно определяется свободная жидкость не менее 500 мл.

Анализ крови до начала CVVHD:

ОАК: лейкоциты $5,9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $5,28 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 119 г/л, тромбоциты $406 \times 10^9/\text{л}$.

Биохимический анализ крови: общий белок 48 г/л, общий билирубин 82,42 мкмоль/л, связанный билирубин 51,56 мкмоль/л, АЛТ 43,3 Ед/л, АСТ 15,8 Ед/л, щелочная фосфатаза 66 Ед/л, ГГТ 107 Ед/л, креатинин 198,9 мкмоль/л, мочевины 17,95 ммоль/л, калий 4,08 ммоль/л, натрий 137 ммоль/л, глюкоза крови 6,46 ммоль/л.

Коагулограмма: АЧТВ 30 сек, МНО 1,42, ПТИ 71 %.

Показатели активации и агрегации тромбоцитов: $MA_{\text{АдФ}} = 50,7 \text{ мм}$, $V_{\text{агр}} = 38,4 \text{ мм/с}$, $CD62 = 1,3 \%$.

В связи с нарастанием азотистых шлаков в крови и отсутствием диуреза проведен непрерывный вено-венозный гемодиализ (CVVHD) с цитратной антикоагуляцией в течение 8 часов с параметрами:

Скорость диализирующего раствора: 2000 мл/час,

Поток крови: 200 мл/час,

Ультрафильтрация: 200 мл/час,

Скорость кальция: 1,7 ммоль/л — 46 мл/час,

Скорость цитрата: 4,0 ммоль/л — 353 мл/час.

Анализ крови после CVVHD:

ОАК: лейкоциты $7 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,85 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 86 г/л, тромбоциты $268 \times 10^9/\text{л}$.

Биохимический анализ крови: общий белок 33,4 г/л, альбумин 17,9 г/л, общий билирубин 56,18 мкмоль/л, связанный билирубин 36,2 мкмоль/л, АЛТ 32,4 Ед/л, АСТ 37,6 Ед/л, ЛДГ 155 Ед/л, щелочная фосфатаза 174 Ед/л, ГГТ 54 Ед/л, креатинин 216,7 мкмоль/л, мочевины 16,96 ммоль/л, калий 4,5 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, глюкоза крови 3,83 ммоль/л, СРБ 384,7 мг/л

Коагулограмма: АЧТВ 26 сек, МНО 1,25, ПТИ 80 %.

Показатели активации и агрегации тромбоцитов:

$MA_{\text{АдФ}} = 24,5 \text{ мм}$, $V_{\text{агр}} = 21,7 \text{ мм/с}$, $CD62 = 19,8 \%$.

Диурез: 150 мл.

Анализ крови 2-е сутки после CVVHD:

ОАК: лейкоциты $9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,53 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 79 г/л, тромбоциты $221 \times 10^9/\text{л}$.

Биохимический анализ крови: общий белок 41,8 г/л, альбумин 24,4 г/л, общий билирубин 60,65 мкмоль/л, связанный билирубин 38,48 мкмоль/л, АЛТ 30 Ед/л, АСТ 35,6 Ед/л, креатинин 257,4 мкмоль/л, мочевины 20,99 ммоль/л, калий 3,9 ммоль/л, натрий 141 ммоль/л, альфа-амилаза 9 ЕД/л, глюкоза крови 7,22 ммоль/л, СРБ 464,5 мг/л.

Коагулограмма: АЧТВ 25,7 сек, МНО 0,88, ПТИ 114 %.

Показатели активации и агрегации тромбоцитов:

$MA_{\text{АдФ}} = 17,3 \text{ мм}$, $V_{\text{агр}} = 20,1 \text{ мм/с}$, $CD62 = 27,5 \%$.

КЩС: рН 7,42, кальций 0,978 ммоль/л.

Диурез: 3200 мл.

УЗИ: в нижних этажах брюшной полости и в малом тазу определяется небольшое скопление свободной жидкости, не более 50 мл. В левой подвздошной области скопление жидкости около 30 мл.

На 3-и сутки после оперативного вмешательства пациентка переведена в онкологическое отделение для дальнейшего лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа клинического случая проведен обзор источников литературы из международных баз знаний PUBMED и Scopus по ключевым словам «почечная заместительная терапия», «цитратная антикоагуляция и гемостаз», «гепариновая и цитратная антикоагуляция». Обзор включил в себя исследования зарубежных и отечественных авторов за последние 5 лет, посвященные применению режимов антикоагулянтной терапии при проведении заместительной терапии.

T. Brandenburger и соавторы в исследовании установили, что наиболее грозными являются геморрагические осложнения и гепарин-индуцированная

тромбоцитопения при применении гепариновой антикоагулянтной терапии. Регионарная цитратная антикоагулянтная терапия является безопасным и эффективным методом. По сравнению с системной антикоагулянтной терапией регионарная цитратная антикоагулянтная терапия снижает вероятность кровотечения, позволяет эффективно контролировать кислотно-щелочное состояние и препятствует развитию гепарин-индуцированной тромбоцитопении [17].

R. Fisher и соавторы в своем исследовании отметили, что во время почечной заместительной терапии не было выявлено существенных изменений в генерации тромбина, содержании фибриногена, D-димеров и функциональной активности тромбоцитов [18].

Z.Y. Wang и соавторы провели наблюдения у двух групп пациентов ОРИТ и выявили, что статистически значимых различий в содержании тромбоцитов, ПВ и АПТВ исходно не регистрировалось. Через 48 и 96 часов наблюдений количество тромбоцитов у пациентов в группе цитратной коагуляции было достоверно выше, чем в группе гепариновой коагуляции, а значение ПВ и АПТВ у пациентов в группе цитрата было значительно короче, чем в группе гепарина. По истечении 96 часов наблюдения в группе цитрата зарегистрированы по одному случаю гипокальциемии и кровотечения из операционного доступа, но кровотечений за пределами операционной раны не регистрировалось. При этом в группе гепарина гипокальциемии не было, но было 7 случаев кровотечений из операционного доступа и 2 случая кровотечений из новых источников (оба в месте трахеотомии), что привело к немедленному прекращению гемофильтрации [19].

C. Zhang и соавторы в соответствии с применяемыми антикоагулянтами для заместительной почечной терапии пациентов разделили на группу без антикоагулянтов, группу низкомолекулярного гепарина и группу цитратной антикоагуляции. По результатам проведенного исследования установлено, что в группе низкомолекулярного гепарина и группе без коагуляции значительно изменялись показатели гемоглобина, количество тромбоцитов, значение АПТВ, а также продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии по сравнению с группой с цитратной коагуляцией. При этом частота кровотечений в группе цитрата была значительно ниже, чем в группе гепарина и группе без коагуляции. В данном исследовании принципиальным является показатель «выживаемости» фильтра мультифильтрата, который в группе цитрата в несколько раз превышал значения обеих групп [20].

Анализ доступной литературы и представленный клинический случай, дополняя друг друга, демонстрируют, что применение цитратной антикоагуляции, по сравнению с гепариновой антикоагулянтной терапией, является более безопасным, потому что снижается частота кровотечений. Однако в приведенном клиническом случае мы оценивали дополнительный гемостазиологический параметр — экспрессию P-селектина (CD62), который свидетельствует об активации тромбоцитов. Следует отметить, что у данной пациентки с каждым

сеансом заместительной почечной терапии возрастала экспрессия Р-селектина, при этом значения агрегации тромбоцитов оставались на уровне нижних пороговых показателей, что свидетельствует о низкой вероятности инициации свертывания крови. Однако, принимая во внимание факт воздействия рака яичника на систему гемостаза в виде продукции медиаторов воспаления, микровезикул, экспрессии тканевого фактора и активации эндотелия [16], следует обратить внимание на молекулярные аспекты активации тромбоцитов при почечно-заместительной терапии с регионарной цитратной коагуляцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое распространение методов экстракорпоральной детоксикации является самостоятельным фактором риска не только развития кровотечений, но может и потенциально способствовать развитию тромбозов и тромбоэмболических осложнений, что требует детального дальнейшего изучения молекулярных механизмов регулирования системы гемостаза опухолью и клинической оценкой различных методов антикоагуляции.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

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

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Funding. This work is not funded.

Информированное согласие. Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Statement of informed consent. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying materials.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
- Santucci C., Carioli G., Bertuccio P., Malvezzi M., Pastorino U., Boffetta P., et al. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. *Eur J Cancer Prev*. 2020;29(5):367–81. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000594
- Xie X., Li F., Xie L., Yu Y., Ou S., He R. Meta-analysis of cancer risk among end stage renal disease undergoing maintenance dialysis. *Open Life Sci*. 2023;18(1):20220553. DOI: 10.1515/biol-2022-0553
- Miyamoto Y., Iwagami M., Aso S., Uda K., Fushimi K., Hamasaki Y., et al. Postoperative outcomes of cancer surgery in patients with and without kidney failure with dialysis therapy: a matched-pair cohort study. *Clin Kidney J*. 2022;15(6):1137–43. DOI: 10.1093/ckj/sfac005
- Wong G., Staplin N., Emberson J., Baigent C., Turner R., Chalmers J., et al. Chronic kidney disease and the risk of cancer: an individual patient data meta-analysis of 32,057 participants from six prospective studies. *BMC Cancer*. 2016;16:488. DOI: 10.1186/s12885-016-2532-6
- Хайбулина Р.Р., Данилко К.В., Шангина О.Р., Валеева Г.А., Лопатина Н.В., Герасимова Л.П. Способ лечения пародонтита с помощью мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток пульпы зуба человека и препарата стимулятора остеогенеза: патент Российской Федерации № 2785009 от 01.12.2022.
- Хайбулина Р.Р., Данилко К.В., Шангина О.Р., Валеева Г.А., Лопатина Н.В., Галияхметова И.А., Герасимова Л.П., Кабирова М.Ф. Способ лечения пародонтита с использованием смеси мягких и твердых частиц элитных семян крамбе сорта санмо и фитоконцентрата санмо: патент Российской Федерации № 2785008 от 01.12.2022.
- Хайбулина Р.Р., Данилко К.В., Шангина О.Р., Лопатина Н.В., Валеева Г.А., Галияхметова И.А., Герасимова Л.П., Кабирова М.Ф. Способ лечения рецессии десны с использованием мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток: патент Российской Федерации № 2785189 от 05.12.2022.
- Хайбулина Р.Р., Данилко К.В., Лопатина Н.В., Галияхметова И.А., Герасимова Л.П., Кабирова М.Ф. Способ лечения рецессии десны с использованием масла SANS MOTS: патент Российской Федерации № 2787679 от 11.01.2023.
- Хайбулина Р.Р., Данилко К.В., Лопатина Н.В., Герасимова Л.П. Способ моделирования рецессии десны: патент Российской Федерации № 2791563 от 10.03.2023.
- Jorgensen L., Heuch I., Jenssen T., Jacobsen B.K. Association of albuminuria and cancer incidence. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):992–8. DOI: 10.1681/ASN.2007060712
- Habas E., Akbar R., Farfar K., Arrayas N., Habas A., Rayani A., et al. Malignancy diseases and kidneys: A nephrologist prospect and updated review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(15):e33505. DOI: 10.1097/MD.00000000000033505
- Lowrance W.T., Ordonez J., Udaltsova N., Russo P., Go A.S. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(10):2327–34. DOI: 10.1681/ASN.2013060604
- Chinnadurai R., Flanagan E., Jayson G.C., Kalra P.A. Cancer patterns and association with mortality and renal outcomes in non-dialysis dependent chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):380. DOI: 10.1186/s12882-019-1578-5
- Swier N., Versteeg H.H. Reciprocal links between venous thromboembolism, coagulation factors and ovarian cancer progression. *Thrombosis Research*. 2017;150:8–18. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.12.002
- Brandenburger T., Dimski T., Slowinski T., Kindgen-Milles D. Renal replacement therapy and anticoagulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(3):387–401. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.08.005
- Fisher R., Moore G.W., Mitchell M.J., Dai L., Crichton S., Lumlertgul N., et al. Effects of regional citrate anticoagulation on thrombin generation, fibrinolysis and platelet function in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy for acute kidney injury: a prospective study. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):29. DOI: 10.1186/s13613-022-01004-w
- Wang Z.Y., Feng S.H., Fan B.L., Ma W., Jia X.C., Geng H. Effects of regional citrate anticoagulation in continuous veno-venous hemofiltration of severe burn patients. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2021;37(12):1137–42. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200816-00381
- Zhang C., Lin T., Zhang J., Liang H., Di Y., Li N., et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy in the presence of acute kidney injury after hepatectomy. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2018;30(8):777–82. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.013

REFERENCES

- Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
- Santucci C., Carioli G., Bertuccio P., Malvezzi M., Pastorino U., Boffetta P., et al. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. *Eur J Cancer Prev*. 2020;29(5):367–81. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000594
- Xie X., Li F., Xie L., Yu Y., Ou S., He R. Meta-analysis of cancer risk among end stage renal disease undergoing maintenance dialysis. *Open Life Sci*. 2023;18(1):20220553. DOI: 10.1515/biol-2022-0553
- Miyamoto Y., Iwagami M., Aso S., Uda K., Fushimi K., Hamasaki Y., et al. Postoperative outcomes of cancer surgery in patients with and without

- out kidney failure with dialysis therapy: a matched-pair cohort study. *Clin Kidney J.* 2022;15(6):1137–43. DOI: 10.1093/ckj/sfac005
- 6 Wong G., Staplin N., Emberson J., Baigent C., Turner R., Chalmers J., et al. Chronic kidney disease and the risk of cancer: an individual patient data meta-analysis of 32,057 participants from six prospective studies. *BMC Cancer.* 2016;16:488. DOI: 10.1186/s12885-016-2532-6
 - 7 Khajbullina R.R., Danilko K.V., Shangina O.R., Valeeva G.A., Lopatina N.V., Gerasimova L.P. Method for treating periodontitis using multipotent mesenchymal stem cells of human tooth pulp and an osteogenesis stimulator agent: Russian Federation patent 2785009 2022 December 01. (In Russ.).
 - 8 Khajbullina R.R., Danilko K.V., Shangina O.R., Valeeva G.A., Lopatina N.V., Galiakhmetova I.A., Gerasimova L.P., Kabirova M.F. Method for treating periodontitis using a mix of soft and hard particles of elite seeds of crambe of sanmo variety and sanmo phytoconcentrate: Russian Federation patent 2785008 2022 December 01. (In Russ.).
 - 9 Khajbullina R.R., Danilko K.V., Shangina O.R., Lopatina N.V., Valeeva G.A., Galiakhmetova I.A., Gerasimova L.P., Kabirova M.F. Method for treating gum recession using multipotent mesenchymal stem cells: Russian Federation patent 2785189 2022 December 05. (In Russ.).
 - 10 Khajbullina R.R., Danilko K.V., Lopatina N.V., Galiakhmetova I.A., Gerasimova L.P., Kabirova M.F. Method for treatment of gingi recession using SANS MOTS oil: Russian Federation patent 2787679 2023 January 11. (In Russ.).
 - 11 Khajbullina R.R., Danilko K.V., Lopatina N.V., Gerasimova L.P. Method for modeling gum recession: Russian Federation patent 2791563 2023 Marth. (In Russ.).
 - 12 Jorgensen L., Heuch J., Jenssen T., Jacobsen B.K. Association of albuminuria and cancer incidence. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):992–8. DOI: 10.1681/ASN.2007060712
 - 13 Habas E., Akbar R., Farfar K., Arrayes N., Habas A., Rayani A., et al. Malignancy diseases and kidneys: A nephrologist prospect and updated review. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(15):e33505. DOI: 10.1097/MD.00000000000033505
 - 14 Lowrance W.T., Ordonez J., Udaltsova N., Russo P., Go A.S. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(10):2327–34. DOI: 10.1681/ASN.2013060604
 - 15 Chinnadurai R., Flanagan E., Jayson G.C., Kalra P.A. Cancer patterns and association with mortality and renal outcomes in non-dialysis dependent chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):380. DOI: 10.1186/s12882-019-1578-5
 - 16 Swier N., Versteeg H.H. Reciprocal links between venous thromboembolism, coagulation factors and ovarian cancer progression. *Thrombosis Research.* 2017;150:8–18. DOI:10.1016/j.throm-res.2016.12.002
 - 17 Brandenburger T., Dimski T., Slowinski T., Kindgen-Milles D. Renal replacement therapy and anticoagulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(3):387–401. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.08.005
 - 18 Fisher R., Moore G.W., Mitchell M.J., Dai L., Crichton S., Lumlertgul N., et al. Effects of regional citrate anticoagulation on thrombin generation, fibrinolysis and platelet function in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy for acute kidney injury: a prospective study. *Ann Intensive Care.* 2022;12(1):29. DOI: 10.1186/s13613-022-01004-w
 - 19 Wang Z.Y., Feng S.H., Fan B.L., Ma W., Jia X.C., Geng H. Effects of regional citrate anticoagulation in continuous veno-venous hemofiltration of severe burn patients. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2021;37(12):1137–42. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200816-00381
 - 20 Zhang C., Lin T., Zhang J., Liang H., Di Y., Li N., et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy in the presence of acute kidney injury after hepatectomy. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2018;30(8):777–82. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.013