

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Воробьев Александр Викторович

**Основные принципы стратегии профилактики тромбоэмболических
осложнений в процессе ведения онкогинекологических больных**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор РАН

Бицадзе Виктория Омаровна

доктор медицинских наук, профессор

Солопова Антонина Григорьевна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	20
1.1 Общая характеристика тромбоэмболических осложнений при злокачественных новообразованиях.....	20
1.2 Факторы риска тромботических осложнений.....	23
1.3 Патогенез тромбоэмболических осложнений у онкологических больных.....	28
1.4 Патогенетическая роль наследственной и приобретенной тромбофилии в развитии тромбоэмболических осложнений у онкологических больных.....	48
1.5 Патогенетическая роль тромбовоспаления у онкологических больных.....	52
1.6 Прогнозирование риска тромбоза у онкологических больных.....	63
1.7 Тромбоэмболические осложнения на фоне противоопухолевого лечения.....	69
1.7.1 Патогенез тромбоза на фоне химиотерапии.....	75
1.7.2 Маркеры активации гемостаза в мониторинге тромботического риска на фоне химиотерапии.....	78
1.8 Принципы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных.....	82
1.9 Длительная вторичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений.....	92
1.9.1 Ведение пациентов с рецидивами венозных тромбоэмболических осложнений	93
1.9.2 Способствует ли тромбоз развитию злокачественного процесса?.....	94
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	98
2.1 Описание исследования.....	98
2.2 Дизайн исследования.....	99
2.3 Критерии включения, невключения и исключения пациенток в исследование.....	112
2.4 Первый этап исследования.....	114

2.4.1 Клиническая характеристика обследованных больных основной группы.....	114
2.4.2 Клиническая характеристика больных группы сравнения.....	139
2.4.3 Критерии назначения антикоагулянтной терапии в периоперативном периоде.....	143
2.5 Второй этап исследования.....	146
2.5.1 Клиническая характеристика больных группы исследования второго этапа.....	146
2.6 Третий этап исследования.....	151
2.6.1 Клиническая характеристика больных группы исследования третьего этапа.....	151
2.7 Четвертый этап исследования.....	160
2.7.1 Клиническая характеристика больных группы исследования четвертого этапа.....	160
2.8 Пятый этап исследования.....	170
2.8.1 Клиническая характеристика больных группы исследования пятого этапа.....	170
2.9 Шестой этап исследования.....	172
2.9.1 Клиническая характеристика больных группы исследования шестого этапа.....	172
2.10 Методы исследования.....	176
2.11 Методы статистического анализа.....	183
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	185
3.1 Оценка состояния системы гемостаза в периоперативный период у онкогинекологических больных.....	185
3.2 Стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений в процессе периоперативного ведения онкогинекологических больных.....	201
3.3 Роль генетической и приобретенной тромбофилии в патогенезе тромбоэмболических осложнений у онкогинекологических больных.....	227

3.4 Клиническое значение соотношения vWF/ADAMTS13 как прогностического параметра в оценке риска тромбозов у онкогинекологических пациентов.....	231
3.5 Стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений в процессе химиотерапевтического лечения.....	245
3.6 Клинические особенности тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у онкогинекологических пациентов.....	254
3.7 Стратегия ведения онкогинекологических пациенток с рецидивирующими тромбозами.....	260
3.8 Клинические особенности тромбозов редких форм и локализаций у онкогинекологических больных.....	268
3.8.1 Клиническое наблюдение 1.....	271
3.8.2 Клиническое наблюдение 2.....	273
3.8.3 Клиническое наблюдение 3.....	275
3.8.4 Клиническое наблюдение 4.....	276
3.8.5 Клиническое наблюдение 5.....	282
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	285
4.1 Анализ факторов, повлиявших на исключение пациентов из исследования, и их влияние на интерпретацию результатов.....	285
4.2 Анализ демографических и социальных характеристик пациентов и их возможного влияния на исследуемые параметры.....	286
4.3 Анализ сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний и их влияния на течение основного заболевания и исследуемые показатели.....	287
4.4 Анализ диагностических подходов к выявлению ДВС-синдрома и тромбовоспаления у онкологических больных и их клинической значимости.....	295
4.5 Анализ изменений системы гемостаза у онкологических больных в периоперационном периоде и их клинической значимости.....	301

4.6 Анализ частоты и спектра генетических и приобретённых форм тромбофилии у пациентов с различными типами новообразований.....	312
4.7 Анализ клинического значения оценки соотношения vWF/ADAMTS13 как дополнительного прогностического параметра в оценке риска тромбозов у онкогинекологических пациентов.....	314
4.8 Анализ стратегии профилактики тромботических осложнений у онкогинекологических больных на фоне химиотерапии.....	350
4.9 Анализ особенностей течения тяжелой формы COVID-19 у пациентов с различными типами новообразований.....	361
4.10 Анализ эффективности стратегии длительной антикоагулянтной терапии у пациенток с раком яичников.....	367
4.11 Клинический и патогенетический анализ тромбозов редких форм и локализаций у онкогинекологических больных.....	376
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	395
ВЫВОДЫ.....	396
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	399
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	401
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	404

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Тромботические осложнения, включая венозные и артериальные тромбозы, тромбоэмболии и хронические формы диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), представляют собой одни из наиболее частых и жизнеугрожающих состояний, возникающих на фоне злокачественных новообразований (ЗНО) [1-3]. Для онкологических пациенток характерна активация коагуляционного каскада, формирование гиперкоагуляционного статуса, который не только значительно повышает риск тромбоэмболических событий, но и представляет собой важный компонент самого патогенеза опухолевого роста [1, 4, 5]. Уже на доклинических и ранних клинических стадиях злокачественной трансформации наблюдается формирование специфического прокоагулянтного микроокружения, способствующего опухолевой васкуляризации, инвазии в окружающие ткани и метастатической диссеминации [6, 7]. Во многих случаях тромбозы становятся первым клиническим манифестом латентного злокачественного процесса, особенно при опухолях женской репродуктивной системы [8, 9].

Этиопатогенез тромбоэмболических осложнений у онкологических больных имеет полиэтиологическую природу и включает три основные категории факторов. К опухоль-ассоциированным факторам относят продукцию тканевого фактора, фактора роста, различных цитокинов и провоспалительных медиаторов опухолевыми клетками, активацию эндотелия, тромбоцитов и лейкоцитов, экспрессию адгезионных молекул и формирование фибриновых структур, поддерживающих опухолевую прогрессию [10, 11]. К терапии-ассоциированным факторам следует отнести хирургическое лечение, проведение химио- и радиотерапии, использование сосудистых катетеров, иммобилизацию, а также ятрогенные медикаментозные воздействия [12, 13]. Пациент-ассоциированные факторы включают возраст, наличие ожирения, сердечно-сосудистых и

воспалительных заболеваний, а также генетически детерминированную и приобретённую тромбофилию, включая мутации FV Leiden, полиморфизмы гена MTHFR, синдром АФС и др [14, 15].

Результаты масштабных когортных исследований показывают, что пациенты с онкологическими заболеваниями имеют в 4-7 раз более высокий риск развития венозных тромбозов по сравнению с общей популяцией, а при проведении хирургических вмешательств или химиотерапии риск возрастает до 6-9 раз [12, 16, 17]. Особенно уязвимыми являются пациентки с опухолями женской репродуктивной сферы: рак яичников (РЯ), рак тела матки (РТМ), рак шейки матки (РШМ), а также рак молочной железы [18-20]. У этой когорты больных часто сочетаются высокая опухолевая нагрузка, множественные провоцирующие факторы и необходимость в агрессивной комбинированной терапии.

В современной клинической практике всё более широкое применение находят антикоагулянтные препараты в рамках профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), в первую очередь низкомолекулярные гепарины (НМГ) и прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [21-23]. Эффективность НМГ в профилактике тромбозов у онкологических больных подтверждена в многочисленных рандомизированных исследованиях, при этом данным препаратам приписывают и дополнительные свойства - противоопухолевые, иммуномодулирующие, противовоспалительные. Они снижают экспрессию прокоагулянтных и ангиогенных факторов, угнетают адгезию опухолевых клеток и потенцируют действие цитостатиков [24-26]. ПОАК демонстрируют сопоставимую эффективность в ряде сценариев, но требуют осторожности из-за ограничений в применении при почечной недостаточности, потенциальных лекарственных взаимодействий, а также отсутствия антидотов (за исключением дабигатрана) [27].

Несмотря на прогресс в рекомендациях, остаются нерешёнными вопросы выбора оптимального антикоагулянта, продолжительности профилактики, стратификации пациентов по риску ВТЭО, индивидуализации терапии и необходимости мониторинга лабораторных параметров. При этом существующие

прогнозные шкалы (Khorana, Vienna-CATs, TiC-Onco), используемые в клинической онкологии, демонстрируют разную предиктивную значимость и требуют дальнейшей валидации, особенно в когорте онкогинекологических пациенток [28-31].

В связи с этим одним из ключевых направлений становится поиск информативных, чувствительных и доступных лабораторных маркеров для прогнозирования тромботических событий, и оценки эффективности профилактики. Особое значение приобретает изучение взаимодействия между фактором фон Виллебранда (vWF) и металлопротеазой ADAMTS13, регулирующей деградацию его ультра-длинных мультимеров. Параметры оси vWF/ADAMTS13 рассматриваются как маркеры активации эндотелия, воспалительного статуса и опухолевой агрессии, а также как предиктор нарушений гемостаза у онкологических больных [32, 33]. Это особенно актуально в условиях сопутствующего COVID-19, при котором усугубляется эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция и тромбофилия, формируя крайне высокий риск тромбоэмболических осложнений у онкопациенток, перенёвших инфекцию [34, 35].

Не менее важным направлением является исследование длительного влияния антикоагулянтной терапии - как на частоту рецидивов ВТЭО, так и на опухолевое прогрессирование. Появляющиеся данные свидетельствуют о возможном участии антикоагулянтов в контроле роста и метастазирования опухоли, особенно при РЯ, однако эти гипотезы требуют клинической и лабораторной верификации [36, 37].

Таким образом, необходимость настоящего исследования продиктована следующими задачами: повышение эффективности профилактики ВТЭО у онкогинекологических пациенток, интеграция молекулярных и лабораторных маркеров (Д-димера, ТАТ, F1+2, vWF, ADAMTS13 и их соотношения) в клинический мониторинг, оптимизация схем и сроков антикоагулянтной терапии на разных этапах лечения, изучение потенциала антикоагулянтов в торможении опухолевой прогрессии, а также разработка клинико-лабораторных алгоритмов стратификации риска и профилактики тромбозов.

Реализация поставленных задач позволит не только минимизировать риск развития тромбозмболических и геморрагических осложнений, но и повысить эффективность основного онкологического лечения, улучшив его переносимость, продолжительность и качество жизни пациенток. Формирование индивидуализированной стратегии профилактики тромботических осложнений на основе клинических, гистологических, молекулярных и лабораторных характеристик становится необходимым условием успешного ведения онкогинекологических больных.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на наличие значительного количества работ, посвящённых изучению патогенеза и профилактики венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) у онкологических больных, в настоящее время отсутствует единый алгоритм стратификации риска, учитывающий, как клиничко-anamнестические, так и молекулярно-биологические маркеры.

Разрозненные сведения о частоте тромбозов у пациенток с различными локализациями ЗНО женской репродуктивной системы, недостаточное количество исследований по влиянию антифосфолипидного синдрома, генетической тромбофилии (в частности мутаций FV Leiden, MTHFR, полиморфизмов различных генов, влияющих на функции свертывающей системы) на риск ВТЭО требуют систематизации и углубленного анализа.

В последние годы большое внимание уделяется молекулярным маркерам активации свертывания (Д-димер, ТАТ, протромбин F1+2), однако большинство публикаций носит обзорный характер и не охватывает вопросы динамики показателей в зависимости от этапов лечения и схем антикоагулянтной профилактики.

Прогностическая значимость vWF, ADAMTS13, а в особенности их соотношения (vWF/ADAMTS13) у онкогинекологических больных остается недостаточно исследованной.

Не получило должного развития направление оценки эффективности длительной АКТ в онкогинекологии как способа не только профилактики тромбозов, но и влияния на биологическое поведение опухоли.

Таким образом, несмотря на отдельные работы, затрагивающие аспекты профилактики онкотромбозов, отсутствуют комплексные исследования, объединяющее оценку молекулярных маркеров гемостаза, частоты и структуры тромботических осложнений у онкогинекологических больных в зависимости от локализации опухоли, а также анализ эффективности различных схем антикоагулянтной профилактики, в том числе с учетом перенесенной COVID-19 инфекции. Это определяет высокую степень научной и практической значимости настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Совершенствование патогенетической профилактики тромбоэмболических осложнений у женщин со ЗНО женских половых органов на всех этапах лечения: диагностическом, хирургическом, проведении противопухолевой терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить значение системной гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции и прокоагулянтной активности опухоли в формировании тромботических осложнений на разных этапах лечения пациенток с опухолями женских половых органов.
2. Изучить распространённость и клиническое значение врождённой и приобретённой тромбофилии у онкогинекологических пациенток.
3. Исследовать влияние радикального хирургического вмешательства на функционирование системы гемостаза у онкогинекологических пациенток.
4. Сравнить эффективность и безопасность различных схем АКТ в периоперационном периоде у онкогинекологических пациенток.

5. Оценить влияние различных режимов антикоагулянтной профилактики (НМГ, ПОАК, отсутствие терапии) на функционирование системы гемостаза у пациенток, получающих противоопухолевую химиотерапию.

6. Определить эффективность различных стратегий антикоагулянтной профилактики в предотвращении декомпенсированного ДВС и тромбоцитопении потребления при проведении химиотерапии у онкогинекологических больных.

7. Изучить роль ADAMTS13 и фактора фон Виллебранда у пациенток с тромботическим анамнезом до и после химиотерапии для оценки их значения в патогенезе тромбоэмболических осложнений.

8. Оценить прогностическую значимость соотношения vWF/ADAMTS13 у онкогинекологических пациенток как биомаркера высокого риска ВТЭО.

9. Оценить прогностическую значимость соотношения vWF/ADAMTS13 у онкогинекологических пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 как биомаркера высокого риска тяжёлых тромбоэмболических осложнений и летального исхода.

10. Оценить отдалённые результаты длительной АКТ (60-72 мес.) у онкогинекологических пациенток с ВТЭО в анамнезе или рецидивирующими тромбозами.

Научная новизна

Впервые проведён комплексный анализ влияния генетических и приобретённых форм тромбофилии на формирование и клиническое течение тромбоэмболических осложнений у пациенток с ЗНО женской репродуктивной системы. Установлена высокая диагностическая и прогностическая значимость сочетания мутаций FV Leiden, MTHFR и полиморфизмов рецепторов тромбоцитов в сочетании с циркуляцией антифосфолипидных антител.

Впервые показано, что соотношение vWF/ADAMTS13 является чувствительным и специфичным лабораторным маркером риска ВТЭО у

онкогинекологических пациенток. Установлены его пороговые значения для разных клинических ситуаций.

Обоснована и верифицирована прогностическая ценность показателей системы гемостаза (Д-димер, ТАТ, F1+2, ADAMTS13, vWF) в динамике противоопухолевого лечения. Установлено, что нормализация молекулярных маркеров на ранних сроках достигается преимущественно у пациенток, получающих предоперационную антикоагулянтную профилактику, тогда как позднее начало терапии сопровождается неполным восстановлением функции системы гемостаза.

Впервые проведено сравнительное клинико-лабораторное исследование различных схем антикоагулянтной профилактики (НМГ, ПОАК, отсутствие терапии) в послеоперационном периоде и при проведении химиотерапии у онкогинекологических пациенток. Показано, что профилактика, начатая до начала химиотерапии, достоверно снижает частоту декомпенсированного ДВС и тромбоцитопении потребления, а также способствует сохранению нормокоагуляции.

Установлены дифференцированные подходы к выбору схем АКТ в зависимости от клинико-лабораторных характеристик пациенток, стадий опухолевого процесса, анамнеза ВТЭО и наличия тромбофилии. Разработаны клинико-патогенетические критерии и обоснованы сроки назначения и продолжительность профилактики в периоперационном периоде и при проведении противоопухолевой терапии.

Показано, что длительная АКТ (60-72 месяца) у пациенток с ВТЭО в анамнезе достоверно снижает частоту рецидивов тромбозов без значимого увеличения риска геморрагических осложнений. Установлено преимущество шкал TiC-Onco и Vienna-CATs по сравнению со шкалой Khorana в стратификации риска ВТЭО у онкогинекологических больных.

Впервые представлена клиническая гипотеза о противоопухолевом потенциале длительной АКТ у пациенток с эпителиальным РЯ III-IV стадии. Показано снижение частоты рецидивов опухоли в группе длительной

профилактики, что может свидетельствовать о биологически значимом влиянии антикоагулянтов на опухолевую прогрессию.

Проведена оптимизация и уточнение подходов к профилактике тромбозов у онкогинекологических пациенток с сопутствующей коронавирусной инфекцией. Верифицировано клиническое значение показателя vWF/ADAMTS13 как стратификационного маркера высокого риска тяжёлых тромбоэмболических событий и летального исхода.

Предложен комплексный подход к патогенетически обоснованной профилактике тромбоэмболических осложнений у пациенток с опухолями женских половых органов, включающий молекулярно-лабораторный мониторинг, оценку генетических и аутоиммунных факторов риска, персонифицированный выбор АКТ и интеграцию клинических шкал.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в углублении понимания патогенеза тромбоэмболических осложнений у пациенток с онкогинекологической патологией. Впервые обоснована роль совокупности генетических и приобретённых факторов тромбофилии, системной гиперкоагуляции, молекулярных маркеров активации гемостаза (Д-димер, ТАТ, F1+2) и эндотелиальной дисфункции (vWF, ADAMTS13) в развитии тромбгеморрагических нарушений на разных этапах лечения ЗНО женской репродуктивной системы.

Работа дополняет существующие представления о механизмах опухоль-ассоциированной коагулопатии, демонстрируя значение показателя vWF/ADAMTS13 как биомаркера риска ВТЭО и потенциального индикатора тяжёлого течения COVID-19 у онкологических пациенток. Установлена связь между длительной АКТ и снижением частоты рецидивов как тромбозов, так и опухолевого процесса, что расширяет представление о возможном противоопухолевом потенциале антикоагулянтов.

Практическая значимость заключается в разработке и клиническом обосновании индивидуализированных схем профилактики тромбоэмболических осложнений в зависимости от стадии опухолевого процесса, этапа лечения, наличия тромбофилии, сопутствующей коронавирусной инфекции и наличия предшествующих тромботических эпизодов.

Определены оптимальные сроки начала и продолжительности АКТ (дооперационно, в послеоперационном периоде и в ходе химиотерапии), показана целесообразность раннего назначения АКТ до операции. Доказана эффективность применения ПОАК как альтернативы НМГ при соблюдении условий безопасности и мониторинга тромбоцитарного звена.

Предложен алгоритм лабораторного мониторинга системы гемостаза с оценкой молекулярных маркеров коагуляции, позволяющий своевременно выявлять признаки гиперкоагуляции, переход в ДВС-синдром и корректировать АКТ. Результаты исследования могут быть использованы при разработке клинических рекомендаций, маршрутизации онкогинекологических пациенток, внедрении программ персонифицированной профилактики ВТЭО и при формировании стратегий длительного диспансерного наблюдения.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Тип исследования: Проспективное когортное сравнительное рандомизированное исследование с интервенцией.

Исследуемая популяция: женщины возраста старше 18 лет, обратившиеся к в гинекологическое отделение Онкологического центра №1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» в период с 2015 по 2023 годы.

Личный вклад автора

Анализ первичной документации, представленных медицинских карт, результатов лабораторно-инструментальных обследований, а также формирование и ведение компьютерной базы данных пациенток с ЗНО женской репродуктивной системы были выполнены лично автором. Автор самостоятельно проводил первичный приём пациенток, сбор жалоб и анамнеза, контролировал проведение лабораторных и инструментальных исследований, участвовал в обсуждении тактики лечения и наблюдении пациенток на различных этапах противоопухолевой терапии.

Автор лично осуществлял стратификацию пациенток на исследовательские группы, включая учёт генетических, клинико-анамнестических и других факторов риска, проводил интерпретацию данных гемостазиологических исследований, включая оценку уровня Д-димера, ТАТ, F1+2, ADAMTS13 и vWF, а также расчёт и интерпретацию соотношения vWF/ADAMTS13.

Разработка и апробация диагностических и прогностических порогов молекулярных маркеров, включая построение ROC-кривых, расчёт чувствительности и специфичности, статистическое сравнение различных шкал стратификации риска (Khorana, Vienna-CATs, TiC-Onco), а также обоснование целесообразности длительной АКТ были выполнены автором самостоятельно.

Автор выполнил статистический анализ результатов с использованием современных методов математической обработки, включая вариационную и корреляционную статистику, логистическую регрессию, ROC-анализ, а также интерпретацию полученных данных в контексте клинической значимости. На основании результатов автором разработаны практические рекомендации по индивидуализированной профилактике тромбоэмболических осложнений в онкогинекологической практике, включая алгоритмы назначения НМГ и ПОАК.

Положения, выносимые на защиту

1. Радикальное хирургическое вмешательство у онкогинекологических пациенток усиливает гиперкоагуляцию и может приводить к декомпенсации системы гемостаза. Раннее начало АКТ достоверно улучшает показатели молекулярных маркеров свертывания и является эффективной профилактикой развития как ВТЭО, так и ДВС-синдрома.

2. Генетическая и приобретённая тромбофилия, включая мутации FV Leiden, MTHFR, полиморфизмы тромбоцитарных рецепторов и циркуляцию антифосфолипидных антител, достоверно ассоциированы с развитием ВТЭО у онкологических пациенток и должны быть учтены при стратификации риска.

3. При проведении химиотерапии применение антикоагулянтов, начатое минимум за 6 часов до инфузии, способствует нормализации функции системы гемостаза и достоверно снижает частоту ДВС-синдрома и тромбоцитопении потребления по сравнению с группами без профилактики.

4. Соотношение $vWF/ADAMTS13$ является чувствительным и специфичным лабораторным маркером высокого риска ВТЭО у онкогинекологических больных, особенно у пациенток с опухолями яичников. У онкологических пациентов, перенёсших COVID-19, значение соотношения $vWF/ADAMTS13$ достоверно коррелирует с тяжёлым течением ВТЭО и летальным исходом и может быть использовано для стратификации риска и определения тактики ведения.

5. Длительная АКТ (60-72 месяца) у пациенток с эпизодами ВТЭО достоверно снижает частоту рецидивов тромбозов, при этом не увеличивает частоту тяжёлых кровотечений. Антикоагулянты, особенно при длительном применении у пациенток с РЯ III-IV стадии, могут не только предотвращать рецидивы ВТЭО, но и оказывать противоопухолевое действие, снижая частоту рецидивов злокачественного процесса.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 1, 4, 6 паспорта научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, а именно пункт 1 - «Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний»; пункт 4 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний»; пункт 5 – «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» и пунктам 1, 2, 10 паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а именно пункт 1 - «Осуществление профилактики возникновения злокачественных опухолей на основе изучения факторов внешней и внутренней среды организма»; пункт 2 – «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)»; пункт 10 – «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Степень достоверности и апробация результатов

Обсуждение и апробация диссертации были проведены на конференции кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) г. Москвы 9 сентября 2025 года (Протокол № 2). Диссертация рекомендована к защите. Работа выполнена в Сеченовском университете.

Основные положения диссертации представлены на Первом международном форуме онкологии и радиологии (23-28 сентября 2018 года, г. Москва); III

Международной конференции «Гемостаз, тромбоз и репродукция: междисциплинарный подход» (13-15 мая, 2019 год, Санкт-Петербург); 4-м Международном форуме антикоагулянтной и антиагрегантной терапии «Фактplus2019» (21-23 марта, 2019 год, г. Москва); XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме "Мать и Дитя - 2019 (25-27 сентября, 2019, г. Москва); IV Национальном научно-образовательном конгрессе "Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы" (12-14 февраля, 2020 год, г. Москва); 10-й Всероссийской (Юбилейной) конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии» (08-10 октября, 2020 год, г. Москва); 5-м Международном форуме антикоагулянтной и антиагрегантной терапии «Фактplus2020» (29-30 октября 2020 год, г. Москва); V Национальном научно-образовательном конгрессе "Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы" (17-19 февраля, 2021 год, г. Москва); IX Национальном научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкология. Ревматология. Гематология» (2021 год, г. Москва); 12 International Conference on Thrombosis and Hemostasis Issues in Cancer (May 17-19, 2024, Bergamo, Italy); ISTH2024 - Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (June 22-26, 2024, Bangkok, Thailand); IX Национальном научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (2025 год, г. Москва).

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы научной работы применяются в ходе лекционных курсов и практических занятий со студентами по направлениям подготовки 31.05.02 Педиатрия и 31.05.01 Лечебное дело, и ординаторам по специальности 31.08.01 Акушерство и гинекология на кафедре акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Они также интегрированы в деятельность отделения

онкогинекологии Онкологического центра № 1 Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы и лечебный процесс ООО «Медицинский женский центр».

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 38 работ, в том числе 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 8 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 17 иных публикаций по результатам исследования, 9 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 6 зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 435 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 48 таблиц и 65 рисунков. Список литературы включает 316 источников: 40 отечественных и 276 иностранных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общая характеристика тромбоэмболических осложнений при злокачественных новообразованиях

В соответствии с современными научными данными, тромбозы венозного и артериального русла, тромбоэмболические события различной локализации, а также хронические формы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови относятся к числу наиболее тяжёлых и прогностически неблагоприятных осложнений, встречающихся в онкологической практике [1, 2, 5]. У пациенток с ЗНО развитие гиперкоагуляционного состояния обусловлено многоступенчатой активацией системы гемостаза, являющейся как фактором риска ВТЭО, так и патогенетически значимым звеном самой опухолевой прогрессии [38, 39]. Уже на ранних стадиях формирования опухоли наблюдается перестройка опухолевого микроокружения в сторону прокоагулянтного фенотипа, способствующего ангиогенезу, инвазии и метастатическому каскаду. Не менее значимо то, что в ряде клинических наблюдений тромботические события выступают в качестве первого и единственного признака, скрытого онкопроцесса, особенно в случаях гинекологических злокачественных опухолей [40, 41].

Этиопатогенез ВТЭО у онкологических пациентов имеет мультифакторную природу и включает взаимодействие между опухолевыми клетками, компонентами системы гемостаза, сосудистой стенкой и иммунокомпетентными элементами [42, 43]. Существенную роль играют как продуцируемые опухолью тканевые и ростовые факторы, так и провоспалительные цитокины, индуцирующие активацию тромбоцитов, лейкоцитов и эндотелия. Сложность патогенетических механизмов дополнительно усиливается воздействием терапии, включая хирургическое вмешательство, цитотоксические препараты, лучевое облучение, катетеризацию и общую иммобилизацию.

Исторические основания для концептуального анализа связи между злокачественными новообразованиями и тромботическими осложнениями были заложены Арманом Труссо, впервые описавшим феномен спонтанных, рецидивирующих и мигрирующих тромбофлебитов у больных с онкологической патологией [9, 41]. В его трудах подчёркивается, что коагуляционные изменения могут предшествовать клинической диагностике опухоли и служить прогностически неблагоприятным маркером. Мигрирующий характер венозных тромбозов с минимальной воспалительной составляющей и тенденцией к эмболиям был выделен в качестве характерного признака онкологически ассоциированной коагулопатии.

Возрастающая значимость тромбгеморрагических осложнений в онкологической практике обусловлена необходимостью оптимизации методов их ранней диагностики, включая верификацию претромботических состояний и уточнение индивидуального риска с использованием лабораторных и молекулярно-биологических маркеров [44, 45]. Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза, остаются нерешёнными вопросы касающиеся специфики гемостазиологических нарушений при различных гистологических типах опухолей, а также влияния их микросреды и молекулярного профиля на коагуляционный гомеостаз.

В рутинной клинической практике тромботические осложнения часто рассматриваются как компонент паранеопластического синдрома и могут манифестировать в виде артериальных или венозных тромбозов, ТЭЛА, мигрирующего тромбофлебита, небактериального тромбоэндокардита, спонтанных кровотечений или тромботической микроангиопатии (ТМА) [46-48]. Полиморфизм клинических проявлений обусловлен высокой гетерогенностью опухолевой экспрессии провоспалительных и прокоагулянтных молекул, что, в сочетании с ятрогенным воздействием современных видов противоопухолевого лечения, формирует сложный клинический паттерн [49, 50].

Согласно данным эпидемиологических наблюдений, ежегодно в США фиксируется около 200 000 случаев тромбозов у онкологических больных, причём

25% из них заканчиваются летально уже в течение первой недели от начала тромботического эпизода [51-53]. При этом доля внутригоспитальных летальных исходов составляет лишь 12%, что указывает на недооценку реальной смертности, ассоциированной с ВТЭО [54, 55]. Такая диспропорция особенно ярко выражена в условиях отечественной клинической практики, где профилактическая АКТ зачастую ограничивается только стационарным этапом, что формирует несоответствие между затраченными ресурсами и достигнутыми результатами. В то же время, исследования показывают, что в отдалённом послеоперационном периоде грамотная антикоагулянтная профилактика позволяет достоверно снизить общую смертность в 2–2,5 раза, что должно стимулировать к пересмотру стратегии ведения этих пациентов [56, 57].

Проблема идентификации опухолей с максимальным тромбогенным потенциалом остаётся сложной из-за многочисленных модифицирующих факторов. Эпидемиологические исследования нередко не учитывают вклад коморбидной патологии, стадийности опухолевого процесса и особенностей лечения. Так, например, при локализованном РТМ риск ВТЭО минимален, однако на фоне метастатического распространения вероятность тромбозов и ДВС-синдрома возрастает многократно [58, 59]. Также затруднено сравнение данных между исследованиями в связи с различиями в дизайне, критериях включения, используемых методах визуализации и различной точностью посмертной диагностики. Существенное влияние оказывает и появление новых терапевтических агентов, особенно ангиогенез-ингибиторов и иммуномодулирующих препаратов, способных индуцировать специфические коагулопатии.

Особое значение имеют данные исследования Prandoni, в котором показано, что риск рецидива ВТЭО в течение года после первого эпизода у онкологических пациентов составляет 20,7%, в то время как у больных без ЗНО он не превышает 6,8% [60]. Более того, у 20% больных с первым эпизодом ВТЭО впоследствии диагностируется ранее не выявленное ЗНО. Также известно, что у 10% пациентов с идиопатическими тромбозами опухоль выявляется в течение последующего года.

Эти данные убедительно демонстрируют наличие тесной биологической взаимосвязи между злокачественным ростом и активацией системы гемостаза, где тромбоз выступает не только как осложнение, но и как один из ключевых проявлений опухолевой агрессии [61].

Не менее значимым является феномен высокой частоты рецидивов ВТЭО у онкологических пациентов, что зачастую наблюдается даже при адекватно проводимой антикоагулянтной терапии. Фатальный исход таких осложнений подчёркивает необходимость дальнейшего развития патогенетически обоснованных профилактических и лечебных подходов [62, 63]. Стратегии, ориентированные на индивидуализацию ведения, стратификацию риска, внедрение молекулярных маркеров и оценку эффективности антикоагулянтной терапии, являются перспективным направлением в оптимизации онкологической помощи. Решение этих задач позволит снизить не только частоту тромбогеморрагических осложнений, но и улучшить общие онкологические исходы, включая выживаемость и качество жизни.

1.2 Факторы риска тромботических осложнений

В соответствии с современными представлениями, факторы риска развития тромботических осложнений у онкологических пациентов классифицируются на три основные группы, отражающие этиологическое и патогенетическое многообразие данного состояния. К первой группе относятся «опухоль-зависимые» факторы, определяемые специфическими биологическими и патофизиологическими характеристиками самого новообразования и его микроокружения. Вторая группа представлена «терапия-зависимыми» факторами, возникающими вследствие применения противоопухолевых методов лечения, включая хирургические вмешательства, химио- и таргетную терапию, а также медикаментозные воздействия, направленные на коррекцию сопутствующих состояний. Третью категорию составляют «пациент-зависимые» факторы риска, отражающие индивидуальные особенности больного - наличие коморбидной

патологии, генетической или приобретенной тромбофилии, повышенной массы тела, сердечно-сосудистых заболеваний и иных характеристик, модифицирующих гемостазиологический профиль [64-66]. Подобное разделение (таблица 1.1) позволяет систематизировать патогенетические механизмы формирования тромбозов, облегчает клиническую оценку риска и способствует выбору оптимальной стратегии профилактики и лечения тромботических осложнений у онкологических пациентов.

Таблица 1.1 - Факторы риска тромбоза у онкологических больных [56]

Опухоль-зависимые	Терапия-зависимые	Пациент-зависимые
Локализация опухоли	Госпитализация	Возраст
Сдавление крупного сосуда	Объем хирургического вмешательства	Сопутствующие заболевания
Прямая инвазия опухоли	Центральный венозный катетер	Ожирение
Гистология опухоли: Секреция муцина из аденокарциномы Экспрессия тканевого фактора	Химиотерапия	Длительная иммобилизация
Степень распространения опухоли	Антиангиогенные агенты	ТЭО в анамнезе
Длительность заболевания	Эритропоэтин	Тромбофилия
Локализация опухоли: опухоли женских половых органов относятся к факторам высокого риска		Хронические инфекции, воспалительный процесс
Стадия распространения опухоли		Тромбоцитемия, лейкоцитоз

Факторы риска, непосредственно обусловленные наличием ЗНО, могут быть проанализированы в контексте трех ключевых патогенетических механизмов, впервые описанных Рудольфом Вирховым и получивших название «триады Вирхова» [67, 68]. Они включают:

1. Замедление и/или стаз кровотока, возникающие вследствие компрессии вен крупного калибра растущими опухолевыми массами или при механической обструкции сосуда;
2. Повреждение сосудистой стенки, вызванное либо прямой инвазией опухоли, либо воздействием опухоль-ассоциированных факторов на эндотелий;

3. Гиперкоагуляция, обусловленная продукцией опухолевыми клетками прокоагулянтных и проагрегантных молекул, таких как муцины и специфический «раковый прокоагулянт» (СР), выделенный из аденокарцином, представляет собой одно из ключевых звеньев патогенеза и реализуется, в том числе, за счёт прямой активации фактора X системы гемостаза [6, 10, 38, 56] (рисунок 1.1).

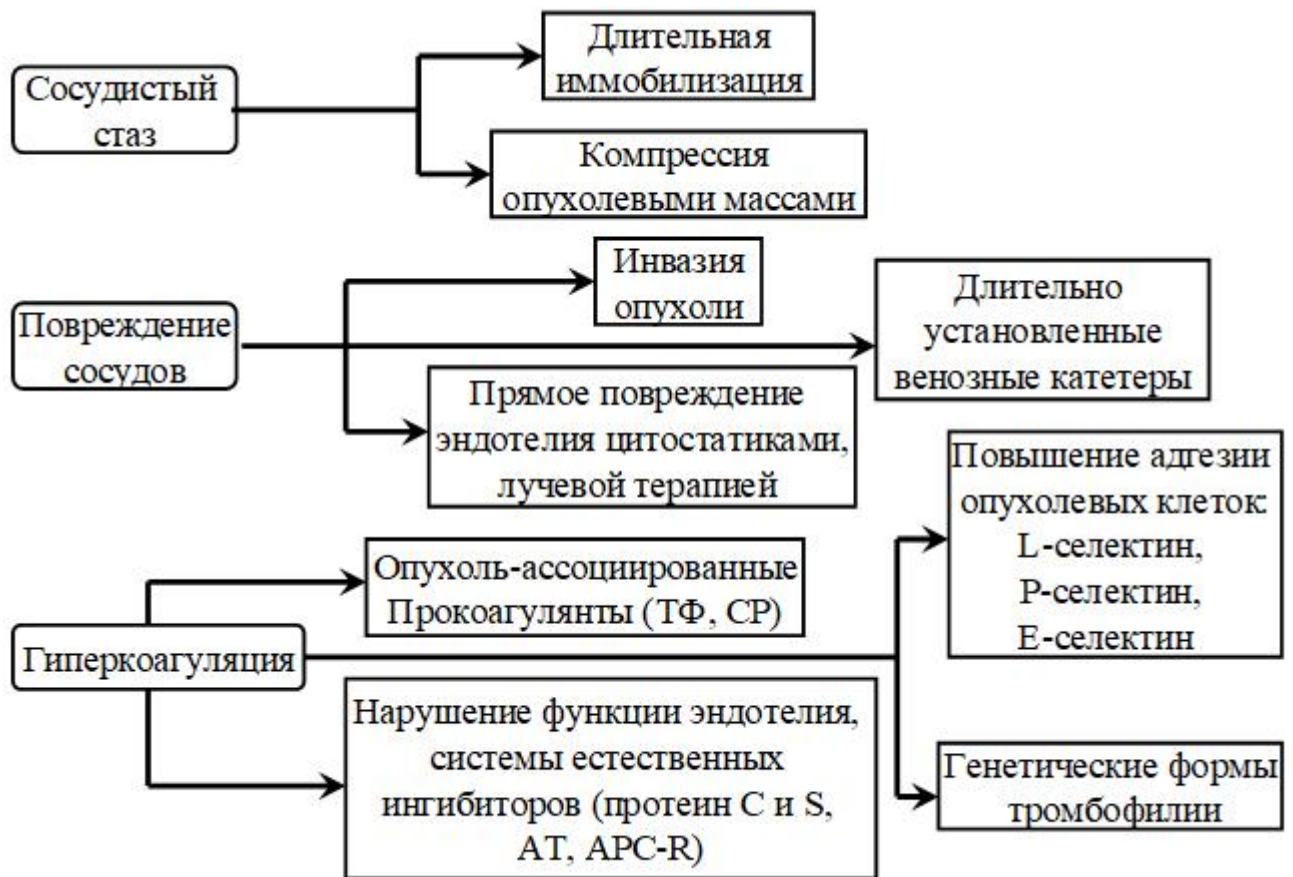


Рисунок 1.1 - Модификация триады Вирхова

Венозный стаз является центральным звеном патогенеза тромбоза у онкологических больных, особенно при вынужденной гиподинамии, инфекционно-воспалительных осложнениях или в периоперационный интервал при радикальных вмешательствах. Замедление кровотока формируется как при экстрамуральном сдавлении вен опухолевым конгломератом (типично при тазовой локализации), так и при интрамуральной инвазии клеток карциномы, нарушающей архитектуру сосудистой стенки. Дополнительный вклад вносят ятрогенные факторы: длительное пребывание центрального венозного катетера, порт-систем

или дренажей, вызывающее турбулентность и микротравматизацию эндотелия. На этом фоне возникает сочетанный эффект нарушения гемодинамики, эндотелиальной дисфункции и активации коагуляционного каскада, что существенно увеличивает вероятность образования пристеночных и окклюзирующих тромбов у пациентов данной категории [69, 70].

Сопоставление результатов систематических обзоров и метаанализов демонстрирует, что у пациентов с идиопатическими формами венозных тромбоэмболических осложнений, включая тромбоз глубоких вен (ТГВ), ТЭЛА или их сочетание - вероятность выявления злокачественного новообразования в течение последующих 12 месяцев остаётся приблизительно на одном уровне, независимо от клинической формы ВТЭО [71]. Так, суммарная распространенность выявления рака за этот период у пациентов с изолированным ТГВ составила 5,6% (95% ДИ: 4,4-7,2), с изолированной ТЭЛА - 4,3% (95% ДИ: 2,7-6,9), а при сочетании ТГВ и ТЭЛА - 5,6% (95% ДИ: 1,7-15,5) [72]. Эти данные подтверждают тесную связь ВТЭО с онкологическими заболеваниями, в том числе при первоначально «неспровоцированном» тромботическом эпизоде.

Ретроспективное когортное исследование показало, что у 40,8% (769) женщин с гинекологическими формами рака зарегистрированы ВТЭО. Многофакторный регрессионный анализ позволил установить, что наличие гинекологического рака само по себе, даже без лечения, служит фактором риска ВТЭО (ОШ=3,14; 95% ДИ: 2,50-3,96). Наибольшая ассоциация отмечена при раке эндометрия (ОШ=4,18; 95% ДИ: 2,46-7,10), яичников (ОШ=3,55; 95% ДИ: 2,22-5,68) и шейки матки (ОШ=2,48; 95% ДИ: 1,81-3,42) [73]. Этот факт подчеркивает необходимость особого внимания к профилю риска тромбообразования у пациенток с опухолями женских половых органов.

Одно из проспективных клинических исследований, охватившее когорту из 387 женщин с впервые выявленным эпителиальным РЯ, показало необходимость расширенной оценки скрытых тромботических событий уже на дооперационном этапе. В рамках предоперационной подготовки всем пациенткам выполняли комплексный поиск бессимптомных эпизодов венозных тромбозов, включавший

ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей и мультиспиральную КТ-ангиографию лёгочных артерий [74]. Частота предоперационной ВТЭО и ТЭЛА составила 13,4% (52 пациентки) и 9,3% (36 пациенток) соответственно. Было выявлено, что повышение уровня Д-димера (DDI) достоверно коррелирует с ростом частоты предоперационных ВТЭО и ТЭЛА ($p < 0,001$). Пороговое значение DDI $< 1,5$ мкг/мл оказалось 100%-м отрицательным прогностическим показателем отсутствия предоперационной ВТЭО и ТЭЛА. При DDI > 5 мкг/мл частота предоперационных ВТЭО и ТЭЛА достигала 18,4% и 14,2% соответственно. Таким образом, предоперационные эпизоды ВТЭО, включая бессимптомную ТЭЛА, являются нередким явлением у пациенток с РЯ, а концентрация Д-димера в плазме может рассматриваться в качестве информативного лабораторного показателя для выявления скрытых тромбозов и оценки тромботического риска на доклиническом этапе [74].

Схожие результаты были получены и у пациенток с опухолями яичников и эндометрия при проведении расширенной компьютерной томографии с определением Д-димера. Оптимальные предельные значения уровня Д-димера для прогнозирования ВТЭО составили $\geq 1,5$ мкг/мл для РЯ и $\geq 1,2$ мкг/мл для рака эндометрия. В группе РЯ ТЭЛА обнаруживалась у 12,8% (53 пациентки). Исследование продемонстрировало высокую распространенность ТЭЛА еще до начала лечения РЯ и РТМ [75].

Дополнительно выяснено, что у женщин с ТГВ уровень Д-димера (медиана 10,9 мкг/мл; диапазон $< 0,5$ -98,2 мкг/мл) был статистически выше, чем у женщин без ТГВ (2,0; $< 0,5$ -60,8 мкг/мл; $p < 0,01$) [76]. Это указывает на значение Д-димера как чувствительного маркера при оценке риска и диагностике тромботических осложнений.

Бессимптомная ВТЭО до начала лечения часто выявляется у онкогинекологических больных, что подчеркивает важность раннего определения Д-димера и применения ультразвуковой диагностики вен у пациенток с факторами риска развития субклинических тромбозов [77].

Таким образом, перечисленные заболевания и состояния, выступая фоном для злокачественного процесса, дополняют и усиливают негативное влияние опухоли на систему гемостаза, увеличивая вероятность тяжёлых тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

1.3 Патогенез тромбоэмболических осложнений у онкологических больных

Паранеопластический синдром представляет собой совокупность клинико-лабораторных нарушений, возникающих при ЗНО вне зависимости от локального роста или метастазирования опухоли и обусловленных продукцией опухолевыми клетками биологически активных веществ, а также генерализованными нарушениями регуляции со стороны иммунной и эндокринной систем [78]. Среди таких нарушений особое значение в онкологической практике приобретает паранеопластическая коагулопатия, формирующаяся в результате многоуровневой активации системы гемостаза.

За последние два десятилетия возрос интерес к изучению взаимосвязи между тромботическими осложнениями и злокачественными новообразованиями, что выразилось в двух ключевых векторах научных исследований [16, 40]. Во-первых, активно изучается влияние тромбозов на течение и результаты лечения опухолей женской репродуктивной системы. Особое внимание уделяется рискам ВТЭО при применении гормонотерапии, цитостатиков, хирургических вмешательств, а также при назначении антиангиогенных препаратов, обладающих выраженной сосудистой токсичностью и potenziрующих коагуляционную активность [79, 80]. Во-вторых, исследуется прогностическое значение «идиопатических» ВТЭО, возникающих преимущественно в бассейне глубоких вен нижних конечностей и органов малого таза. Подобные эпизоды зачастую предшествуют клинической манифестации опухолевого процесса, выступая в качестве одного из ранних маркеров скрытого онкологического заболевания [72, 81, 82].

В патогенезе паранеопластических гемостазиологических нарушений основополагающее значение имеет комплексная активация как коагуляционного,

так и тромбоцитарного звена гемостаза [83]. Данный патологический процесс реализуется посредством совокупности взаимосвязанных механизмов, включая повреждение морфологической и функциональной целостности сосудистого эндотелия под влиянием опухолевых медиаторов, прямую индукцию активации тромбоцитов со стороны опухолевых клеток с последующим усилением их агрегационных и адгезивных свойств, синтез опухолевыми клетками тканевого фактора, ингибиторов фибринолиза и других прокоагулянтных молекул, а также активацию опухоль-ассоциированных макрофагов и моноцитов, способных усиливать протромботическое состояние [84]. В ряде клинических ситуаций коагуляционные нарушения формируются не вследствие прямого воздействия опухолевых клеток, а в результате системного воспалительного ответа, индуцированного опухолью, который опосредованно вызывает эндотелиальную дисфункцию и сопровождается развитием гиперкоагуляционного состояния [5, 11].

Генерация тромбина и формирование фибрина у онкологических больных является устойчивым феноменом, играющим двоякую роль: с одной стороны, способствует повышенному риску тромбоэмболических осложнений, а с другой – вовлекается в патогенез опухолевого прогрессирования. Фибрин не только участвует в формировании тромба, но и образует специфический матрикс, поддерживающий ангиогенез и инвазивный рост опухоли. Взаимодействие опухолевых клеток с компонентами системы гемостаза, включая эндотелиальные клетки, тромбоциты, моноциты и макрофаги, сопровождается выраженным нарушением антикоагулянтной регуляции и преобладанием прокоагулянтных стимулов [85, 86].

Адгезия тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу реализуется посредством комплекса высокоспецифичных взаимодействий между гликопротеиновыми рецепторами (GP) на поверхности тромбоцитов и компонентами внеклеточного матрикса, включая vWF, фибриноген, фибронектин, ламинин, витронектин и тромбоспондин, что обеспечивает начальные этапы формирования тромботического очага [87]. Центральную роль в запуске коагуляционного каскада играет тромбин – универсальный медиатор,

усиливающий как свертывание, так и опухолевую инвазию, стимулирующий экспрессию адгезионных молекул и ангиогенных факторов. Помимо прочего, тромбин индуцирует экспрессию тканевого ингибитора активатора плазминогена (t-PAI), что приводит к угнетению фибринолитической активности и, как следствие, способствует дополнительной стабилизации тромботических масс [88].

Ангиогенез при злокачественных новообразованиях опосредуется как гемостаз-зависимыми, так и гемостаз-независимыми молекулярными механизмами. Одним из ключевых медиаторов считается тканевой фактор (ТФ), экспрессируемый опухолевыми клетками, который способен инициировать внутриклеточные сигнальные каскады посредством фосфорилирования цитоплазматического домена, что приводит к активации транскрипции генов, регулирующих ангиогенные процессы [7, 11]. Одновременно ТФ способствует образованию тромбина, который, в свою очередь, активирует ангиогенез как через PAR-рецепторы (гемостаз-независимый путь), так и за счет формирования фибринового матрикса и высвобождения роста сосудов из тромбоцитов (гемостаз-зависимый путь). Важную модулирующую роль играют VEGF и TNF- α , способные усиливать экспрессию ТФ и тем самым поддерживать хроническую гиперкоагуляцию [89, 90].

Принципиально важно осознание того, что активация свертывающей системы крови при ЗНО - это не вторичное или компенсаторное явление, а ключевой элемент патогенеза опухолевого роста. ДВС-синдром, возникающий на фоне системной коагуляционной дисрегуляции, не только увеличивает риск фатальных тромбозов, но и формирует микросреду, способствующую опухолевой васкуляризации, инвазии и метастазированию [91, 92]. В патогенетической цепи опухолевого роста можно выделить множество звеньев (таблица 1.2) [43].

Таким образом, контроль за системой гемостаза и рациональное применение антикоагулянтов в онкологии выходят за рамки профилактики ВТЭО, приобретая значение как потенциально противоопухолевая стратегия, направленная на ограничение прогрессии злокачественного процесса и улучшение прогноза заболевания.

Таблица 1.2 - Роль системы гемостаза в росте и прогрессировании ЗНО

Компонент системы гемостаза	Механизм	Патогенетический эффект
Тканевой фактор (ТФ)	Активация коагуляции в комплексе ТФ/VIIa Увеличение экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР)	Стимуляция ангиогенеза, увеличение сосудистой проницаемости, образование фибринового матрикса вокруг опухолевых клеток, ингибция апоптоза
Комплекс ТФ/VIIa	Активация экспрессии СЭФР, СЭФР-Р, фактора роста фибробластов, матриксной металлопротеиназы-2, Активация тромбоцитов	Активация пролиферации, хемоаттрактантные свойства, активация протеолиза
Комплекс ТФ/VIIa/Xa	Образование тромбина, фибрина	Образование фибринового матрикса вокруг опухолевых клеток - стимуляция ангиогенеза, дополнительное увеличение экспрессии ТФ
Активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типа (u-PA, t-PA) Ингибитор активатора плазминогена-1,2 (PAI-1, PAI-2)	Активация протеолиза, фибринолиза	Активация пролиферации, увеличение сосудистой проницаемости, стимуляция ангиогенеза
Тромбоциты	Высвобождение факторов роста, экспрессия Р-селектина, защита от NK-клеток	Активация пролиферации эндотелия, стимуляция адгезии и агрегации, ингибирование апоптоза

По мере прогрессирования злокачественного процесса каскад активации коагуляции приобретает лавинообразный характер, формируя механизм положительной обратной связи. В итоге это нередко приводит к развитию ДВС-синдрома и истощению факторов свертывания, что имеет негативные последствия для организма и усугубляет тяжесть клинического течения заболевания [93].

В физиологических условиях гемостазиологическая система функционирует в состоянии динамического равновесия, при котором превалируют тормозящие влияния над активирующими. Механизмы свертывания крови активируются лишь в случае повреждения сосудистой стенки и эндотелиального барьера, а также при

высвобождении из кровяных клеток и субэндотелиальных структур провоспалительных и коагуляционных медиаторов. Такая активация носит молниеносный характер и отличается высокой интенсивностью, поскольку прокоагулянтные ресурсы системы существенно превосходят компенсаторные и репаративные механизмы [94, 95]. В результате уже на ранних этапах повреждения формируется локальная гиперкоагуляция с выраженной агрегацией тромбоцитов, ведущей к образованию первичного клеточного тромба. Последующее отложение фибрина вокруг клеточного ядра формирует прочный гемостатический матрикс, обеспечивающий изоляцию патологического очага и создающий условия для восстановления эндотелиальной целостности и нормализации кровотока.

В условиях патологических процессов равновесие системы гемостаза может быть нарушено как в сторону гипокоагуляции с усиленным фибринолизом, так и в направлении гиперкоагуляции с преобладанием фибринообразования [7, 10]. Продолжительное и системное воздействие повреждающего агента способно инициировать развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома). К числу таких агентов бесспорно относятся злокачественные новообразования [96, 97]. Продуцируемые опухолью биологически активные вещества действуют не только в пределах опухолевого узла, но и системно, распространяясь гематогенным путем, включаясь в состав циркулирующих микротромбоэмболов, способных преодолевать эндотелиальный барьер (рисунок 1.2).

Таким образом, при ЗНО формируются устойчивые условия для хронической активации системы гемостаза, генерации микротромботических комплексов и развития ДВС-синдрома, который, в свою очередь, потенцирует прогрессирование опухолевого процесса, способствует индукции ангиогенеза и расширяет метастатический потенциал.

С усугублением злокачественного процесса возрастает значение молекулярных механизмов, обеспечивающих иммунную невидимость опухолевых клеток. Одним из центральных компонентов этой стратегии является фибриновый матрикс, выполняющий роль биологического щита. Плотные фибриновые

отложения широко представлены в участках активной клеточной пролиферации, где происходит усиленная стимуляция фибриногенеза под воздействием опухолевой секреции и параллельной активации фибринолитической системы. Помимо прямого взаимодействия опухоли с компонентами гемостаза, в формировании прокоагулянтной микросреды существенную роль играют опухоль-ассоциированные макрофаги. Ответная реакция этих клеток характеризуется секрецией провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкины IL-1, IL-6 и IL-8, которые индуцируют экспрессию тканевого фактора (ТФ) на поверхности эндотелиальных клеток и активированных макрофагов. Такая цитокин-индуцированная активация коагуляционного каскада способствует усилению гиперкоагуляции и завершает формирование устойчивого протромботического микроокружения в зоне опухолевого роста [98, 99].



Рисунок 1.2 - Общие пути патогенеза опухолевого роста и тромботических осложнений

При развитии системного воспалительного ответа происходит одновременная активация нескольких звеньев коагуляционного каскада, включая как внешний, так и контактный пути [5, 91]. Эндотоксин и провоспалительные цитокины способны инициировать активацию фактора XII как напрямую, так и опосредованно – через экспозицию коллагеновых структур сосудистой стенки или посредством активации калликреин-кининовой системы [48]. Тем не менее, установлен факт доминирующей роли внешнего пути свертывания в патогенезе сепсиса, где ключевым триггером выступает тканевой фактор [100]. Экспериментальные модели эндотоксинемии и сепсиса продемонстрировали, что применение моноклональных антител к тканевому фактору или фактору VII/VIIa, а также использование ингибитора тканевого пути свертывания (ТФPI), эффективно предотвращает запуск коагуляционного каскада, в отличие от антител к фактору XII, не обладающих сопоставимым эффектом [101, 102].

Источники тканевого фактора при воспалительных и неопластических процессах могут различаться в зависимости от их этиологической природы. При злокачественных новообразованиях его основными источниками становятся опухолевые клетки и специфический раковый прокоагулянт [6]. Известно, что многие типы опухолей продуцируют и секретируют в системный кровоток значительное количество тканевого фактора и прокоагулянта, активирующих как фактор VII, так и фактор X [103, 104].

В условиях прогрессирующего опухолевого роста ангиогенез сопровождается образованием новых сосудов с дефектной архитектурой и нарушенной гемодинамикой. Изменения направления и скорости кровотока в таких сосудах создают турбулентные участки, способствующие локальной активации свертывания [105] (рисунок 1.3).

На фоне опухолевой инвазии и тканевого повреждения происходит экстравазация фибриногена в интерстициальное пространство с образованием фибринового каркаса, в который активно мигрируют воспалительные и эндотелиальные клетки. Данный фибриновый матрикс служит субстратом для васкуляризации, постепенно трансформируясь в зрелую соединительную ткань.

Помимо обеспечения репарации, он оказывает модулирующее влияние на формирование опухолевой стромы и иммунный надзор [106].

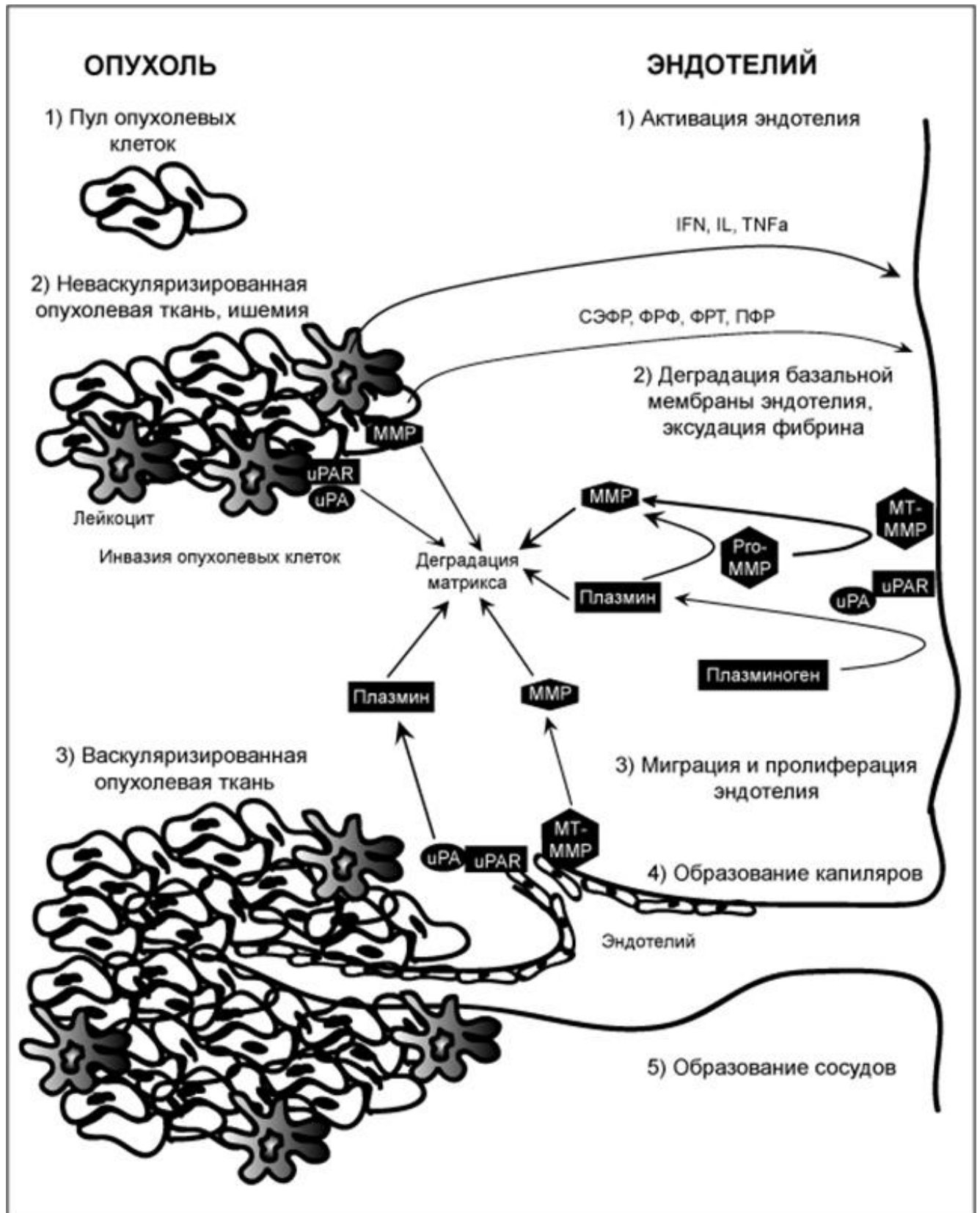


Рисунок 1.3 - Патогенез опухолевого неоангиогенеза

У пациентов с ЗНО нередко выявляется тромбоцитоз в сочетании с повышенной экспрессией тромбоцитарных активационных маркеров, включая CD40 и β -тромбоглобулин, отражающих гиперактивность тромбоцитарного звена [107]. Особое значение придается Р-селектину, экспонируемому на поверхности активированных тромбоцитов; повышение уровня его растворимой формы в плазме коррелирует с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений. Наряду с этим, у онкологических пациентов часто наблюдается увеличение содержания CD63-положительных тромбоцитарных микрочастиц (platelet-derived microparticles, PMP), свидетельствующее о повышенной степени тромбоцитарной активации и формировании прокоагулянтного фенотипа опухолевого микроокружения [108, 109].

Опухолевые клетки обладают способностью напрямую индуцировать активацию и агрегацию тромбоцитов – феномен, обозначаемый как tumor cell-induced platelet activation (ТСІРА) [110]. Этот процесс подтвержден *in vitro* при исследовании различных опухолей, включая нейробластому, мелкоклеточный рак легкого, опухоли почки, желудка, молочной железы, меланому и колоректальный рак [111, 112]. Ключевым медиатором, ответственным за ТСІРА, признан подопланин – трансмембранный сиаломуциноподобный гликопротеин I типа, экспрессируемый множеством опухолей, в том числе плоскоклеточными карциномами, семиномами и опухолями головного мозга.

Выраженная экспрессия подопланина ассоциируется с высокой частотой тромботических событий, а экспериментальные данные на мышах свидетельствуют о корреляции между ТСІРА, снижением выживаемости и выраженной агрегацией тромбоцитов у подопланин-положительных опухолей. Подобные закономерности выявлены и при глиальных опухолях у человека, где гиперкоагуляция и риск тромбозов существенно возрастают [113].

Процесс формирования опухолевой стромы сопровождается экстравазкулярной экссудацией фибриногена и образованием фибриновых отложений, инициирующих экспрессию тканевого фактора опухолевыми клетками. Этот процесс способствует формированию зрелой фибриновой матрицы,

которая индуцирует рекрутирование воспалительных клеток, тромбоцитов и эндотелиоцитов, стимулируя неоангиогенез. В условиях опухолевого роста васкуляризация поддерживается за счёт экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), секретируемого как повреждёнными тканями, так и опухолью [114]. Сходство между процессами тканевой регенерации при заживлении ран и ангиогенезом при опухолевом росте подтверждает универсальность этих патофизиологических механизмов [115].

Под воздействием факторов опухолевой микросреды эндотелиальные клетки претерпевают каскад последовательных изменений, включающих активацию, локальную деградацию компонентов базальной мембраны, экссудацию фибрина, миграцию и пролиферацию, с последующим образованием примитивной капиллярной сети и её дифференцировкой в зрелую сосудистую структуру (см. рисунок 1.3) [116]. Ключевым пусковым механизмом активации эндотелия является воздействие ангиогенных ростовых факторов, среди которых важнейшую роль играют сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), базальный фактор роста фибробластов (bFGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и плацентарный фактор роста (PlGF). Не менее значимое влияние оказывают и медиаторы воспаления - интерлейкины, интерфероны, а также фактор некроза опухоли α (TNF- α). Существенное участие в инвазивном ангиогенезе принимают активаторы плазминогеновой системы (uPA, uPAR) и матриксные металлопротеиназы, опосредующие деградацию внеклеточного матрикса и способствующие формированию сосудистой сети в условиях опухолевого роста [117].

После достижения критической массы опухолевые клетки индуцируют активный ангиогенез, запускаемый VEGF. Новообразованные сосуды стабилизируются за счёт рекрутирования перицитов и гладкомышечных клеток [118]. В этом процессе ключевую роль играют тромбоциты, являющиеся основным источником ангиогенных сигналов в опухолевом микроокружении. Их α -гранулы содержат более 50-80 различных факторов, как проангиогенных (VEGF, bFGF, трансформирующий фактор роста β (TGF- β), эпидермальный фактор роста (EGF),

инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), так и антиангиогенных (ангиопоэтин-1 (ANGPT1), сфингозин-1-фосфат (S1P), тромбоспондин-1 (TSP1), тромбоцитарный фактор 4 (PF4), эндостатин) [30]. Способность тромбоцитов к выборочному высвобождению факторов в зависимости от типа активации обеспечивает тонкую регуляцию ангиогенеза: например, стимуляция АДФ вызывает преимущественную секрецию VEGF, в то время как активация тромбоксаном A₂ (TxA₂) сопровождается высвобождением эндостатина и ингибированием неоваскуляризации [119, 120].

Тромбоциты представляют собой ключевой источник сосудистого VEGF в системном кровотоке. Опухолевые клетки также активно синтезируют VEGF, который, в свою очередь, избирательно абсорбируется и депонируется в α -гранулах тромбоцитов у онкологических пациентов. При этом злокачественные клетки способны индуцировать высвобождение VEGF из тромбоцитов, тем самым регулируя локальную концентрацию этого проангиогенного сигнала в непосредственном микроокружении опухоли [121, 122]. Одновременно опухолевая продукция интерлейкина-6 (IL-6) стимулирует экспрессию VEGF на уровне мегакариоцитов, что дополнительно усиливает его содержание в циркулирующих тромбоцитах [123].

Экспериментальные исследования на модельных системах показали, что тромбоциты способны мобилизовать клетки костномозгового происхождения в зоны активного ангиогенеза, возникающего в условиях гипоксии. Запуск данного процесса обеспечивается комплексом факторов, выделяемых из тромбоцитарных гранул, включая ростовые факторы и цитокины [124]. В модели ксенотрансплантации рака было продемонстрировано, что тромбоциты способны запасать цитокины, продуцируемые опухолью, и целенаправленно транспортировать их в аваскулярные опухолевые участки, тем самым активируя их пролиферацию и васкуляризацию [125].

Секретируемый опухолью VEGF индуцирует активацию эндотелиальных клеток, способствует экспрессии тканевого фактора (ТФ) и увеличивает секрецию vWF, играющего ключевую роль в тромбоцитарной агрегации и активации

коагуляционного каскада, что, в частности, показано при меланоме. Повышенное высвобождение vWF сопровождается снижением активности ADAMTS13 – металлопротеазы, расщепляющей ультрабелковые мультимеры vWF, что приводит к усилению гиперкоагуляции [126, 127]. VEGF также индуцирует экспрессию ТФ на поверхности эндотелия, способствуя тромбоцитарной адгезии и генерации тромбина. Скопление активированных тромбоцитов на эндотелии, покрытом фибриногеном и фибрином, способствует формированию временного фибринового матрикса, обеспечивающего выживаемость эндотелиальных клеток и стимулирующего их миграцию [128].

Вместе с тем, α -гранулы тромбоцитов содержат и антиангиогенные медиаторы, включая эндостатин и PF4. Последний, также известный как CXCL4, представляет собой хемокин, высвобождающийся из тромбоцитов в процессе их активации. PF4 обладает способностью связываться с гепариноподобными молекулами на поверхности эндотелия, блокируя локальное действие антитромбина и способствуя потенцированию коагуляции. Высокая локальная концентрация PF4 в зонах неоангиогенеза позволяет рассматривать этот фактор, а также его рекомбинантные формы, как потенциальный противоопухолевый агент с выраженным антиангиогенным и прокоагулянтным эффектом [129, 130].

Таким образом, тромбоциты и продуцируемые ими микрочастицы играют ключевую многоплановую роль в ангиогенезе: от селективного высвобождения про- и антиангиогенных медиаторов до непосредственного взаимодействия с эндотелиальными клетками, модуляции опухолевого микроокружения и транспорта сигнальных молекул, таких как цитокины и микроРНК (miRNA), влияющих на пролиферацию сосудистой сети.

Фибрин, в свою очередь, выполняет ряд критически важных функций в опухолевом микроокружении. Во-первых, он служит физическим барьером, защищающим опухолевые клетки от действия цитотоксических эффекторов иммунной системы [131]. Во-вторых, злокачественные клетки способны активно использовать фибрин не только как структурный компонент опухолевой среды, но и в качестве источника для поддержания собственных

биосинтетических процессов. При этом установлено, что скорость утилизации фибрина опухолевыми клетками может в десятки раз превышать потребление других белковых молекул [132]. Более того, сформированные фибриновые нити служат основой для организации внеклеточного матрикса, стимулирующего пролиферацию фибробластов. Последние, в свою очередь, синтезируют широкий спектр ростовых факторов, создающих условия для поддержания пролиферативной активности и жизнеспособности опухолевых клеток.

Фибринолиз в зоне опухоли регулируется за счёт рецептор-связанной урокиназы (uPA), которая остаётся активной даже в присутствии ингибитора PAI-1 и PAI-2. Это обеспечивает локальный протеолиз фибрина, облегчая инвазию и миграцию опухолевых клеток [133].

У пациентов с опухолевым ростом отмечается глубокая дисфункция клеточного иммунитета. В частности, антигенпредставляющая функция дендритных клеток снижена. Пролиферация Т-лимфоцитов уменьшается, как и их способность к цитотоксическим реакциям. Гуморальный иммунитет долгое время остаётся нормальным, однако противоопухолевые антитела могут защищать злокачественные клетки от клеточного иммунитета, усиливая опухолевую прогрессию [134].

Иммунодепрессивные состояния, характерные для поздних стадий злокачественного процесса, обусловлены комплексом взаимосвязанных механизмов, включающих снижение функциональной активности Т-лимфоцитов, натуральных киллеров (NK-клеток) и лимфокин-активируемых киллеров (ЛАК-клеток), выраженный дисбаланс цитокинового профиля, секретируемого опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами, а также формирование фибриновых периваскулярных и перицеллюлярных барьеров, ограничивающих проникновение иммунокомпетентных клеток в опухолевый очаг и способствующих уклонению опухоли от воздействия иммунной системы [135].

НМГ обладают не только выраженными антикоагулянтными свойствами, но также реализуют ряд противовоспалительных эффектов, обусловленных их воздействием на различные звенья иммунного и сосудистого ответа. В частности,

НМГ способны ингибировать экспрессию ТФ, индуцируемую провоспалительными цитокинами, такими как TNF- α и IL-1 β . Кроме того, они блокируют взаимодействие лейкоцитов с эндотелием сосудов, опосредованное Р-селектином, тем самым препятствуя развитию клеточной воспалительной инфильтрации. Дополнительно установлено, что НМГ снижают продукцию ключевых провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , тем самым способствуя уменьшению воспалительного компонента тромбовоспалительной реакции [136, 137].

Экспериментальные исследования показали, что НМГ (например, далтепарин) превосходят нефракционированный гепарин (НФГ) по противовоспалительной активности, способствуя экспрессии тромбомодулина и снижая воспалительный фон в зоне поражения [138].

Взаимосвязь цитокинов, системы гемостаза и опухолевого роста подчёркивает сложность патогенеза онкологических заболеваний. Активация коагуляции и фибринолиза способствует формированию опухолевого микроокружения, поддерживает рост злокачественных клеток и усиливает их резистентность к терапии. Фибрин и компоненты воспалительного ответа играют центральную роль в защите опухолевых клеток от иммунной системы [139].

Перспективные подходы, направленные на регуляцию воспаления и коагуляции, включая использование НМГ и ингибиторов фибринолиза, открывают новые возможности для контроля опухолевой прогрессии и улучшения результатов лечения [140].

Гемостазиологическая паранеоплазия характеризуется активацией коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза, что поддерживает опухолевый рост, ангиогенез, воспаление и метастазирование. Эти процессы обусловлены следующими механизмами:

- Нарушение структурной целостности и функциональной стабильности сосудистого эндотелия, вызванное воздействием опухолевых клеток и цитокинов.
- Активация тромбоцитов опухолевыми клетками, приводящая к повышенной адгезии и агрегации.

- Синтез опухолевыми клетками прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза.
- Прокоагулянтная активность опухоль-ассоциированных макрофагов и активированных моноцитов периферической крови [141, 142].

Фибрин, образующийся в результате активации коагуляционного каскада, играет центральную роль в поддержании злокачественного роста: фибрин формирует механический каркас, обеспечивающий архитектуру опухоли. Осаждение фибрина на поверхности опухолевых клеток приводит к формированию плотного фибринового барьера, механически и иммунологически экранирующего злокачественные клетки от действия цитотоксических лимфоцитов и других эффекторов противоопухолевого иммунного надзора. Помимо защитной функции, фибрин играет важную роль в ремоделировании опухолевой микросреды, способствуя формированию и стабилизации неоваскулярной сети, необходимой для поддержания опухолевого метаболизма и роста. Иммунохимические исследования подтверждают наличие обширной капиллярной васкуляризации в участках с выраженными фибриновыми отложениями, что свидетельствует о тесной взаимосвязи между протромботическим состоянием и ангиогенезом в опухолевом очаге [143]. Фибриноген и его фрагменты стимулируют адгезию опухолевых клеток к эндотелию, обеспечивая миграцию опухолевых эмболов и закрепление метастазов [144].

Тромбоциты играют важную роль в ангиогенезе, реализуя свои эффекты через множественные механизмы взаимодействия с опухолевыми клетками, эндотелием и компонентами внеклеточного матрикса. Они представляют собой источник как проангиогенных факторов (включая VEGF, FGF-2 и тромбин), так и ингибиторов ангиогенеза, таких как тромбоспондин и эндостатин, что отражает их регуляторную двойственность в опухолевом микроокружении. Адгезия тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу опосредована взаимодействием их гликопротеиновых рецепторов с такими молекулами, как vWF, фибриноген, фибронектин и тромбоспондин [145]. Существенный вклад в формирование протромботического и проангиогенного микроокружения вносит тромбин, который

образуется не только в результате активации тромбоцитов, но и синтезируется самими опухолевыми клетками [146].

Центральное место в инициировании образования тромбина занимает ТФ, который запускает последовательную активацию коагуляционного каскада и тем самым обеспечивает конверсию протромбина в его активную форму. ТФ также взаимодействует с VEGF, образуя порочный круг, где каждый из факторов усиливает экспрессию другого. ТФ участвует как в физиологическом, так и в патологическом ангиогенезе, усиливая рост и инвазивность опухоли [147]. Активаторы плазминогена (uPA, tPA) участвуют в деградации внеклеточного матрикса, облегчая миграцию опухолевых клеток. Урокиназный активатор плазминогена (uPA) взаимодействует с рецепторами опухолевых клеток (uPAR), что делает его устойчивым к ингибиторам фибринолиза (PAI-1, PAI-2). Деградация фибрина в зоне опухолевого роста стимулирует инвазию клеток в окружающие ткани [148].

Фибрин не только поддерживает механическую структуру опухоли, но и способствует её устойчивости к химиотерапии. Это реализуется через: формирование барьера из фибрина, затрудняющего проникновение противоопухолевых препаратов. Секрцию опухолевыми клетками медиаторов, таких как PAI-1, подавляющих фибринолиз в нормальных тканях, но сохраняющих его в опухолевой зоне [149, 150]. Использование фибрина как источника питательных веществ и сигнальной платформы для активации механизмов резистентности опухоли (например, экспрессии белков теплового шока, HSP70) [151, 152].

Ангиогенез в опухолевой ткани определяется соотношением стимуляторов и ингибиторов сосудистого роста. К числу проангиогенных факторов относят ТФ, VEGF, тромбин, FGF-2, интерлейкины, мембранные металлопротеиназы (MMPs) и продукты распада фибрина (FDP) [153, 154]. Ингибирующее воздействие оказывают тромбоспондин, эндостатин, интерфероны, антигепариновый фактор тромбоцитов и ангиопоэтин-1. Баланс этих факторов определяет скорость опухолевого роста и васкуляризации [155, 156].

Гемостазиологическая паранеоплазия формирует уникальное микроокружение, в котором активация коагуляционного каскада, ангиогенез и воспаление взаимодействуют для поддержания опухолевого роста и метастазирования. Фибрин и его фрагменты формируют структурный каркас, обеспечивающий механическую защиту опухолевых клеток, а также поддерживают процессы ангиогенеза и инвазии. Осмысление этих механизмов создаёт основу для разработки таргетных подходов, направленных на нарушение взаимодействий между опухолью, фибриновыми структурами и элементами системы гемостаза [157, 158].

Само по себе диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (ДВС-синдром) в той или иной степени сопутствует опухолевому росту. Однако клинические проявления ДВС-синдрома часто остаются латентными, что приводит к недооценке его значимости и отсутствию профилактических мероприятий [159]. Такая тактика неизбежно повышает риск развития тромботических осложнений, а в редких случаях – геморрагий. ДВС-синдром при раке характеризуется:

- Гиперпродукцией тканевого фактора опухолевыми клетками, что усиливает активацию коагуляционного каскада.
- Локальной гиперактивацией тромбоцитов и формированием микротромбов.
- Накоплением продуктов деградации фибрина (FDP), которые усиливают сосудистую проницаемость и воспаление [160].

Совокупность перечисленных патофизиологических механизмов приводит к повреждению эндотелиального слоя и последующему формированию тромбозов в системе микроциркуляции, что лежит в основе развития тромботической микроангиопатии (ТМА) [161]. В тех случаях, когда тромбоэмболы в капиллярах лёгочной ткани содержат элементы опухолевых клеток, развивается особая форма сосудистого поражения - опухолевая тромботическая микроангиопатия лёгких (pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, PTM). Частота выявления PTM составляет от 0,3% до 3,3% среди онкологических пациентов [162]. Дополнительно, усиленная генерация тромбина, характерная для опухолевого

процесса, индуцирует активацию и агрегацию тромбоцитов, что способствует образованию богатых фибрином и тромбоцитами микрососудистых тромбов [46].

ТМА представляет собой клинко-патофизиологическое состояние, характеризующееся нарушениями микроциркуляции с формированием микрососудистых тромбов, гемолитической анемией и тромбоцитопенией. У пациенток с онкогинекологическими опухолями ТМА рассматривается как один из значимых факторов, способствующих развитию тяжелых тромботических осложнений, негативно влияющих как на прогноз заболевания, так и на общее качество жизни [163, 164]. Однако число исследований, направленных на изучение вклада ТМА в формирование тромботических событий у онкогинекологических больных, остаётся ограниченным, а полученные данные – противоречивыми. Это обусловлено высокой сложностью патогенетических механизмов, лежащих в основе тромбообразования у данной категории больных, а также гетерогенностью факторов, влияющих на систему гемостаза при злокачественных опухолях.

В этом контексте особый научный и практический интерес представляет изучение взаимосвязи между содержанием и функциональной активностью ADAMTS13 - цинк-зависимой металлопротеиназы, расщепляющей ультрадлинные мультимеры vWF, и вероятностью развития тромботических осложнений у пациенток с опухолями репродуктивных органов. Одним из патогенетических звеньев тромбогенеза при злокачественных новообразованиях служит дисбаланс между уровнем vWF и активностью его естественного регулятора – ADAMTS13. Фактор фон Виллебранда играет ключевую роль в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов, выступая как медиатор начальных фаз гемостаза [165, 166]. Он секретируется в виде ультрадлинных мультимеров (ULVWF), обладающих выраженным прокоагулянтным потенциалом. При нормальных физиологических условиях ADAMTS13 регулирует активность vWF, расщепляя его мультимеры до менее активных форм и тем самым препятствуя формированию избыточных тромботических отложений. При дефиците ADAMTS13 происходит накопление ULVWF, что способствует гиперагрегации тромбоцитов и, соответственно, увеличивает риск микрососудистого тромбообразования. Уровень активности

ADAMTS13 ниже 10 МЕ/мл ассоциирован с развитием ТМА, включая тяжелые клинические формы, такие как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) [167, 168].

У онкологических пациентов наблюдается тенденция к повышенному уровню vWF и сниженной активности ADAMTS13 по сравнению с общей популяцией, что обусловлено, прежде всего, хроническим повреждением эндотелия, индуцируемым опухолевыми клетками [169, 170]. Этот процесс реализуется через продукцию цистеиновых протеаз, тканевого фактора, ракового прокоагулянта (CP) и других эффекторов, приводящих к повышенному выбросу vWF и чрезмерному потреблению ADAMTS13, что в совокупности формирует клинически значимый дефицит металлопротеиназы. Химиотерапия усугубляет данный дисбаланс за счёт своей эндотелиотоксичности [171, 172]. Многие цитостатические препараты вызывают прямое повреждение сосудистого эндотелия и индуцируют высвобождение vWF, одновременно способствуя формированию иммунных комплексов, повреждающих сосудистую стенку, и тем самым создают дополнительные предпосылки для развития ТМА и ассоциированных тромботических осложнений.

Одним из предполагаемых механизмов дефицита активности ADAMTS13 у онкологических пациентов является формирование аутоантител, направленных против данного фермента, что приводит к его функциональной инактивации. В результате снижения активности ADAMTS13 нарушается расщепление ультрамультимеров vWF, что способствует формированию микрососудистых тромбов. Механическое повреждение эритроцитов при прохождении через участки внутрисосудистого фибринового тромбообразования или опухолевых микроэмболов сопровождается их фрагментацией, которая служит морфологическим маркёром микроангиопатической гемолитической анемии - характерного проявления ТМА, часто ассоциированной с опухолевыми процессами [173]. Кроме того, одной из обсуждаемых причин эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с ТМА, служит гиперэкспрессия муцина, наблюдаемая при ряде опухолей, включая эпителиальный рак яичников (РЯ), что

может дополнительно усиливать протромботическую активность опухолевого микроокружения [174].

Исследования подтверждают, что уровни vWF у онкологических пациентов достоверно превышают показатели общей популяции, тогда как уровень ADAMTS13 значительно снижен, особенно на поздних стадиях опухолевого процесса [175]. Такое несоответствие – повышенная продукция ULVWF и сниженная возможность их расщепления – приводит к выраженной гиперкоагуляции и ассоциируется с развитием тромбозов. При прогрессии опухоли развивается так называемый функциональный дефицит ADAMTS13, вызванный его повышенным расходом в условиях гиперпродукции vWF. Аналогичные патогенетические процессы отмечаются при ряде системных нарушений, включая сепсис и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром). Особое значение придаётся патологическому ангиогенезу в костном мозге и развитию вторичного миелофиброза, которые способствуют повреждению эндотелия микрососудистого русла костномозговой ткани. Разрушение эндотелиальных клеток приводит к высвобождению ультрамультимерных форм vWF [11], характеризующихся высоким тромбогенным потенциалом. При недостаточной активности или дефиците ADAMTS13, обеспечивающего их протеолитическое расщепление, такие мультимеры инициируют агрегацию тромбоцитов и образование микрососудистых опухолево-тромбоцитарных эмболов, что дополнительно нарушает тканевую перфузию и усиливает системную протромботическую дисфункцию [32, 176].

Дополнительным звеном патогенеза ТМА у онкологических пациентов выступает иммунный компонент. Активация комплемента и действие провоспалительных медиаторов (IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли α , интерферон γ), продуцируемых опухолевыми клетками и клетками врождённого иммунитета, способны индуцировать комплемент-опосредованную форму ТМА, сходную с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). Также описан вклад активированных моноцитов и макрофагов в реализацию эндотелиального

повреждения посредством секреции медиаторов воспаления и оксидативного стресса [177].

Нельзя не учитывать и влияние химиотерапевтических агентов, широко применяемых в терапии ЗНО [178-180]. Эти препараты могут вызывать повреждение эндотелия как прямым цитотоксическим действием, так и через образование иммунных комплексов, усиливающих воспалительную активацию и коагуляционные нарушения. Таким образом, онкогенный процесс, сопровождающийся хронической эндотелиопатией, гиперкоагуляцией и провоспалительным статусом, создает патофизиологические условия для формирования ТМА как осложнения и как медиатора тромботических событий у данной категории пациенток [163, 181]. Учитывая вышеизложенное, мониторинг уровней vWF и активности ADAMTS13 представляет собой перспективный компонент персонализированного подхода к прогнозированию и профилактике тромбоэмболических осложнений в онкогинекологической практике.

1.4 Патогенетическая роль наследственной и приобретенной тромбофилии в развитии тромбоэмболических осложнений у онкологических больных

Существенную роль в патогенезе тромботических осложнений при ЗНО играют как врожденные, так и приобретенные формы тромбофилии [182]. Комплексное воздействие этих факторов способствует формированию гиперкоагуляционного состояния, которое у онкологических больных становится особенно выраженным. Так, у пациентов с дефицитом антитромбина III (АТ III) риск развития тромбозов редкой локализации значительно увеличивается и, по разным данным, достигает 25% [183]. Примечательно, что при наличии наследственных форм тромбофилии, включая мутации в генах, кодирующих компоненты системы естественной антикоагуляции, частота мезентериальных венозных тромбозов у больных с опухолями органов малого таза возрастает в 100 раз. Хотя мезентериальные тромбозы встречаются крайне редко - около 0,01% по данным патологоанатомических исследований пациентов хирургического

профиля, при дефиците АТ III их частота может возрастать до 10%, при недостаточности протеина С достигать 6%, а при дефиците протеина S - около 4% [184, 185]. Наследственные и приобретённые варианты тромбофилии вносят существенный вклад в развитие тромбозов вен сетчатки, нарушая венозный отток и микроциркуляцию в сосудистой оболочке глаза. Особое значение имеет антифосфолипидный синдром (АФС), выявляемый приблизительно у половины пациентов с данной патологией, что обосновывает необходимость рутинного тестирования на антифосфолипидные антитела при тромбозах ретинальных вен неясного происхождения [186].

К врождённым, генетически обусловленным вариантам тромбофилии относят ряд нарушений в системе гемостаза, среди которых мутация фактора V Leiden с развитием резистентности к активированному протеину С, мутация гена протромбина, дисфибриногенемия, гипергомоцистеинемия, а также дефицит антитромбина III, протеинов С и S и гепаринового кофактора II. Дополнительно к этой группе относят структурные и функциональные аномалии системы фибринолиза, включая нарушения синтеза или функции плазминогена, дефицит тканевого активатора плазминогена, повышенную экспрессию PAI-1, а также наличие антифосфолипидных антител, как одного из проявлений АФС [14]. Особое внимание в патогенезе тромботических состояний уделяется избыточной продукции PAI-1, в том числе обусловленной полиморфизмами его гена, что приводит к снижению фибринолитической активности и формированию устойчивости к естественным механизмам тромболизиса [128]. Наряду с этим продолжается изучение других генетических аномалий, способных оказывать влияние на регуляцию фибринолиза и тромбообразования. Наличие указанных мутаций может повышать базовый риск развития тромбозов в 3-5 раз по сравнению с общей популяцией. Однако у пациентов с онкологическими заболеваниями этот риск возрастает многократно вследствие неопластической активации каскада коагуляции, что приводит к наложению приобретённого протромботического статуса на уже существующую генетическую предрасположенность, значительно усиливая тромбофильный потенциал [187].

Несмотря на то, что сама по себе онкологическая патология уже является мощным тромбофильным триггером, предполагается, что при наличии антифосфолипидных антител (АФА) риск тромбозов может возрастать ещё больше [188]. Однако патогенетическая роль АФА в контексте ЗНО до настоящего времени окончательно не определена. Результаты клинических исследований указывают на возможную ассоциацию между онкологическими заболеваниями и циркуляцией АФА. Так, в одном из исследований было установлено, что антитела к кардиолипину (aCL) классов IgG и/или IgM выявлялись у 22% онкологических пациентов, тогда как среди здоровых лиц контрольной группы этот показатель составлял лишь 3% [189, 190]. В другом исследовании, включающем 258 пациентов с солидными опухолями и верифицированными эпизодами ВТЭО, а также 142 онкопациента без тромботических осложнений, частота выявления АФА составила 8,1% в группе ВТЭО и только 1,4% в группе без тромбозов ($p = 0,006$) [191]. Примечательно, что устойчивое сохранение АФА во времени отмечено лишь у 4 из 15 пациентов с ВТЭО-положительным статусом, что может свидетельствовать о транзиторном характере аутоантител в ряде случаев.

Накопленные данные также позволяют предполагать потенциальную связь между уровнем АФА и неопластической активностью. В частности, в исследовании университета Перуджи среди 53 онкологических больных умеренные и высокие титры АФА чаще регистрировались у пациентов с повышенными концентрациями опухолевых маркеров СЕА и СА19.9, что позволяет допустить их возможную ассоциацию с опухолями желудочно-кишечного тракта [192]. Полученные данные согласуются с результатами других исследований. Так, среди 72 пациентов с положительными антифосфолипидными антителами у 20% впоследствии был диагностирован онкологический процесс [193]. Кроме того, в ходе четырёхлетнего проспективного наблюдения за группой из 360 пациентов с подтверждённой АФА-позитивностью у пяти человек выявили злокачественные новообразования, включая четыре случая неходжкинской лимфомы и один рак молочной железы, что существенно превышает ожидаемую частоту подобных заболеваний в общей популяции [194].

Аналогичные результаты были получены в работе Gómez-Puerta и соавт. [188], где показано, что у 34,1% пациентов с наличием АФА впоследствии развивались гематологические злокачественные новообразования, а у 41,6% - солидные опухоли. По данным Endler и соавт., из 4756 пациентов с антителами к кардиолипину, онкологическая летальность в этой популяции была в 2,6 раза выше по сравнению с группой лиц без АФА [190].

Тем не менее, интерпретация роли АФА у онкологических больных с клиническими признаками, не соответствующими критериям «классического» АФС (серонегативный АФС), остаётся предметом дискуссии. Так, в клиническом наблюдении, приведённом Asherson и соавт. [194], описана пациентка 61 года с рецидивирующей ишемией пальцев и инсультом, у которой впоследствии развились двусторонние тромбозы плечевых артерий. Гистологически в сосудах были выявлены мягкие тромботические массы без признаков васкулитного поражения. При обследовании был зарегистрирован незначительный подъём уровня анти- $\beta 2\text{GP1}$ при нормальных значениях других АФА. Через три месяца пациентке был диагностирован рак молочной железы, после проведённого хирургического вмешательства и курса химиотерапии титры АФА полностью нормализовались. Это клиническое наблюдение ставит вопрос о возможной патогенетической роли даже минимального повышения уровней отдельных АФА - как маркера сосудистого повреждения либо как прямого медиатора тромбообразования.

Отмечается, что АФС и циркулирующие АФА играют ключевую роль в развитии тромботических осложнений, особенно при наличии фоновых нарушений системы гемостаза. АФС признан одной из наиболее значимых тромбофилических патологий, способных утяжелять течение приобретённых и генетически детерминированных коагулопатий [195]. В патогенезе АФС особое место занимает аннексин V - фосфолипидсвязывающий белок с антикоагулянтными свойствами. При взаимодействии АФА с фосфолипидами или протеин-фосфолипидными комплексами (включая $\beta 2$ -гликопротеин I, протромбин и другие кофакторы) происходит нарушение защитной функции аннексина V, что ведёт к

экспонированию прокоагулянтных поверхностей и активации каскада свертывания, способствуя формированию тромбов [196].

Ряд наблюдений указывает также на возможную связь АФА с осложнениями беременности у онкологических пациенток и последующим выявлением ЗНО. Несмотря на то, что достоверных данных о прямой связи между АФА и антителами к ADAMTS13 пока не получено, имеются предпосылки полагать, что при циркуляции АФА может формироваться эндотелиопатия, способствующая развитию ТМА. Данный аспект требует дальнейшего научного анализа.

Таким образом, имеющиеся данные о взаимосвязи между АФА и онкологическими заболеваниями остаются противоречивыми. С одной стороны, существует ряд свидетельств, подтверждающих их возможную патогенетическую роль в прогрессировании опухоли и развитии тромботических осложнений. С другой – отмечаются низкая частота выявления и нестойкий характер антител. Для более точного определения вклада АФА в тромботический риск у онкологических пациентов необходимы масштабные проспективные исследования.

Особенно неблагоприятным с точки зрения тромбогенного потенциала является сочетание ЗНО с врожденными формами тромбофилии и циркуляцией АФА. Это усугубляется опухолеспецифической гиперэкспрессией тканевого фактора, снижением активности АТ III, протеинов C и S, а также гиперпродукцией PAI-1, что в совокупности ведет к значимому угнетению фибринолиза и формированию устойчивого тромбофильного фенотипа [197].

1.5 Патогенетическая роль тромбовоспаления у онкологических больных

Активация системы гемостаза занимает центральное место в патогенезе роста, прогрессирования и метастазирования злокачественных новообразований, обуславливая высокую частоту как макро-, так и микрососудистых тромбозов у онкологических больных. Опухолевые клетки, стремясь избежать иммунного надзора, формируют защитные структуры, включая фибриновый барьер и микроэмболы, содержащие тромбоциты, что способствует их выживанию и

диссеминации. В условиях неоплазии гемостатическая система приобретает выраженный прокоагулянтный вектор, обусловленный как прямой активацией коагуляционного каскада, так и подавлением фибринолитических механизмов.

Механизмы, поддерживающие активацию гемостаза и угнетение фибринолиза при опухолевом росте, включают: нарушение структурной целостности и функциональной активности эндотелия под действием опухолевых клеток и медиаторов воспаления; прямую активацию тромбоцитов за счет экспрессии тканевого фактора и других провоспалительных белков, повышающих их адгезивные и агрегативные свойства; секрецию опухолью прокоагулянтных агентов и ингибиторов фибринолиза, усиливающих тромбообразование; активность опухоль-ассоциированных макрофагов и моноцитов, продуцирующих цитокины (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 и др.), способствующие как коагуляции, так и воспалительной инфильтрации [198]. Эти изменения не только индуцируют тромбообразование, но и усугубляют течение опухолевого процесса, формируя патологический цикл взаимного усиления.

Факт тромботических осложнений у онкологических пациентов следует рассматривать не просто как коморбидность, но как фактор, негативно влияющий на общую и безрецидивную выживаемость. Между опухолью, гемостатической и иммунной системами формируется самоподдерживающийся каскад патологических взаимодействий. Иммунная система, активируемая опухолевыми клетками и гемостатическим дисбалансом, способствует микрососудистым тромбозам. Прикрепление опухолевых клеток к эндотелию активирует экспрессию тканевого фактора, запускающего коагуляционный каскад и сопровождающегося продукцией воспалительных цитокинов.

Тромбин, взаимодействуя с протеаз-активируемыми рецепторами (PARs), стимулирует пролиферацию субэндотелиальной ткани и гладкомышечных клеток сосудов. IL-1 β и TNF- α проявляют выраженное прокоагулянтное действие, стимулируя экспрессию ТФ и одновременно снижая уровень тромбомодулина, что приводит к ослаблению эндогенных антикоагулянтных механизмов. Таким образом, тканевой фактор, экспрессируемый опухолевыми клетками,

одновременно инициирует свертывание и усиливает воспаление. Повреждение тканей усиливает продукцию тромбина и фактора Ха, которые, активируя PARs-рецепторы, повышают продукцию провоспалительных цитокинов и индуцируют пролиферацию гладкомышечных клеток, что приводит к сужению сосудистого просвета и нарушению кровотока [199].

Современные данные указывают на тесную связь между иммунным воспалением и коагуляцией. Патофизиологический цикл воспаление–коагуляция базируется на взаимной активации: воспалительные цитокины стимулируют экспрессию тканевого фактора и одновременно снижают активность тромбомодулина, тем самым способствуя тромбообразованию. Тканевой фактор сам по себе выступает не только как инициатор коагуляции, но и как провоспалительный медиатор. Повреждение тканей способствует высвобождению тромбина и фактора Ха, которые активируют PARs-рецепторы, индуцируя синтез IL-6, IL-8 и других провоспалительных агентов. Существенное депо тканевого фактора сосредоточено в клетках миелоидного происхождения, особенно в моноцитах, способных активно вовлекаться в локальный коагуляционный и воспалительный ответ.

Эндотелиальный монослой играет ключевую роль в обеспечении сосудистого гомеостаза, участвуя в регуляции сосудистого тонуса, воспалительных реакций, гемостатического баланса и процессов репарации. В физиологических условиях эндотелий характеризуется выраженным антикоагулянтным и противовоспалительным действием. Однако под воздействием различных повреждающих стимулов происходит его фенотипическая трансформация с переходом к прокоагулянтному и провоспалительному статусу. К таким индукторам относятся провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-6), бактериальные липополисахариды и другие компоненты клеточной стенки микроорганизмов, атерогенные липидные фракции, гомоцистеин, а также циркулирующие иммунные комплексы [120]. Ответом на эти стимулы становится экспрессия адгезионных молекул (E-селектин, ICAM-1, VCAM-1), повышение

уровня IL-6, IL-8, MCP-1, а также тканевого фактора, что способствует синергии воспалительного и коагуляционного ответа [200].

К основным проявлениям эндотелиальной дисфункции относятся: дисбаланс между протромботическими и антитромботическими медиаторами, активация воспалительного ответа, повышение сосудистой проницаемости и нарушение синтеза вазоактивных веществ, в частности оксида азота (NO) и простациклина [9]. Современная концепция рассматривает эндотелиальную дисфункцию как центральное звено патогенеза широкого спектра заболеваний, включая сердечно-сосудистую патологию, тромботические и воспалительные состояния.

В физиологических условиях эндотелий реализует мощные антитромботические механизмы, направленные на предотвращение активации и агрегации тромбоцитов. Этот эффект достигается за счёт нескольких ключевых факторов: наличия отрицательно заряженного гликокаликса на поверхности эндотелиальных клеток, препятствующего физическому сближению с тромбоцитами; секреции вазоактивных медиаторов, таких как оксид азота (NO) и простациклин (PGI₂), которые ингибируют тромбоцитарную адгезию и агрегацию; экспрессии поверхностной аденозиндифосфатазы (АДФ-гидролазы), разрушающей аденозиндифосфат (АДФ), высвобождаемый активированными тромбоцитами, тем самым подавляя дальнейшее усиление агрегационного сигнала и ограничивая тромбообразование [83, 90].

Таким образом, нарушение структуры и функции эндотелия в ответ на неопластическую агрессию и воспаление способствует формированию устойчивого гиперкоагуляционного состояния, играющего ключевую роль в развитии тромботических осложнений у онкологических больных.

Однако повреждение эндотелия приводит к обнажению субэндотелиального матрикса, что способствует адгезии тромбоцитов через взаимодействие с коллагеном и vWF, высвобождаемым из телец Weibel-Palade. Этот процесс является ключевым этапом формирования тромбоцитарного сгустка [32, 33].

Одним из центральных медиаторов воспаления, влияющих на гемостаз, является TNF- α . Этот цитокин усиливает активацию эндотелия, увеличивая синтез

vWF и экспрессию молекул адгезии. vWF выполняет важную роль как в коагуляции, так и в адгезии тромбоцитов, участвуя в их агрегации в условиях повреждения сосудов или стресса. Высвобождение vWF усиливается под воздействием тромбина, фибрина, гистамина и компонентов системы комплемента (C5b-9), что способствует образованию тромбоцитарных агрегатов.

Эндотелиальная дисфункция представляет собой системное нарушение, лежащее в основе многих патологий. Её развитие связано с комплексным взаимодействием воспаления, коагуляции и иммунного ответа. Генерализованное повреждение эндотелия приводит к увеличению прокоагулянтной, проагрегантной и провоспалительной активности, что усиливает риск тромбообразования. Комплексное понимание этих процессов имеет важное значение для разработки стратегий профилактики и лечения заболеваний, связанных с эндотелиальной дисфункцией.

В исследованиях подчёркивают ключевую роль тромбоцитов, молекул адгезии и эндотелия в развитии воспалительных и тромбоцитарных процессов. Эти компоненты участвуют в регуляции коагуляции, межклеточного взаимодействия и миграции клеток иммунной системы, что определяет их важность в патогенезе хронического воспаления, сосудистого повреждения и опухолевого роста. Тромбоциты активно участвуют в реализации воспалительного ответа, функционируя не только как элементы первичного гемостаза, но и как источники широкого спектра биологически активных медиаторов:

- PDGF (тромбоцитарный фактор роста): стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) и фибробластов, играя ключевую роль в ремоделировании тканей и развитии атеросклероза.
- CTGF (пептид, активирующий соединительную ткань): способствует усиленной пролиферации фибробластов и синтезу компонентов внеклеточного матрикса [2].
- TGF- β : регулирует процессы фиброза, заживления ран и ремоделирования тканей, усиливая синтез коллагена [10].

Селектины являются мембранными гликопротеинами, регулирующими взаимодействие лейкоцитов с эндотелием и другими клетками: L-селектины: экспрессируются на лейкоцитах и способствуют их адгезии к эндотелию. P-селектины: содержатся в α -гранулах тромбоцитов и тельцах Weibel-Palade эндотелиальных клеток, быстро экспрессируются на поверхности при активации тромбина или гистамина. Их экспрессия достигает пика через 5-10 минут после стимуляции [11]. E-селектины: синтезируются эндотелием в ответ на воздействие провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) и участвуют в ранних стадиях воспалительного ответа, включая миграцию нейтрофилов в повреждённые ткани [43].

Интегрины представляют собой семейство молекул адгезии, регулирующих взаимодействие клеток друг с другом и с внеклеточным матриксом: P2-интегрины: участвуют во взаимодействии лейкоцитов с эндотелием через ICAM-1 и ICAM-2. P3-интегрины: экспрессируются на тромбоцитах и связываются с фибронектином, витронектином и фибриногеном, обеспечивая формирование тромбоцитарных агрегатов [49]. Экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток усиливается под воздействием TNF- α и IL-1 β , что способствует более тесному взаимодействию с лейкоцитами и их последующей миграции в очаг воспаления.

Повышение уровня растворимых форм селектинов (sE-, sP-селектин) и ICAM-1 в плазме крови коррелирует с концентрацией провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6) и является маркером активности воспаления [61].

При повреждении эндотелия его свойства изменяются: повышается экспрессия молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, селектинов). Увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (IL-6, MCP-1). Активируется тканевой фактор (ТФ), усиливающий прокоагулянтные процессы [64].

Эндотелиальная дисфункция становится ключевым звеном в патогенезе хронического воспаления, тромбообразования и опухолевого роста, что обусловлено активацией как клеточных, так и гуморальных компонентов иммунной системы [66].

Повреждение эндотелиального слоя запускает каскад воспалительных реакций, в основе которых лежит последовательная активация молекул адгезии. Селектины обеспечивают начальную стадию взаимодействия лейкоцитов с эндотелием («rolling»), тогда как интегрины опосредуют их плотную фиксацию. Далее лейкоциты направленно мигрируют в зону повреждения в ответ на хемоаттрактанты – интерлейкин-8 (IL-8), моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), простагландины и продукты деградации фибрина. Активация клеток крови, в частности нейтрофилов и моноцитов, сопровождается секрецией провоспалительных медиаторов – тромбоксана A₂, лейкотриенов, активных форм кислорода и матриксных металлопротеиназ (ММР), что усиливает повреждение тканей и поддерживает воспалительный ответ [83].

Ключевое значение в патогенезе воспалительно-тромботических процессов принадлежит взаимодействию тромбоцитов, молекул адгезии и эндотелиальных клеток. Эти механизмы играют критическую роль как в развитии сосудистого повреждения и хронического воспаления, так и в прогрессии опухолевого процесса. Углублённое понимание молекулярных основ этих взаимодействий открывает перспективы для разработки таргетных терапевтических вмешательств, в том числе направленных на блокаду интегринов и коррекцию эндотелиальной дисфункции при коагулопатиях.

Цитокины демонстрируют многоуровневое влияние на гемостаз, регулируя как коагуляционные, так и фибринолитические звенья. Эти взаимодействия не только поддерживают воспаление, но и способствуют прогрессии злокачественного процесса, формируя тесную функциональную связь между свертывающей системой и опухолевым микроокружением. TNF- α , несмотря на второстепенную роль в запуске коагуляции, модулирует фибринолиз: на ранней стадии он стимулирует продукцию тканевого активатора плазминогена (t-PA) и урокиназы (uPA), тогда как на поздних этапах индуцирует экспрессию PAI-1, что приводит к торможению фибринолитической активности. Примечательно, что нейтрализация TNF- α не устраняет коагуляционные изменения, индуцированные

эндотоксином, что подтверждает его ограниченную роль в активации свертывающей системы.

Интерлейкин-1 (IL-1) активирует оба звена – коагуляционное и фибринолитическое, тогда как IL-6 преимущественно индуцирует запуск коагуляционного каскада. Оба цитокина существенно усиливают локальную воспалительную реакцию и вовлечены в развитие тромбообразования. В противоположность этому, интерлейкин-10 (IL-10) обладает антикоагулянтным эффектом, ингибируя экспрессию тканевого фактора, однако роль IL-10 в регуляции коагуляции до конца не определена и требует дальнейшего изучения.

Фибринолиз активируется как часть воспалительного ответа, приводя к образованию плазмина – ключевого фермента, расщепляющего фибрин. Продукты деградации фибрина (ПДФ), образующиеся при этом процессе, обладают выраженной биологической активностью: они увеличивают сосудистую проницаемость, служат хемоаттрактантами для нейтрофилов, активируют систему комплемента. Последнее инициирует каскад иммунных реакций, включая дегрануляцию тромбоцитов, гемолиз эритроцитов и повреждение клеточных мембран. Анафилатоксины комплемента (C3a, C4a, C5a) вызывают дегрануляцию тучных клеток и высвобождение гистамина, тем самым усиливая воспаление и способствуя миграции иммунных клеток в очаг повреждения [43].

Моноциты и макрофаги играют ведущую роль в активации коагуляции. Эти клетки продуцируют тканевой тромбопластин (ТФ), активированные формы факторов VII, X, IX и II, что обеспечивает альтернативные пути запуска коагуляционного каскада. В воспаленных тканях они формируют клеточно-фибриновые валы, ограничивающие распространение инфекции и токсических веществ. В опухолевой ткани активированные моноциты и макрофаги способствуют формированию локального диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), что ведёт к усилению тромбогенеза и образованию фибриновых барьеров. Последние не только защищают опухолевые клетки от иммунной системы, но и способствуют метастазированию, обеспечивая механическое оседание клеток в сосудах микроциркуляции.

Фибрин, как один из ключевых компонентов опухолевого микроокружения, выполняет ряд биологически значимых функций, способствующих поддержанию жизнеспособности и прогрессии опухолевого очага. Во-первых, фибриновые отложения формируют физический барьер, ограничивающий доступ клеток врождённого и адаптивного иммунитета, тем самым экранируя опухолевые клетки от цитотоксического воздействия. Во-вторых, фибрин служит не только структурным элементом внеклеточного матрикса, но и субстратом для биосинтетических процессов, при этом установлено, что интенсивность его утилизации опухолевыми клетками может в 10 раз превышать скорость метаболизма других белков. В-третьих, формируемый фибриновый каркас поддерживает пролиферацию фибробластов - клеток, играющих ключевую роль в ремоделировании опухолевой стромы. Активированные фибробласты, в свою очередь, секретируют ангиогенные и митогенные факторы, такие как VEGF, FGF и TGF- β , тем самым способствуя инвазии, васкуляризации и дальнейшему опухолевому росту.

Фибринолиз в зоне опухоли регулируется за счёт рецептор-связанной урокиназы (uPA), которая остаётся активной даже в присутствии ингибитора PAI-1 и PAI-2. Это обеспечивает локальный протеолиз фибрина, облегчая инвазию и миграцию опухолевых клеток [85].

У пациентов с опухолевым ростом отмечается глубокая дисфункция клеточного иммунитета. В частности, антигенпредставляющая функция дендритных клеток снижена. Пролиферация Т-лимфоцитов уменьшается, как и их способность к цитотоксическим реакциям. Гуморальный иммунитет долгое время остаётся нормальным, однако противоопухолевые антитела могут защищать злокачественные клетки от клеточного иммунитета, усиливая опухолевую прогрессию [94].

Иммунодефицитное состояние, формирующееся на поздних стадиях опухолевого процесса, обусловлено множественными нарушениями как врождённого, так и адаптивного звена иммунной системы. Ключевыми проявлениями данной дисрегуляции являются снижение функциональной

активности Т-лимфоцитов, натуральных киллеров (NK-клеток) и лимфокин-активируемых киллеров (LAK-клеток), а также выраженный цитокиновый дисбаланс со стороны опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов. Дополнительный вклад в иммуносупрессию вносит формирование фибринозных перицеллюлярных и периваскулярных структур, которые функционируют как физико-химический барьер, препятствующий взаимодействию опухолевых клеток с эффекторными элементами иммунной системы [98].

НМГ демонстрируют не только антикоагулянтные, но и противовоспалительные свойства:

- Подавляют экспрессию ТФ, индуцированную цитокинами (TNF- α , IL-1 β).
- Ингибируют взаимодействие лейкоцитов с эндотелием за счёт блокады Р-селектинов.
- Снижают продукцию провоспалительных цитокинов, включая TNF- α [201].

Экспериментальные исследования показали, что НМГ (например, далтепарин) превосходят нефракционированный гепарин (НГ) по противовоспалительной активности, способствуя экспрессии тромбомодулина и снижая воспалительный фон в зоне поражения [202].

Взаимосвязь цитокинов, системы гемостаза и опухолевого роста подчёркивает сложность патогенеза онкологических заболеваний. Активация коагуляции и фибринолиза способствует формированию опухолевого микроокружения, поддерживает рост злокачественных клеток и усиливает их резистентность к терапии. Фибрин и компоненты воспалительного ответа играют центральную роль в защите опухолевых клеток от иммунной системы.

Перспективные терапевтические стратегии, направленные на модуляцию воспалительно-коагуляционного звена, в том числе использование низкомолекулярных гепаринов и фармакологических ингибиторов отдельных этапов фибринолиза, формируют новую парадигму контроля опухолевой прогрессии и позволяют рассчитывать на повышение эффективности противоопухолевого лечения.

Паранеопластические нарушения гемостаза характеризуются персистирующей активацией как плазменного (коагуляционного), так и клеточного (тромбоцитарно-сосудистого) звена системы гемостаза, формируя состояние стойкой гиперкоагуляции. Такой дисбаланс не только повышает вероятность тромбоэмболических осложнений, но и усиливает прогрессирование опухолевого процесса, поддерживая ангиогенез, хроническое воспаление и активацию метастатического каскада [26, 176]. Патогенетически эти сдвиги обусловлены:

- повреждением структурной целостности и функциональной стабильности эндотелия под влиянием опухолевых клеток и цитокинового сигнала;
- не прямой и прямой активацией тромбоцитов, сопровождающейся усилением их адгезии и агрегации;
- секрецией опухолью прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза, смещающей баланс в сторону гиперкоагуляции;
- выраженной прокоагулянтной активностью опухоль-ассоциированных макрофагов и активированных моноцитов периферической крови.

Современная концепция тромбовоспаления рассматривает коагуляционный каскад, врождённый иммунитет и воспалительный ответ как единую интегрированную сеть сигналов, где каждый компонент усиливает другой, создавая самоподдерживающийся цикл, критически значимый для ангиогенеза и метастазирования. Центральным медиатором этого каскада выступают внеклеточные ловушки нейтрофилов (neutrophil extracellular traps, NETs) – ДНК-содержащие сетевидные структуры, обогащённые гистонами, миелопероксидазой, эластазой и иными гранулярными белками, высвобождаемые активированными нейтрофилами в ответ на опухолевые, инфекционные или стресс-индуцированные стимулы [203].

NETs обладают выраженными цитотоксическими и провоспалительными свойствами, играя значительную роль в патогенезе опухолеассоциированных воспалительных и тромботических процессов. Их патобиологическое действие реализуется через ряд ключевых механизмов. Во-первых, NETs индуцируют повреждение эндотелиального монослоя, сопровождающееся усиленной

экспрессией молекул клеточной адгезии, таких как ICAM-1 и VCAM-1, что способствует лейкоцитарной инфильтрации и нарушению сосудистой целостности. Во-вторых, под воздействием компонентов NETs активируется продукция провоспалительных цитокинов, включая IL-6 и IL-8, что усиливает локальный воспалительный ответ. Кроме того, NETs способствуют активации ТФ, усиливая генерацию тромбина и индуцируя агрегацию тромбоцитов, тем самым формируя тромбовоспалительный микрососудистый фенотип. Гистоны и матриксные металлопротеиназы, входящие в состав NET-структур, нарушают барьерную функцию сосудистой стенки и участвуют в деградации компонентов внеклеточного матрикса, облегчая инвазию опухолевых клеток и способствуя ремоделированию опухолевого микроокружения.

Таким образом, NETs выполняют двойную функцию: с одной стороны, являются элементом врождённого антиинфекционного ответа, а с другой – ключевым звеном опухоли-ассоциированного тромбогенеза, объединяя воспаление, иммунную дисфункцию и коагуляцию в едином патогенетическом континууме опухолевого микроокружения.

1.6 Прогнозирование риска тромбоза у онкологических больных

У онкологических пациентов вероятность развития геморрагических осложнений может быть существенно повышена в силу ряда патофизиологических факторов. Одним из ведущих механизмов является тромбоцитопения, возникающая вследствие цитотоксического действия химиотерапевтических агентов на мегакариоцитарный росток, что приводит к снижению продукции тромбоцитов в костном мозге. Данный эффект усугубляется при применении миелотоксических схем химиотерапии, а также в условиях опухолевой инфильтрации костного мозга.

Дополнительным клинически значимым фактором риска кровотечений является анатомическая близость опухолевого образования к магистральным сосудам, что ограничивает возможности применения стандартных протоколов

тромбопрофилактики, в частности, с использованием антикоагулянтной терапии (АКТ). В подобных клинических ситуациях врачу приходится учитывать необходимость предотвращения жизнеугрожающих тромбоэмболических осложнений, одновременно оценивая высокий риск развития массивных кровотечений, особенно при наличии опухолевой инвазии в сосудистую стенку или эрозивного поражения слизистых оболочек [204, 205].

Ретроспективный анализ 235 149 пациентов с онкологическими заболеваниями, проведённый Chew и соавт., продемонстрировал, что максимальная частота тромбоэмболических событий в течение первого года после установления диагноза регистрировалась при метастатическом раке поджелудочной железы [51]. Эти данные подчёркивают критическую зависимость риска венозных тромбоэмболий от стадии злокачественного процесса и локализации опухоли (таблица 1.3). В частности, наиболее высокий тромботический потенциал ассоциируется с опухолями желудочно-кишечного тракта, лёгких и гинекологической локализации, особенно в распространённых стадиях заболевания.

Таблица 1.3 - Риск ВТЭО в течение 1 года после обнаружения рака

Тип рака*	Случай/100 пациенто-лет
Поджелудочная железа	20.0
Желудок	10.7
Мочевой пузырь	7.9
Матка	6.4
Почки	6.0
Легкие	5.0

Таким образом, при формировании стратегии профилактики ВТЭО у онкологических пациентов требуется комплексный подход, предполагающий не только учёт индивидуальных параметров гемостаза, но и онкологического статуса больного. Ключевыми факторами при этом выступают топографо-анатомическая локализация опухолевого процесса, наличие или отсутствие метастатического поражения, а также характер и степень выраженности гематологических нарушений, индуцированных противоопухолевой терапией [53]. Такой

интегративный подход позволит повысить эффективность тромбопрофилактики и снизить частоту тяжёлых осложнений, обусловленных несбалансированной терапией.

В последние годы были разработаны и внедрены в клиническую практику ряд прогностических моделей, направленных на оценку вероятности развития ВТЭО у пациентов с онкологическими заболеваниями. Эти инструменты позволяют не только стратифицировать риск, но и оптимизировать индивидуализированные подходы к профилактике тромбозов, что особенно важно в условиях ограниченных ресурсов и гетерогенности злокачественных процессов.

Среди доступных прогностических инструментов наибольшее распространение получила модель Khorana, представляющая собой валидированный алгоритм для оценки риска ВТЭО у онкологических пациентов, получающих амбулаторную химиотерапию [176, 205]. Стратификация риска тромбозов базируется на совокупности клинико-лабораторных параметров, включающих тип злокачественного новообразования, ИМТ, а также количественные показатели периферической крови - уровень тромбоцитов, лейкоцитов и концентрацию гемоглобина. Использование данной модели позволяет количественно оценивать вероятность развития венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов и проводить обоснованный выбор тактики профилактики (таблица 1.4).

Применение шкалы Khorana даёт возможность своевременно выявлять подгруппы пациентов, находящихся в зоне высокого риска, и целенаправленно направлять профилактические мероприятия на эти категории, тем самым повышая клиническую эффективность и снижая вероятность развития жизнеугрожающих осложнений [29]. Кроме того, использование данной модели способствует улучшению качества онкологической помощи, позволяя клиницистам выстраивать стратегию ведения пациентов на основе доказательных подходов и принципов персонифицированной медицины.

Таблица 1.4 - Модель оценки рисков Khorana

Параметр	Баллы	Частота тромбозов/ 2,5 месяца наблюдения
Рак желудка, поджелудочной железы, высокодифференцированная глиома		
Рак легких, лимфома, опухоли женских половых органов, мочевыделительной системы, яичек		
Содержание тромбоцитов $>350 \cdot 10^9/\text{л}$		
Гемоглобин <100 г/л или применение препаратов стимулирующих эритропоэз		
Содержание лейкоцитов $>11 \cdot 10^9/\text{л}$		
Выраженное ожирение: $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$		
РИСК ТРОМБОЗОВ: Низкий Средний Высокий	≥ 3	

Особое внимание привлекает высокая частота тромбозов (61,1% случаев), регистрируемых еще до установления диагноза гинекологического рака, из которых 27,8% приходится на РЯ [205, 206]. Данный факт может быть объяснен тем, что клинические проявления этой патологии часто возникают на более поздних стадиях процесса, что затрудняет своевременную диагностику и лечение [207]. Таким образом, идентификация пациентов с высоким риском тромбоза, в том числе при неоплазиях женских половых органов, особенно РЯ, остается важной задачей современной онкологии и гематологии.

Тромбоцитоз у онкологических больных традиционно рассматривается как проявление паранеопластического синдрома, отражающего наличие воспалительного опухолевого микроокружения и гиперпродукции провоспалительных цитокинов. В многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях тромбоцитоз был идентифицирован как независимый прогностический маркер, коррелирующий с метастатическим потенциалом опухоли, в частности, при колоректальном раке [208]. Одним из возможных молекулярных механизмов развития тромбоцитоза при

злокачественных новообразованиях считается способность отдельных клонов опухолевых клеток к секреции тромбopoэтина (ТПО) – основного регулятора мегакариоцитарной дифференцировки и тромбоцитопоэза. Повышенная концентрация ТПО в плазме неоднократно фиксировалась у онкологических пациентов с реактивным тромбоцитозом [209].

Особый интерес представляют наблюдения, согласно которым повышение уровня ТПО в плазме сопровождается гиперпродукцией интерлейкина-6 (IL-6), при этом комбинация высоких значений ТПО и IL-6 ассоциирована с неблагоприятным клиническим прогнозом [210]. Экспериментальные исследования на животных моделях колоректального рака и рака яичников показали, что провоспалительный ответ, индуцируемый опухолевыми и иммунными клетками, способствует активации IL-6-зависимой секреции ТПО гепатоцитами, тем самым усиливая тромбоцитопоэз. При блокаде IL-6 данный эффект нивелируется, что свидетельствует о центральной роли этого цитокина в патогенезе опухолеассоциированного тромбоцитоза. Более того, было установлено, что клетки рака яичников способны непосредственно продуцировать биологически активный ТПО, стимулируя продукцию тромбоцитов за счёт прямого воздействия на мегакариоциты костного мозга [211].

В рамках Венского когортного исследования CATS (Vienna Cancer and Thrombosis Study) Rabinger и коллеги пересмотрели прогностическую ценность модели Khorana, предложив её модификацию с добавлением двух лабораторных показателей - уровня растворимого Р-селектина и концентрации D-димера [176, 212]. Согласно результатам шестимесячного наблюдения, частота развития венозных тромбoэмболических осложнений в зависимости от исходного балла по шкале Khorana составляла 1,5% при 0 баллах, 3,8% при 1 балле, 9,6% при 2 баллах и 17,7% при 3 баллах. Модифицированная модель CATS, включающая биомаркерные параметры, обеспечивала более точную стратификацию: частота ВТЭО в группах низкого (0 баллов), промежуточного (3 балла) и высокого риска (≥ 5 баллов) составила соответственно 1,0%, 10,3% и 35% [212].

Впоследствии Verso и соавт. предложили модифицированную шкалу оценки тромботического риска у онкологических больных, получившую название Protecht (от англ. Prophylaxis of Thromboembolism during Chemotherapy), разработанную на основе результатов рандомизированного клинического исследования. В данной модели учтены как стандартные параметры (тип опухоли, гематологические показатели), так и влияние химиотерапевтических агентов с высокой тромбогенностью, что позволило повысить прогностическую точность оценки риска ВТЭО [30]. В рамках данной модели в расчётный алгоритм шкалы Khorana был интегрирован дополнительный балл за применение противоопухолевых средств на основе цисплатина, карбоплатина или гемцитабина, что способствовало более точной идентификации подгруппы больных с высоким риском тромбозов и тромбоэмболических осложнений. У онкологических пациентов, отнесённых к категории высокого риска по шкале Protecht, применение НМГ сопровождалось статистически значимым снижением частоты ВТЭО. В клиническом исследовании относительный риск составил 0,27 (95% ДИ 0,09-0,78), что указывает на выраженный профилактический эффект преимущественно в подгруппах, выделенных на основании данной модели стратификации [28, 30, 176].

Сравнение четырёх прогностических шкал - Khorana, CATS, Protecht и TICS-Onco, проведённое на выборке из 876 пациентов с подтверждёнными ЗНО, показало отсутствие у какой-либо из них достаточной дискриминативной мощности для безусловного применения в рутинной практике [176, 213, 214]. Однако наилучшие показатели разграничения низкого и высокого риска (≥ 3 баллов) отмечены при использовании моделей CATS и Protecht. Полученные данные подчёркивают необходимость индивидуализированного подхода к оценке тромботического риска у онкологических пациентов с учётом клинико-лабораторного контекста, стадии заболевания и используемой схемы противоопухолевой терапии

Следует также подчеркнуть значимость биомаркеров в диагностике скрытых злокачественных новообразований у пациентов с перенесёнными эпизодами ВТЭО [215]. К числу информативных параметров относятся растворимый тканевой

фактор, растворимый Р-селектин, повышенные уровни С-реактивного белка и D-димера в постостром периоде, а также количество тромбоцитов более $350 \times 10^9/\text{л}$ и лейкоцитов более $11 \times 10^9/\text{л}$. Комплексная оценка этих показателей может существенно повысить точность стратификации риска и оптимизировать маршрутизацию пациентов с неустановленной этиологией тромботических событий.

1.7 Тромбоэмболические осложнения на фоне противоопухолевого лечения

Метод лечебного воздействия представляет собой один из наиболее значимых факторов, определяющих вероятность развития тромботических осложнений у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями [216], особенно при поражениях шейки матки, эндометрия и яичников [217]. Злокачественные новообразования женской репродуктивной системы, как правило, требуют мультидисциплинарного подхода, включающего радикальное хирургическое вмешательство, курсы лучевой терапии и системную химиотерапию, которые могут применяться как в виде монотерапии, так и в различных комбинациях. Каждая из указанных терапевтических модальностей обладает определённым тромбогенным потенциалом, реализуемым через прямое повреждение эндотелия, активацию коагуляционного каскада и индукцию провоспалительных цитокинов. В связи с этим тактика лечения должна определяться с учётом не только клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса, но и индивидуального тромботического профиля пациентки. Оценка факторов риска, ассоциированных с выбранным методом терапии, является необходимым элементом персонализированной профилактики и своевременной коррекции тромбоэмболических осложнений, особенно в периоперационном и постхимиотерапевтическом периодах.

При хирургическом лечении онкогинекологических пациентов послеоперационная ВТЭО является существенной проблемой. Ее развитие увеличивает длительность госпитализации и ассоциировано с повышением

летальности более чем в шесть раз [218]. Исследования показали, что частота ВТЭО зависит от вида вмешательства: при обширных операциях она может быть в три раза выше, чем при малоинвазивных процедурах (5,49% против 1,7%) [219]. Дополнительными факторами риска могут выступать продолжительность операции, уровень сывороточного альбумина, необходимость адъювантной терапии. Важное значение в оценке рисков уделяется уровню Д-димера до и после вмешательства, как показали многочисленные исследования [200, 220-222].

При рассмотрении химиотерапии следует отметить, что используемые лекарственные средства также могут существенным образом повышать риск ВТЭО [223]. Метаанализы клинических испытаний показали, что у пациентов, получавших цисплатин или бевацизумаб, риск тромботических осложнений выше по сравнению с теми, кто не получал эти препараты (Относительный риск 1,67 (95% ДИ 1,25-2,23) и 1,33 (95% ДИ 1,13-1,56) соответственно) [224]. Лечение тамоксифеном повышает риск ВТЭО в 2-7 раз [225]. В одном когортном исследовании установлено, что у половины пациенток с РЯ, получавших неоадъювантную химиотерапию, ВТЭО была диагностирована в период химиотерапевтических циклов до выполнения интервальной циторедуктивной операции [226]. Этот факт позволяет рассматривать неоадъювантную химиотерапию как фактор риска развития тромботических осложнений.

Лучевая терапия также напрямую влияет на риск тромбообразования. Исследование с участием 1027 прооперированных пациентов, включенных в два проспективных рандомизированных исследования по предоперационной лучевой терапии при раке прямой кишки, продемонстрировало значимое увеличение частоты ВТЭО при предоперационном облучении ($P = 0,01$) [227]. Анализ данных исследования COMPASS-CAT показал, что среди пациентов, получавших лучевую терапию, ВТЭО развивалась у 9,1% ($n=33$) при медиане наблюдения в 6 месяцев. Модель конкурирующего риска подтвердила, что лучевая терапия достоверно ассоциирована с повышением риска ВТЭО (ОР 2,47; 95% ДИ: 1,47-4,12; $p=0,001$). Стратификационный анализ выявил усиление риска ВТЭО у женщин по сравнению с мужчинами (10,8% против 2,7%; $p=0,03$), у лиц старше 50 лет (12,2% против 3,7%;

$p=0,011$), а также у пациентов, получавших антрациклинсодержащую химиотерапию (14,4% против 2,9%; $p<0,001$) и гормональную терапию (12,9% против 3,9%; $p<0,001$) [228]. Таким образом, результаты COMPASS-CAT подтверждают значимую корреляцию между лучевой терапией и риском ВТЭО.

Согласно данным когортного исследования, посвящённого анализу частоты и факторов риска ВТЭО у пациенток с РШМ, установлено, что проведение любого вида первичной противоопухолевой терапии сопровождается достоверным увеличением риска тромботических событий по сравнению с отсутствием лечения. В частности, хирургическое вмешательство ассоциировалось с повышением риска ВТЭО (ОР 1,492; 95% ДИ 1,186-1,877), а проведение химиотерапии с ещё более выраженным ростом риска (ОР 4,378; 95% ДИ 3,095-6,193), в то время как проведение химиотерапии в течение более 6 месяцев сопровождалось ОР 3,394 (95% ДИ 2,062-5,588). Лучевая терапия также оказывала значимое влияние, повышая риск ВТЭО до ОР 2,275 (95% ДИ 1,813-2,855) [229]. Анализ полученных данных демонстрирует, что при оценке тромботического риска у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями принципиально важно учитывать вид и продолжительность проводимой терапии. Профилактические мероприятия в отношении ВТЭО должны подбираться индивидуально и соотноситься с особенностями лечебного протокола, поскольку именно такая персонализация позволяет повысить безопасность лечения и уменьшить вероятность сосудистых осложнений.

Клинические наблюдения показывают, что проведение системной химиотерапии само по себе существенно усиливает склонность к тромбообразованию. Установлено, что использование цитостатиков приводит к шестикратному увеличению риска первичного ТГВ и удвоению вероятности его рецидива [230]. Кроме того, ряд современных противоопухолевых средств, включая антиангиогенные препараты, при применении в монорежиме характеризуются сравнительно низким прокоагулянтным эффектом, однако при сочетании с другими химиотерапевтическими агентами их тромбогенность может значительно возрасти.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что химиотерапия способна прямо или опосредованно стимулировать экспрессию тканевого фактора в макрофагах, моноцитах и эндотелиальных клетках. Помимо этого, протромбогенный эффект химиотерапии может быть обусловлен изменением баланса факторов и ингибиторов гемостаза: снижение концентрации протеинов С и S сочетается с одновременным повышением уровней фибриногена, фактора фон Виллебранда (vWF) и фактора VIII. Ряд исследований продемонстрировал активацию гемостаза у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне химиотерапии, однако патогенетические механизмы этих процессов до конца не ясны [231].

На сегодняшний день отсутствует единое мнение о прогнозировании тромботического риска у онкологических больных, получающих химиотерапию, исходя из конкретных маркеров активации гемостаза или других лабораторных показателей [232]. Необходимы дальнейшие исследования для определения клинически значимых биомаркеров, позволяющих более точно оценивать риск тромботических осложнений и индивидуализировать тактику профилактики и лечения у данной категории пациентов.

Данные клинических исследований и крупномасштабных эпидемиологических наблюдений убедительно свидетельствуют о значительном увеличении риска ВТЭО у онкологических пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию. В одном из ретроспективных контролируемых исследований с 15-летним периодом наблюдения было установлено, что проведение химиотерапии ассоциируется с существенным повышением тромботического риска: ОР составил 6,5 (95% ДИ 2,1-20,2) по сравнению с общей популяцией. Для сравнения, у пациентов с ЗНО, не получающих химиотерапевтического лечения, риск был ниже - ОР 4,1 (95% ДИ 1,9–8,5). Эти результаты подчёркивают вклад цитостатической терапии в усиление протромботического статуса, вероятно, за счёт повреждения эндотелия, активации коагуляционного каскада и дисбаланса цитокиновой регуляции [233]. В другом

исследовании было показано, что у пациентов, получавших неоадьювантную химиотерапию, вероятность развития ВТЭО была значительно выше: относительный риск составил 2,2 (95% ДИ 1,8-2,6) по сравнению с больными, не подвергавшимися химиотерапевтическому лечению [234]. Схожую тенденцию выявили и у пациентов с метастатическим поражением, проходивших противоопухолевую терапию: относительный риск ВТЭО достигал 2,4 (95% ДИ 1,7-3,3).

В проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании, охватившем больных с различными формами ЗНО, получавших химиотерапию, частота ВТЭО составила 1,93%, варьируя в зависимости от локализации опухолевого процесса [235]. Для ранних стадий РМЖ при отсутствии адьювантного химиотерапевтического лечения риск тромботических осложнений оставался низким и находился в пределах 0,2-0,8%. Однако прием тамоксифена дополнительно повышает этот риск [236]. У пациенток с раком молочной железы, получающих адьювантную химиотерапию в сочетании с тамоксифеном, тромботические осложнения встречались в 4 раза чаще, чем у больных, получающих только гормональную терапию (4,2-9,6% против 1,0-1,6%) [237]. По данным ретроспективных исследований, проведение адьювантной химиотерапии в течение шести недель после операции увеличивало частоту тромботических осложнений у пациенток с раком молочной железы (2,1% против 0,8% у не получавших химиотерапию) [238].

Химиотерапия, проводимая у пациентов с распространенным опухолевым процессом и метастазами, значительно увеличивает риск ВТЭО. У больных раком молочной железы IV стадии частота тромботических осложнений при проведении химиотерапии достигает 17%. Патогенетическая ассоциация между проведением системной химиотерапии и развитием тромбозов подтверждена при ряде онкологических заболеваний, включая лимфомы, РЯ, опухоли предстательной железы, глиомы и рак мочевого пузыря [226, 239, 240].

Дополнительное усиление тромботического риска отмечается при использовании антиангиогенных и цитокиномодулирующих препаратов, таких как

SU5416 (ингибитор аутофосфорилирования VEGF-рецептора), талидомид и леналидомид, особенно при их сочетании с химиотерапевтическими схемами [241]. В частности, среди 19 пациентов, получавших комбинацию гемцитабина, цисплатина и SU5416, тромботические осложнения развились у восьми человек [242]. При применении изолированно SU5416 тромбоэмболические осложнения встречались реже. У части пациентов наблюдалось повышение маркеров активации гемостаза, таких как протромбиновые фрагменты 1+2 (F1+2) и тромбин-антитромбиновые комплексы (ТАТ), как до начала терапии, так и в процессе лечения, что сопровождалось повышенным риском тромбоэмболий [243].

Талидомид приводит к увеличению частоты ВТЭО как при самостоятельном применении, так и при его включении в комбинированные схемы. У пациентов с множественной миеломой, получающих талидомид в монорежиме, частота ВТЭО составляет 3-4%, тогда как при сочетании препарата с дексаметазоном или иными химиотерапевтическими средствами она возрастает до 9-58%. Схожие показатели тромботических осложнений наблюдаются и при использовании талидомида в комбинации с химиотерапией при других опухолевых процессах. Леналидомид также увеличивает риск тромбозов примерно до 4%, а при совместном назначении с дексаметазоном - до 19% [244, 245].

Несмотря на убедительные данные о том, что системная химиотерапия способствует развитию как венозных, так и артериальных тромбозов у онкологических пациентов, механизмы, лежащие в основе этих осложнений, полностью не расшифрованы. Выраженность тромбогенного эффекта определяется характером химиотерапевтических схем, биологическими особенностями и стадией опухоли, а также индивидуальными факторами риска и сопутствующей патологией. Необходимы дальнейшие исследования для разработки оптимальных стратегий профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов, получающих химиотерапию.

1.7.1 Патогенез тромбоза на фоне химиотерапии

Анализ патогенетических механизмов тромбообразования у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, осложняется рядом факторов. Прежде всего, это невозможность детально оценить исходное состояние системы гемостаза, включая наличие врожденных или приобретенных форм тромбофилии, а также влияние коморбидных состояний. Применение различных химиотерапевтических препаратов и их комбинаций осложняется тем, что каждое средство обладает собственным набором прокоагулянтных свойств.

К числу установленных тромбогенных эффектов химиотерапии относят повреждение эндотелиального покрытия сосудов, активацию тромбоцитов, усиление экспрессии тканевого фактора, а также повышение содержания фосфатидилсерина, циркулирующих микрочастиц и внеклеточной ДНК [236, 239]. Эти процессы сопровождаются подавлением фибринолиза, нарушением функции естественных антикоагулянтных систем и другими изменениями, смещающими равновесие гемостаза в сторону гиперкоагуляции.

Механизмы, лежащие в основе этих изменений, во многом связаны с активацией внутриклеточных сигнальных путей, индуцированных химиопрепаратами. Под воздействием этих факторов эндотелиальные клетки и другие элементы сосудистой стенки начинают активно синтезировать провоспалительные медиаторы, что приводит к их повреждению и активации. Такое прямое токсическое влияние снижает чувствительность эндотелия к простаглицлину - ключевому регулятору сосудистого тонуса и антиагрегантной активности.

Нарушение целостности эндотелия сопровождается повышением уровня vWF и усилением экспрессии селектинов и молекул клеточной адгезии, включая ICAM и VCAM [246, 247]. Под действием этих молекул лейкоциты направляются к зоне повреждения и фиксируются на эндотелиальной поверхности при участии селектинов, интегринов и других адгезивных структур [248]. Значимую роль играет Р-селектин, который, взаимодействуя с Р-селектин-гликопротеиновым лигандом-1

(PSGL-1) на лейкоцитах, индуцирует экспрессию тканевого фактора моноцитами [249]. В ответ на эти сигналы лейкоциты выделяют прокоагулянтные медиаторы и обеспечивают привлечение нейтрофилов и макрофагов, формируя локальное воспалительное и тромботическое микроокружение [250].

Таким образом, химиотерапия выступает мощным катализатором сложных патогенетических каскадов, включающих в себя активацию эндотелия, тромбоцитов, лейкоцитов и факторов свертывания. Эти процессы в совокупности создают условия для повышенного тромботического риска, что требует поиска оптимальных стратегий профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у онкологических больных.

Повреждение эндотелия под действием химиотерапевтических препаратов существенным образом отражается на уровне и функциональной активности ADAMTS13 и vWF, создавая условия для развития тромботической микроангиопатии у онкологических пациентов. При длительном накоплении химиопрепаратов возможна ситуация, когда больные, находящиеся в ремиссии по основному заболеванию, спустя несколько месяцев от начала терапии погибают от осложнений, связанных с ТМА, уровень смертности при этом может достигать 72% [246, 247].

Атипичные гемолитико-уремические синдромы, сходные по клиническим проявлениям с аГУС, могут возникать при использовании ингибиторов тирозинкиназ и блокаторов СЭФР [251]. В нормальных условиях СЭФР способствует снижению сосудистого тонуса, стимулируя эндотелий к синтезу оксида азота и простациклина. Химиотерапевтическое подавление этой системы приводит к ангиоспазму, повышению артериального давления и повреждению эндотелия в микроциркуляторном русле. На этом фоне нарушается клубочковая фильтрация, что способствует прогрессированию почечной недостаточности. Прекращение приёма препаратов-триггеров или проведение плазмафереза позволяет лишь частично уменьшить выраженность симптомов, но не устраняет ключевые механизмы формирования ТМА. В то же время использование ингибиторов системы комплемента демонстрирует значительно более выраженный

терапевтический эффект, что указывает на ведущую роль комплемент-опосредованных механизмов в формировании эндотелиального повреждения и микрососудистого тромбообразования при данной патологии [164, 176].

ТМА при ЗНО может быть индуцирована определёнными химиотерапевтическими агентами. Описана ТМА при терапии митомицином С, где она проявлялась острым некардиогенным отёком лёгких и развитием респираторного дистресс-синдрома. Патогенетически это состояние связано с выраженной активацией эндотелия, что подтверждается увеличением концентраций tPA, тромбомодулина и PAI-1 [176, 241].

Гемцитабин также ассоциирован с возникновением ТМА, и ведущим механизмом её формирования считается кумулятивное эндотелиотоксическое действие препарата. Морфологически выявляются характерные признаки ТМА: утолщение стенок капилляров, фибриноидные отложения, гранулярные иммунные комплексы, участки эндотелиального некроза и отложение компонентов системы комплемента, преимущественно C3. Учитывая выраженное участие комплемент-зависимых механизмов в патогенезе, терапевтическое применение ингибиторов комплемента (например, экулизумаба) рассматривается как патогенетически обоснованный подход в лечении гемцитабин-индуцированной ТМА.

Нейтрофилы, инфильтрирующие опухолевую ткань и формирующие важный компонент её микроокружения, выделяют широкий спектр цитокинов и хемокинов, тем самым поддерживая выживание злокачественных клеток и снижая чувствительность опухоли к химиотерапии. Умеренная нейтропения нередко сопровождается лучшим терапевтическим ответом, хотя ранее это расценивалось как случайное явление. Усиление внимания к роли нейтрофилов в формировании лекарственной резистентности привело к повышенному интересу к механизму NETоза, связанному с образованием внеклеточных нейтрофильных ловушек. Количество циркулирующей ДНК, в том числе внеклеточной ДНК (вкДНК), рассматривается как маркер эффективности противоопухолевой терапии [252].

Химиотерапия нередко ассоциируется с увеличением концентрации вкДНК в крови и развитием гиперкоагуляции. У пациентов с опухолями легкого

повышение уровня вкДНК отмечается как до начала, так и после курсов химиотерапии. При этом характеристики вкДНК в условиях рака сходны с ДНК NETs. Повышение уровня внеклеточной ДНК, значительная часть которой может высвобождаться нейтрофилами, ассоциируется с формированием химиорезистентности. Наиболее выраженный терапевтический ответ наблюдается у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого III-IV стадий, у которых концентрации свободной ДНК и гистонов остаются сниженным [253].

Таким образом, патогенез тромботических осложнений на фоне химиотерапии многогранен и включает повреждение эндотелия, нарушение регуляции факторов свертывания и фибринолиза, иммунные и воспалительные механизмы, а также участие нейтрофилов и внеклеточной ДНК, влияющих на эффективность лечения и резистентность опухоли к химиотерапии.

1.7.2 Маркеры активации гемостаза в мониторинге тромботического риска на фоне химиотерапии

Исследования демонстрируют, что системная химиотерапия у онкологических пациентов сопровождается повышением концентраций маркеров активации гемостаза, включая комплексы тромбин-антитромбин (ТАТ), фрагменты F1+2, фибринопептид А и D-димер. В ряде работ оценивали изменения уровня фибринопептида А у больных с метастатическими опухолями различной локализации до и после введения химиотерапевтических препаратов, таких как доксорубицин, метотрексат, винкристин и триметрексат [254]. Повышение содержания фибринопептида А отмечалось уже через 45 минут после введения лекарственных средств. Интересно, что одновременное введение 5000 ЕД нефракционированного гепарина могло предотвратить этот подъем [255].

В исследовании, изучающем степень активации гемостаза у пациентов с неходжкинской лимфомой, которые получали либо более интенсивный режим COP-BLAM (циклофосфамид, винкристин, преднизон, блеомицин, доксорубицин, прокарбазин), либо менее интенсивный протокол COP. При использовании схемы

COP-BLAM концентрации комплексов ТАТ и фрагментов F1+2 значительно увеличивались уже спустя четыре часа после инфузии, тогда как при применении протокола COP подъём этих показателей был менее выраженным и статистически недостоверным [256].

Быстрая активация гемостаза на фоне химиотерапии ассоциирована с повышением экспрессии ТФ и активация эндотелия. *In vitro* показано, что паклитаксел способен индуцировать тромбин-зависимую экспрессию тканевого фактора эндотелиальными клетками. Предполагается, что данное явление связано с активацией сигнальных путей, в частности с-Jun NH2-концевой киназы. Доказано также прямое токсическое действие блеомицина на эндотелий, что подтверждено данными гистологических исследований лёгких у мышей (вакуолизация и некроз эндотелиальных клеток). В целом, разнообразные противоопухолевые препараты могут повреждать эндотелий, обнажая субэндотелиальный матрикс и способствуя адгезии и агрегации тромбоцитов, а также активации тканевого фактора субэндотелия [50, 230].

Помимо этого, химиотерапия способствует активации тромбоцитов, что коррелирует с повышением уровня интерлейкина-1 (IL-1) в плазме. IL-1, в свою очередь, является мощным индуктором экспрессии тканевого фактора моноцитами и эндотелием, усиливая прокоагулянтный потенциал.

Химиотерапия оказывает выраженное влияние на сосудистый эндотелий, вызывая его активацию и повреждение, что сопровождается повышением уровней ключевых маркеров прокоагулянтной активности - vWF и фактора VIII. У пациентов с опухолями головы и шеи, у которых на фоне терапии блеомицином, виндезином и цисплатином развивались тромботические осложнения, фиксировали выраженное повышение уровня vWF в плазме. Аналогичные изменения были выявлены и у больных с герминогенными опухолями яичка, получавших комбинированную химиотерапию с включением цисплатина и блеомицина [257]. Повышение концентрации vWF в ходе химиотерапии может объясняться как прямым цитотоксическим воздействием препаратов на эндотелий, так и опосредованным влиянием воспалительных медиаторов, прежде всего IL-6,

уровень которого возрастает под действием противоопухолевой терапии. У пациентов с раком молочной железы и немелкоклеточным раком лёгкого зафиксировано достоверное увеличение уровней IL-6 после курсов химиотерапии по сравнению с исходными значениями, что подтверждает участие воспалительного компонента в формировании эндотелиальной дисфункции.

Особое значение в этом контексте имеет развитие микроангиопатической тромбоцитопении, наблюдаемое при терапии митомицином С и гемцитабином. Одним из патогенетических механизмов считается образование сверхбольших мультимеров vWF, устойчивых к расщеплению металлопротеазой ADAMTS13. Это особенно характерно для пациентов, получающих сочетанную терапию химиопрепаратами и циклоспорином. Нарушение деградации мультимеров vWF сопровождается усиленной агрегацией тромбоцитов и способствует формированию микрососудистых тромбов, что клинически манифестирует как ТМА.

Исследования также указывают на снижение уровня протеина С во время химиотерапии. У пациенток с раком молочной железы применение схемы циклофосфамид-метотрексат-5-фторурацил к восьмому дню лечения сопровождалось уменьшением концентрации и активности протеинов С и S, а также снижением активности фактора VII, что свидетельствует об их потреблении и вторичной активации системы гемостаза. На фоне уменьшения активности протеина С фиксировался рост уровня фибринопептида А [230, 240]. При этом остаётся неясным, обусловлено ли такое снижение повышенным расходом протеина С вследствие усиленной генерации тромбина или является прямым проявлением цитотоксического действия химиотерапии.

L-аспарагиназа, применяемая при лечении острого лимфобластного лейкоза, также оказывает значимое влияние на риск тромбозов. Препарат подавляет печёночный синтез белков, приводя к снижению концентраций факторов свертывания и природных антикоагулянтов (фибриногена, плазминогена, антитромбина, протеинов С и S и др.). На фоне терапии L-аспарагиназой у взрослых и детей отмечается рост частоты тромбозов, особенно через 1-2 недели

от начала лечения, что совпадает с минимальными уровнями антикоагулянтов. Снижение антитромбина коррелирует с повышением маркеров активации гемостаза, включая фибринопептид А, ТАТ и фрагменты F1+2.

Иммунотерапевтические препараты, подобно химио- и гормональным средствам, также могут обладать выраженным протромбогенным действием. Комбинированное применение леналидомида или талидомида с дексаметазоном существенно повышает вероятность развития ВТЭО. Хотя точные механизмы этого явления окончательно не установлены, предполагают участие эндотелиального повреждения, приобретённой резистентности к протеину С и нарушений в регуляции катепсина G - одного из активаторов тромбоцитов.

В совокупности использование противоопухолевых препаратов вызывает многокомпонентные изменения со стороны системы гемостаза, включая активацию эндотелия, повышение экспрессии тканевого фактора, а также изменение концентраций факторов свертывания и природных ингибиторов коагуляции. Эти процессы лежат в основе увеличения тромботического риска у онкологических пациентов и подчеркивают необходимость тщательного мониторинга и индивидуального подбора профилактических и терапевтических стратегий АКТ.

Несмотря на то, что тип ЗНО и стадия заболевания остаются ключевыми факторами, определяющими риск тромботических осложнений у онкологических больных, значительное влияние на этот риск оказывает и характер применяемых химиотерапевтических агентов. Наиболее высокий риск тромбоза отмечается у пациентов, получающих многокомпонентные схемы химиотерапии, где возможны синергические прокоагулянтные эффекты отдельных препаратов. В большинстве действующих клинических рекомендаций до сих пор не предусмотрена рутинная тромбопрофилактика для онкологических пациентов, получающих химиотерапию. Однако, при наличии у пациентов высокого риска тромбоэмболических осложнений, такая профилактика может быть целесообразна.

Обнаруженные протромбогенные свойства химиотерапевтических препаратов указывают на необходимость учитывать возможность одновременной

антикоагулянтной профилактики. Более детальное понимание патогенетических механизмов развития тромбоза, ассоциированного с химиотерапией, позволит разработать оптимальные схемы АКТ, способные минимизировать как тромботический риск, так и вероятность геморрагических осложнений.

Перспективным направлением дальнейших исследований является создание и клиническая валидация прогностических инструментов, позволяющих более точно стратифицировать риск венозных тромбозов у пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию. Использование подобных моделей могло бы повысить индивидуальную точность прогнозирования и обоснованность решений относительно необходимости профилактической антикоагулянтной терапии в конкретных клинических ситуациях [28-30, 176]. Кроме того, остаётся актуальной задачей проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности различных режимов профилактики ВТЭО у онкологических пациентов на фоне химиотерапии, с учётом молекулярных, клинико-гематологических и фармакодинамических характеристик [238, 242].

Таким образом, хирургические вмешательства, а также химио- и лучевая терапия в различной степени способствуют повышению риска тромботических осложнений у онкологических пациентов. Эти факторы необходимо учитывать при выборе оптимальной стратегии профилактики и лечения ВТЭО в данной категории больных.

1.8 Принципы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных

Одно из ранних исследований Р. Prandoni и соавт. выявило убедительные клинические преимущества НМГ у пациентов с ЗНО и тромбозом. При сопоставлении с НФГ трёхмесячная смертность снизилась с 33,3 % до 6,7 %, что указывает на более благоприятный прогноз при использовании НМГ в данной популяции больных [258]. Одним из ключевых терапевтических преимуществ

НМГ является высокая воспроизводимость антикоагулянтного эффекта, обусловленная значительной биодоступностью и преимущественным ингибированием факторов внешнего (тканевого) пути свертывания крови [136].

Следует подчеркнуть, что НМГ не являются взаимозаменяемыми в полном объёме: каждый препарат обладает уникальными молекулярными характеристиками, степенью сульфатирования, длиной полисахаридной цепи и различным соотношением анти-Ха/анти-IIa активности. Эти различия определяют индивидуальные фармакодинамические свойства, вариабельность в метаболизме и клиническую эффективность. Указанные характеристики обуславливают пролонгированное и стабильное антикоагулянтное действие, благодаря чему возможен переход к режиму введения один или два раза в сутки. Современные руководства рекомендуют ориентироваться на массу тела пациента при расчёте дозы, поскольку рутинное измерение анти-Ха-активности даёт ограниченную дополнительную пользу [259, 260].

Механизм действия НМГ более многофакторный, чем у НФГ: помимо блокирования каскада коагуляции на ранних стадиях, НМГ уменьшают высвобождение фактора фон Виллебранда и усиливают секрецию ингибитора пути тканевого фактора, что может повышать их клиническую эффективность в профилактике и лечении тромбозов у онкобольных.

И НМГ, и НФГ имеют схожий перечень противопоказаний [261]:

- гиперчувствительность или аллергические реакции;
- геморрагический диатез;
- тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$;
- ГИТ в анамнезе;
- активные язвы желудка или кишечника;
- текущее тяжёлое кровотечение;
- недавнее внутримозговое кровоизлияние;
- тяжёлую, не контролируемую АГ;
- тяжёлые заболевания печени (включая варикоз пищевода);
- острый бактериальный эндокардит.

К наиболее частым побочным явлениям гепаринов относят кровотечения, аллергические реакции, местные осложнения (боль, раздражение, гематомы), тромбоцитопению, остеопороз при длительной терапии и, редко, транзиторное повышение печёночных ферментов. У НМГ риск иммунной тромбоцитопении и остеопороза значительно ниже, что улучшает их профиль безопасности для онкологических пациентов [262, 263].

НМГ сохраняют выраженную анти-Ха-активность, но слабее инактивируют фактор Па. Соотношение анти-Ха к анти-Па для НФГ близко к 1:1, тогда как для типичных НМГ оно варьирует в пределах 2:1 – 5:1.

Несмотря на расширение арсенала антикоагулянтных препаратов, включая синтетические пентасахариды, прямые ингибиторы тромбина и активированного фактора Ха, НМГ по-прежнему занимают ключевые позиции в профилактике и лечении ВТЭО. Их клиническая эффективность, безопасность и предсказуемость фармакодинамического действия подтверждены в многочисленных рандомизированных исследованиях, в том числе среди онкологических пациентов.

Среди НМГ эноксапарин выделяется одним из наивысших коэффициентов соотношения анти-Ха/анти-Па активности, что определяет его выраженное ингибирующее воздействие на ранние стадии коагуляционного каскада до образования тромбина. Теоретически такая направленность действия может обуславливать более выраженный профилактический эффект эноксапарина по сравнению с другими представителями класса, такими как дальтепарин или надропарин. Однако прямые сравнительные исследования остаются ограниченными, что делает необходимым дальнейшее изучение специфики действия каждого из НМГ в контексте конкретных клинических сценариев [264].

Каждый НМГ обладает уникальным балансом антитромботической эффективности и риска кровотечений. Так, бемипарин при дозах, эквивалентных эноксапарину, сопровождается меньшей кровопотерей; дозировки выше 5000 МЕ почти не оказывают анти-Па-действия и не удлиняют АЧТВ, ТВ и ПВ [21, 23].

Профилактические дозы НМГ обычно не превышают 3400 анти-Ха МЕ и вводятся подкожно однократно в сутки. Длительность профилактики зависит от

клинической ситуации и оцениваемого риска тромбозов. Активно изучаются оптимальные схемы применения НМГ у пациентов с ЗНО, причём важным преимуществом остаётся возможность амбулаторного самостоятельного введения без регулярного лабораторного мониторинга, в отличие от НФГ.

НМГ в меньшей степени влияют на АЧТВ и ТВ, так как преимущественно блокируют фактор Ха и внешний путь коагуляции; напротив, эффект НФГ опосредован как анти-Па, так и анти-Ха механизмами. Структурная неоднородность молекул НФГ способствует взаимодействию с множеством плазменных и клеточных белков, повышая вариабельность клинического ответа. Дополнительно НФГ связывается с PF4, что может запускать ГИТ [265].

ГИТ – редкое, но тяжёлое осложнение терапии гепарином, опосредованное антителами к комплексам PF4-гепарин. Часто ГИТ встречается у пациентов кардиохирургического профиля (35–65 %), получающих высокие дозы НФГ во время операций с ИКК, а также у больных, получающих НФГ не менее недели после ортопедических, сосудистых или крупных абдоминальных вмешательств.

Механизм антикоагулянтного действия нефракционированного гепарина опосредуется через его взаимодействие с АТ III, при этом при использовании высоких доз возможно истощение запасов данного естественного ингибитора свертывания. Эти эффекты обеспечивают более выраженное антитромботическое действие при использовании сравнительно меньших доз по сравнению с НФГ [266].

Оба класса гепаринов взаимодействуют с АТ III и кофактором II гепарина, однако спектр подавляемых факторов различается: НФГ преимущественно блокирует Па, IXa и XIa, тогда как НМГ сильнее воздействуют на Ха, XIIa и калликреин [267]. В результате НМГ обеспечивают более стабильный антикоагулянтный эффект, меньший риск осложнений и удобный режим дозирования.

Варфарин остаётся одним из самых распространённых пероральных антикоагулянтов благодаря предсказуемости, хорошей биодоступности и возможности длительного применения. Однако его недостатки – необходимость частого контроля дозы (из-за вариабельности МНО) и риск геморрагий, в том числе

тяжёлых. Даже в терапевтическом диапазоне МНО возможны серьёзные кровотечения, что особенно актуально для пожилых и коморбидных пациентов, характерных для онкологии. Добавление других препаратов может усиливать побочные эффекты.

Отмечено, что у некоторых больных развивается избирательная гиперчувствительность фактора IX к кумаринам: его уровень падает до 1-3 % при сохранении 30-40 % других К-зависимых факторов. Такое состояние не отражается в протромбиновом времени, но резко повышает кровоточивость. Генетически это связано с двумя мутациями в пропептидной области фактора IX, ответственной за взаимодействие с карбоксилазой. Частота таких вариантов составляет около 1,5 %, что подчёркивает необходимость индивидуального подбора дозы варфарина.

Фондапаринукс, селективный ингибитор активированного фактора X, был изучен в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы OASIS-5/Michelangelo, в котором сравнивалась его эффективность и безопасность с эноксапарином [268]. Назначение фондапаринукса в дозе 2,5 мг подкожно один раз в сутки (в течение восьми дней либо до выписки) продемонстрировало сопоставимую антикоагулянтную эффективность по сравнению с эноксапарином (1 мг/кг дважды в сутки), при этом наблюдалась меньшая частота как массивных (2,2% против 4,1%), так и умеренных (1,1% против 3,2%) кровотечений. В течение 180-дневного периода наблюдения в группе фондапаринукса также было зафиксировано снижение общей летальности (5,8% против 6,5%) и частоты инсультов (1,3% против 1,7%). Однако определённым ограничением его применения стало выявленное увеличение частоты тромбозов, связанных с катетерами, что сопровождалось ростом частоты инфаркта миокарда и инсульта: 0,9% в группе фондапаринукса + НФГ, против 0,4% при применении эноксапарина и 0,2% - при его комбинации с НФГ ($p = 0,001$). Это связывают с отсутствием у фондапаринукса влияния на уже образованный тромбин, что может быть критичным при наличии тромбогенного субстрата, особенно в условиях катетеризации. Ввиду этого, фондапаринукс целесообразно применять у пациентов

с высоким риском кровотечений, которым не предполагается установка центральных венозных катетеров или иных инвазивных вмешательств.

Ривароксабан и апиксабан – прямые пероральные ингибиторы Ха, доказавшие эффективность в профилактике инсульта и снижения смертности при неклапанной ФП. Полученные данные стали основанием для изучения их применения у онкопациентов.

Апиксабан продемонстрировал, что у больных ФП, непригодных для антагонистов витамина К, он достоверно уменьшает риск инсульта или системной эмболии по сравнению с ацетилсалициловой кислотой, не увеличивая серьёзные кровотечения, включая внутричерепные или летальные. Препарат также не повышал риск геморрагического инсульта и превосходил АСК в снижении риска инсульта, системной эмболии и инфаркта миокарда.

Ривароксабан, прямой ингибитор фактора Ха, продемонстрировал высокую клиническую эффективность в серии исследований RECORD, где превзошёл эноксапарин по эффективности профилактики ВТЭО при сопоставимом профиле безопасности. Эти данные были дополнительно подтверждены в масштабном многоцентровом наблюдательном исследовании XAMOS, охватившем 17 701 пациента в 250 клинических центрах 37 стран [269]. Применение ривароксабана сопровождалось снижением частоты всех тромботических событий (0,89% против 1,35%) и симптоматических форм ВТЭО (0,65% против 1,02%) по сравнению с эноксапарином, а также демонстрировало более низкую частоту тромбоцитопении при аналогичном уровне геморрагических осложнений. Эти данные подтверждают благоприятный профиль ривароксабана в аспекте соотношения эффективность/безопасность, что позволяет рассматривать его наряду с другими представителями ПОАК - апиксабаном и фондапаринуксом, как перспективное средство профилактики и лечения ВТЭО у широкого круга пациентов, включая онкологических больных. Указанные препараты демонстрируют селективность действия, стабильную фармакокинетику, удобство дозирования и сниженный риск лекарственных взаимодействий, что особенно актуально в условиях полимедикации и иммуносупрессии, сопровождающих лечение ЗНО.

Селективные ингибиторы тромбина, действующие путём обратимого или необратимого подавления тромбина и блокирования тромбин-индуцированной активации и агрегации тромбоцитов [4]. В отличие от гепаринов, их активность не зависит от АТ III, они не связываются с плазменными белками и способны инактивировать тромбин, уже связанный с фибрином, обеспечивая более точечное воздействие на тромбообразование (таблица 1.5).

Таблица 1.5 - Достоинства и недостатки различных классов антикоагулянтов

	АВК	НМГ	Прямые ингибиторы тромбина (анти-IIa)
Достоинства	Пероральное применение Обширные клинические испытания Возможность контролировать антикоагулянтную активность Наличие антидота Возможность применения при почечной недостаточности	Быстрое наступление терапевтического эффекта Мало взаимодействий с другими препаратами Обширные клинические испытания Возможность контролировать антикоагулянтную активность Не требуется постоянный лабораторный контроль	Пероральное применение Быстрое наступление терапевтического эффекта Мало лекарственных взаимодействий с другими препаратами Отсутствие нужды в лабораторном контроле
Недостатки	Отсутствие моментального эффекта Множество взаимодействий с другими лекарствами и пищевыми продуктами Тяжелый подбор индивидуальной дозы Узкое терапевтическое окно Требуется частый лабораторный контроль	Парентеральное введение Отсутствие антидота Не рекомендуется при почечной недостаточности Требуется строгое наблюдение применения	Небольшое количество клинических испытаний Отсутствие антидота Требуется осторожность применения при почечной недостаточности Требуется строгое наблюдение применения

Оптимальные сроки и продолжительность АКТ гепаринами у онкологических больных продолжают активно обсуждаться. Согласно одной из концепций, дооперационный период следует рассматривать как время, когда

необходимо нормализовать гемостаз без чрезмерной активации противосвёртывающих механизмов.

После радикального удаления опухолевого очага, сопровождающегося снижением вероятности диссеминации опухолевых клеток, предполагается, что использование антикоагулянтной терапии, направленной на активацию противосвёртывающих механизмов, может способствовать усилению противоопухолевой резистентности организма. Тем не менее, большинство исследователей склоняются к более прагматичному подходу, при котором предпочтение отдаётся проведению предоперационной профилактической антикоагулянтной терапии гепаринами (НФГ или НМГ) у онкологических пациентов с умеренным и высоким риском развития тромбозомболических осложнений, как наиболее целесообразной стратегии [270].

В условиях активации противосвёртывающих звеньев системы гемостаза уменьшается адгезивная способность циркулирующих опухолевых клеток, что, теоретически, может препятствовать их оседанию и последующей колонизации в отдалённых органах и тканях. Оперативное вмешательство, в свою очередь, сопровождается дополнительной активацией коагуляции, вызванной механическим повреждением сосудов и тканей, действием анестетиков, а также вынужденной иммобилизацией пациента, связанной с использованием миорелаксантов и общей анестезией.

Современные клинические рекомендации и международные гайдлайны последовательно подчёркивают необходимость проведения периоперационной профилактики венозных тромбозомболий у онкологических пациентов с использованием НМГ или НФГ [271]. Согласно существующим стандартам, рекомендованная доза НМГ для профилактики составляет 3400 анти-Ха МЕ в сутки, а для НФГ – 5000 МЕ с трёхкратным введением в течение суток. Продолжительность антикоагулянтной профилактики должна составлять не менее одного месяца после хирургического вмешательства.

При наличии в анамнезе эпизодов ВТЭО возникает необходимость продления антикоагулянтной терапии за рамки стандартных сроков. В

клинической практике стандартным подходом остаётся длительное назначение антагонистов витамина К, преимущественно варфарина, с контролем МНО на протяжении 3-6 месяцев после эпизода тромбоза. Однако накопленные данные свидетельствуют о преимуществах альтернативной стратегии, предполагающей продолженное применение НМГ в течение аналогичного срока при сниженной дозировке - на уровне 60-75% от исходной. Такой подход позволяет достичь значимого снижения частоты рецидивов тромбозов, особенно у пациентов с активным злокачественным процессом, иммуносупрессией или нестабильным коагуляционным профилем. Считается, что клинические преимущества НМГ связаны не только с их выраженным антикоагулянтным эффектом, но и с дополнительными противоопухолевыми свойствами - подавлением ангиогенеза, а также снижением адгезивного и инвазивного потенциала опухолевых клеток. Это обуславливает предпочтительность продлённой терапии НМГ в ряде клинических ситуаций [176, 272].

Оптимальный диапазон анти-Ха-активности при профилактическом введении НМГ составляет от 0,1 до 0,5 МЕ/мл, тогда как при лечебных дозах он варьирует в пределах 0,6–1,0 МЕ/мл при однократном введении и 1,0–2,0 МЕ/мл при двукратном. Контрольный уровень определяется через 4 часа после подкожной инъекции препарата.

Минимальная профилактическая доза НФГ составляет 5000 ЕД дважды в сутки, в то время как при трёхкратном введении используется средняя доза. Целевое значение АЧТВ в данном случае должно находиться в пределах 1,5–2,5 от контрольных величин, что соответствует анти-Ха-активности 0,35–0,7 ЕД/мл. Таким образом, адекватная коррекция дозировки и режима введения гепаринов на основании оценки риска тромбозмболических и геморрагических осложнений позволяет существенно повысить эффективность профилактических мероприятий и улучшить отдалённые клинические исходы у онкологических пациентов.

Все онкологические пациенты, госпитализируемые для проведения лечения, должны получать профилактику ВТЭО с применением НФГ или НМГ независимо от предполагаемой продолжительности госпитализации [17]. Однако, несмотря на

накопленные данные, современные рекомендации большинства профильных ассоциаций пока не поддерживают рутинное назначение антикоагулянтов онкологическим больным, получающим адъювантную или послеоперационную химиотерапию в амбулаторных условиях. Этот подход требует критического пересмотра, учитывая влияние агрессивных противоопухолевых методик на состояние гемостатической системы.

Так, установлено, что лучевая терапия может существенно усиливать агрегационные свойства тромбоцитов, повышая их чувствительность к простациклину. Предполагается, что данный эффект связан с радиационно индуцированным повреждением сосудистой стенки, приводящим к последующей активации прокоагулянтных механизмов гемостаза. Химиотерапевтическое лечение, по мнению ряда исследователей, также значительно увеличивает риск тромботических осложнений, хотя молекулярные механизмы их развития остаются до конца не выясненными. Такая неопределённость обусловлена значительным разнообразием химиотерапевтических режимов, различиями в фармакодинамике препаратов и индивидуальными особенностями состояния гемостаза у конкретных больных.

Противоопухолевые препараты могут непосредственно взаимодействовать с клеточными элементами крови и эндотелием, вызывая дисбаланс между прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами. Наблюдаемое подавление активности фибринолитической системы и естественных антикоагулянтов сопровождается усилением агрегации тромбоцитов, индуцированной ристомисином, что, в свою очередь, может свидетельствовать о повреждении эндотелия и повышенной экспрессии фактора фон Виллебранда. С одной стороны, химиотерапия может снижать выброс тканевых тромбопластинов за счёт уменьшения объёма опухолевой ткани, но с другой – обладает прямым цитотоксическим действием на эндотелиальные клетки, тем самым нарушая их физиологическую антикоагулянтную функцию. Дополнительно, дисбаланс оси vWF/ADAMTS-13 с накоплением высокомолекулярных мультимеров vWF и относительным снижением протеолитической активности ADAMTS-13 формирует

предпосылки для микроциркуляторного тромбообразования. Ряд схем ПХТ (платина, антагонисты VEGF и др.) усиливают эндотелиальную проницаемость и экспрессию Р-селектинов, способствуя выходу тканевого фактора на микрочастицах и сдвигу тромбогенеза, что клинически коррелирует с повышенным риском ВТЭО в ранние циклы терапии.

1.9 Длительная вторичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

При возникновении тромботических осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями терапия низкомолекулярными гепаринами, как правило, продолжается не менее трёх месяцев, с возможностью продления до шести месяцев в случае клинической необходимости. Однако проведение длительных клинических исследований, охватывающих период применения НМГ свыше шести месяцев, сопряжено с определёнными трудностями. В частности, исследование LONGHEVA было досрочно остановлено по причине медленного темпа включения пациентов, что существенно ограничило возможности анализа эффективности продолжительной антикоагулянтной терапии [273].

В исследовании HOKUSAI VTE Cancer, охватывавшем 360-дневный период наблюдения, были включены 168 пациентов, получавших эноксабан, и 174 пациента, лечившихся далтепарином [274]. В первые 90 дней исследования частота рецидивов венозных тромбоэмболий была сопоставимой в обеих группах. Однако в более отдалённой перспективе отмечалось улучшение клинического состояния у пациентов, получавших эноксабан. Следует отметить, что уже на начальных этапах исследования в группе эноксабана наблюдалась более высокая частота тяжёлых геморрагий, причём риск кровотечений продолжал нарастать по мере увеличения длительности терапии.

Таким образом, в настоящее время не представляется возможным однозначно определить преимущество НМГ или пероральных антикоагулянтов при проведении длительной вторичной профилактики тромбоэмболических

осложнений у онкологических больных. Несмотря на это, пероральные препараты обладают несомненными практическими достоинствами, включая удобный режим приёма (однократное суточное введение) и относительную экономическую доступность по сравнению с инъекционными формами НМГ.

1.9.1 Ведение пациентов с рецидивами венозных тромбоэмболических осложнений

Частота рецидивов ВТЭО у онкологических пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, колеблется в пределах от 7 до 27%, что значительно превышает соответствующие показатели у лиц без ЗНО. Такая высокая частота рецидивов обусловлена множественными патофизиологическими механизмами, включая опухоль-ассоциированную гиперкоагуляцию, химиотерапевтическую токсичность, катетер-ассоциированные факторы и выраженные нарушения эндотелиальной функции. В ряде исследований было показано, что абсолютный риск развития повторных эпизодов ВТЭО у онкологических больных превышает вероятность кровотечений, что делает проблему вторичной профилактики особенно актуальной. Это соотношение рисков требует индивидуализированного подхода к выбору препарата, схемы и длительности антикоагулянтной терапии, с учётом специфики онкологического процесса, коморбидного фона и лабораторных показателей коагуляционного статуса [275].

Согласно данным одного из международных исследований, в которое были включены 212 онкологических пациентов с подтвержденными эпизодами рецидивирующих ВТЭО, около 70% больных на момент развития повторного тромбоза уже находились на терапии НМГ. При этом, увеличение дозы или частоты введения НМГ не приводило к статистически значимому снижению частоты рецидивов по сравнению с пациентами, продолжавшими лечение в прежнем режиме. Однако общий анализ данных показал более благоприятные исходы у пациентов, получавших НМГ, по сравнению с группой, находившейся на

терапии антагонистами витамина К (АВК), что подчёркивает преимущество гепаринов в данном клиническом контексте [276].

В подтверждение этих выводов, два независимых ретроспективных когортных исследования продемонстрировали, что увеличение дозы НМГ на 20-25% от исходной может ассоциироваться со снижением вероятности рецидива ВТЭО [277]. Таким образом, при возникновении рецидивирующих тромбозомболических эпизодов у пациентов, уже получающих антикоагулянтное лечение, допустимы несколько терапевтических тактик, включая: перевод с АВК на НМГ, увеличение дозы применяемого НМГ приблизительно на 25%, в особых случаях - установка кава-фильтра, особенно при наличии противопоказаний к продолжению системной антикоагулянтной терапии, либо при угрозе ТЭЛА.

Все перечисленные подходы требуют тщательной оценки индивидуального профиля риска пациента, включая оценку вероятности рецидива, степень коагулопатии, наличие метастазов, выраженность опухолевой инвазии и риск геморрагических осложнений.

1.9.2 Способствует ли тромбоз развитию злокачественного процесса?

По данным эпидемиологических исследований, вероятность выявления ЗНО в течение года после эпизода ВТЭО в 3-4 раза превышает аналогичный риск в общей популяции без предшествующих тромботических событий. Это обусловлено тесной взаимосвязью между неопластическими процессами и протромботическим состоянием, которое может быть первым клиническим проявлением оккультного злокачественного процесса [17, 147]. Предполагается, что в большинстве подобных случаев опухолевый процесс уже присутствовал на момент развития тромбоза и выступал в качестве провоцирующего фактора тромбообразования. Более того, существует и отсроченный онкологический риск: повышенная вероятность диагностики злокачественного новообразования сохраняется в течение 4–6 лет после перенесённого эпизода ВТЭО, что указывает

на возможное существование длительного латентного периода опухолевого роста, способного индуцировать тромбоз задолго до своей клинической манифестации.

Ряд проспективных и когортных исследований, направленных на изучение влияния АКТ на риск развития и выявления злокачественных новообразований, выявил ряд закономерностей, заслуживающих внимания. Так, в исследовании под руководством Zacharski и соавт. продемонстрировано, что терапия варфарином может быть ассоциирована с увеличением продолжительности жизни у пациентов с мелкоклеточным раком лёгкого, что предположительно связано с модуляцией опухолевой ангиогенез-зависимой прогрессии. В другом исследовании, в которое были включены 897 пациентов с впервые выявленным эпизодом ВТЭО, сравнивались две группы: одна получала варфарин в течение шести недель, другая - в течение шести месяцев. У пациентов, получавших короткий курс АКТ, частота последующего выявления злокачественных новообразований оказалась достоверно выше. Примечательно, что эта тенденция сохранялась и в отдалённой перспективе, вплоть до шести лет наблюдения, особенно в отношении опухолей урогенитальной локализации [258].

Аналогичные данные были получены в исследовании, проведённом Tagalakis и соавт., включившем 19 412 мужчин с диагностированными урогенитальными ЗНО. В группе пациентов, длительно принимавших варфарин, вероятность развития онкологических заболеваний оказалась ниже по сравнению с контрольной когортой из 160 470 мужчин, не получавших терапию антагонистами витамина К. Наибольшее снижение риска было выявлено у пациентов с раком предстательной железы (ОР 0,69; 95% ДИ 0,50-0,97) [238].

Патогенетические основы возможного противоопухолевого эффекта антагонистов витамина К объясняются, прежде всего, их способностью снижать активность коагуляционного пути, запускаемого тканевым фактором и фактором VIIa. Это, в свою очередь, может приводить к уменьшению экспрессии рецептора урокиназы, ограничивая инвазивные свойства опухоли. Дополнительное значение имеет ингибирование тромбин-зависимого высвобождения матричной металлопротеиназы-2, участвующей в деградации внеклеточного матрикса, что

приводит к снижению ангиогенеза и ограничивает метастатическое распространение опухолевых клеток.

Кроме того, перспективными оказались маркеры активации свертывания крови (протромбиновые фрагменты F1+2, фибринопептид А): пациенты с «персистирующей активацией свертывания» имели более высокую общую смертность, а также повышенную смертность от рака, в том числе желудочно-кишечного тракта. Данные факты указывают на необходимость более глубокого изучения роли системы гемостаза в канцерогенезе, а также в разработке индивидуализированных подходов к АКТ у онкологических больных.

Для пациентов с рак-ассоциированными ВТЭО доказано, что НМГ более предпочтительны для длительной терапии по сравнению с антагонистами витамина К. Недавно полученные данные по применению ПОАК указывают на то, что они могут выступать в качестве эффективной и безопасной альтернативы НМГ. Дополнительным преимуществом ПОАК является удобный режим приема и потенциально более низкая стоимость лечения [278].

Следует отметить, что далеко не все группы онкологических пациентов являются кандидатами для проведения терапии с применением ПОАК. В частности, использование данной группы препаратов ограничено при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта в связи с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений. Также противопоказаниями к применению ПОАК могут служить выраженная почечная недостаточность, а также сопутствующий приём лекарственных средств, обладающих выраженной ингибирующей или усиливающей активностью в отношении ферментов системы цитохрома Р450, в частности изофермента СYP3A4. Подобные фармакокинетические взаимодействия способны вызывать значительные колебания плазменной концентрации антикоагулянта, что сопряжено либо с риском неадекватной антикоагуляции, либо с потенциально угрожающими жизнеопасными кровотечениями [279].

Взаимоотношения между опухолевым ростом и тромбозом носят двунаправленный характер. Эпидемиологические и экспериментальные данные

последних лет свидетельствуют о наличии потенциальной связи между применением АВК и снижением вероятности развития некоторых форм злокачественных новообразований, прежде всего урогенитальной локализации, включая рак предстательной железы. Менее однозначные, но тем не менее заслуживающие внимания, данные получены и в отношении определённых форм рака желудочно-кишечного тракта. Предполагается, что описанный эффект может быть обусловлен ингибированием активации коагуляционного каскада и, как следствие, ограничением проангиогенных и проинвазивных влияний факторов свёртывания. Представляется возможным, что прямые оральные антикоагулянты могут обладать сходным потенциалом в плане онкопрофилактики, однако в настоящее время для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие клинические и молекулярные исследования [280].

Выбор АКТ у онкологических пациентов требует строго индивидуализированного подхода, основанного на комплексной оценке клинической ситуации, стратификации риска ВТЭО, сопутствующих заболеваний, потенциальных противопоказаний, а также вероятности лекарственных взаимодействий с проводимой противоопухолевой терапией. Рациональная тактика ведения должна учитывать не только эффективность и безопасность антикоагулянтов, но и молекулярно-биологические особенности опухолевого процесса, функциональное состояние органов-мишеней и предполагаемую продолжительность лечения [21, 54]. Как справедливо подчёркивал профессор Перлик, один из признанных экспертов в области антикоагулянтной терапии: «Главное противопоказание к назначению антикоагулянтов – это незнание патофизиологии тромбоэмболических состояний и фармакологических особенностей антикоагулянтных препаратов». Действительно, грамотный и хорошо подготовленный специалист способен добиться значимых результатов в профилактике и лечении тромботических осложнений у онкологических пациентов. В то же время недостаточный уровень теоретической и практической подготовки в этой области может привести к тяжёлым ятрогенным осложнениям и представлять прямую угрозу для жизни больного.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Описание исследования

Тип исследования: Проспективное когортное сравнительное рандомизированное исследование с интервенцией.

Исследуемая популяция: женщины возраста старше 18 лет, обратившиеся к в гинекологическое отделение Онкологического центра №1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (ранее Онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы, еще ранее Городской клинический онкологический диспансер №1 г. Москвы) в период с 2015 по 2023 годы, которым показано оперативное лечение.

Метод выборки: сплошной по мере обращаемости

Исследование выполнено в рамках реализации научной программы кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), направленной на изучение тромботических осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Работа проводилась на клинической базе кафедры - в Онкологическом центре № 1 ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина» Департамента здравоохранения города Москвы (ранее - Онкологическая больница № 1, до этого - Городской клинический онкологический диспансер № 1).

Комплекс лабораторных исследований выполнялся на кафедре акушерства, гинекологии и перинатальной медицины вышеуказанного института в составе Сеченовского университета, с использованием инфраструктуры клиничко-диагностических и молекулярно-биологических лабораторий.

2.2 Дизайн исследования

Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), протокол № 10-14 от 05.11.2014 г. Впоследствии, в связи с расширением целей и модификацией протокола, уточнённый дизайн исследования был повторно утверждён тем же этическим комитетом, протокол № 16-20 от 09.12.2020 г.

Организация исследования соответствовала поставленным целям и задачам и включала шесть этапов, определённых заранее. Общая схема дизайна представлена на рисунке 2.1.

Этап I. Исследование стратегии профилактики ВТЭО в периоперационном периоде. На первом этапе было проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование с активной интервенцией, направленное на оценку эффективности АКТ в профилактике ВТЭО у пациенток с опухолями женской репродуктивной системы в периоперационном периоде. В исследование были включены 889 пациенток с гистологически подтверждёнными ЗНО: рак шейки матки (РШМ) I–II стадии, рак тела матки (РТМ) I–III стадии, рак яичников (РЯ) I–IV стадии и рак вульвы (РВ) I–III стадии. Дополнительно была сформирована группа сравнения, в которую вошли пациентки, не получавшие профилактическую антикоагулянтную терапию. Целью этапа являлась оценка частоты развития ВТЭО у онкогинекологических пациенток в зависимости от проведения или отсутствия антикоагулянтной профилактики в условиях хирургического лечения (рисунок 2.2).

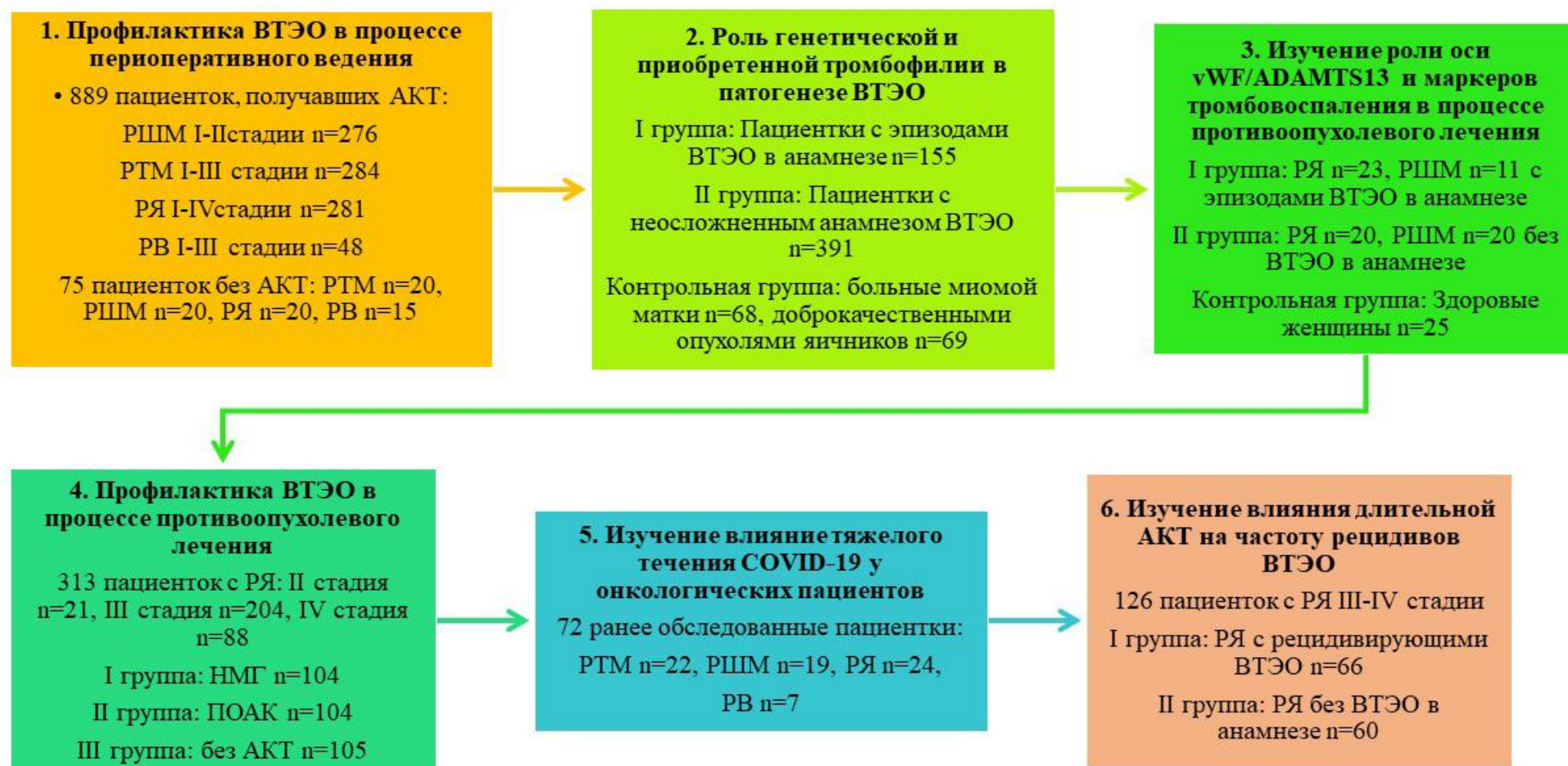


Рисунок 2.1 - Общий дизайн исследования с описанием этапов

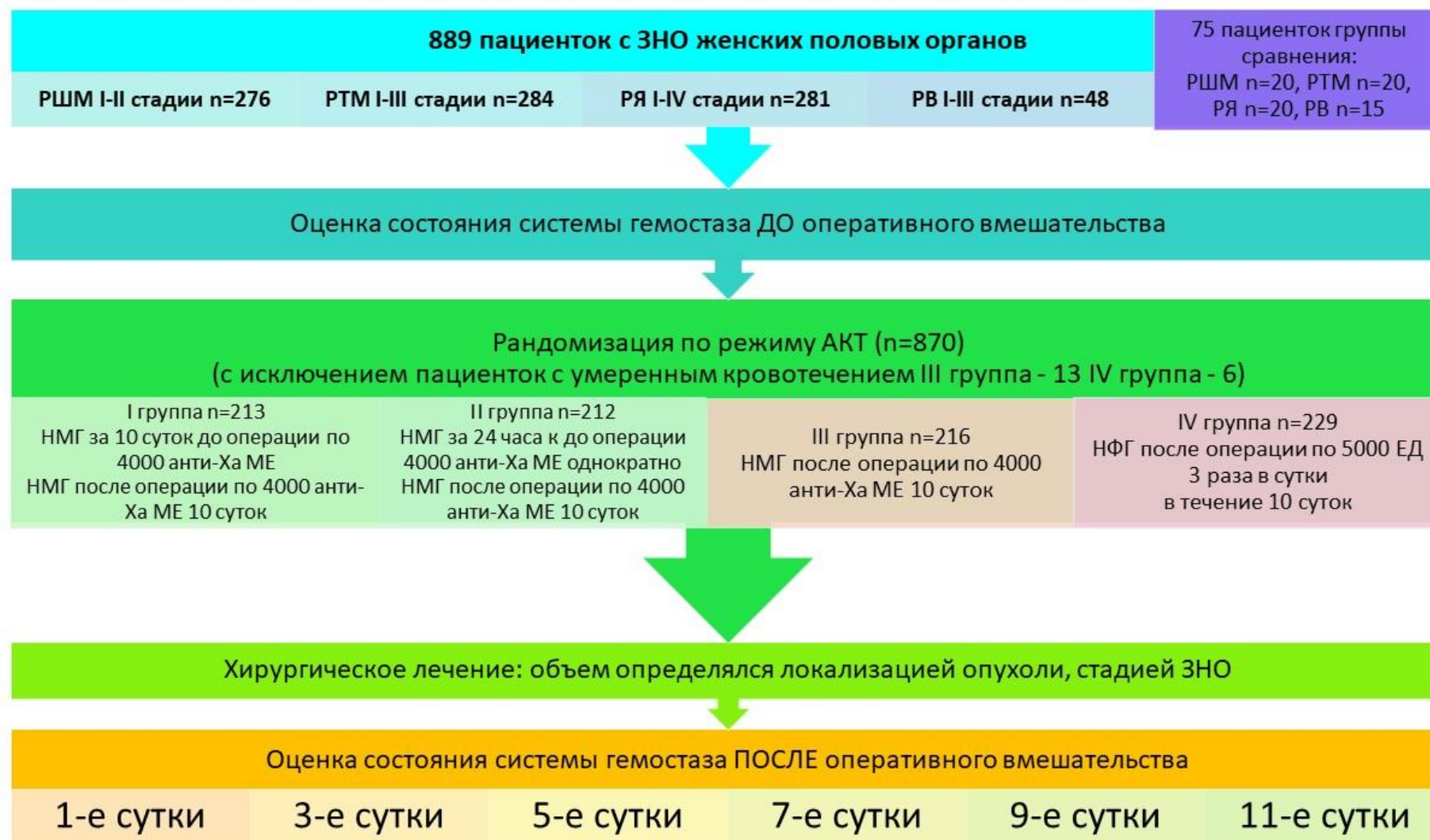


Рисунок 2.2 - Дизайн первого этапа исследования (Профилактика ВТЭО в процессе периоперативного ведения онкогинекологических больных)

На втором этапе исследования проводилось изучение роли генетической и приобретённой тромбофилии в патогенезе ВТЭО. В рамках этого этапа исследовались молекулярные и иммуногематологические факторы, предрасполагающие к развитию тромбозов у онкогинекологических пациенток. Было выделено три группы пациенток: I группа - пациентки с верифицированными эпизодами ВТЭО в анамнезе, II группа - онкогинекологические пациентки без тромботических осложнений, отобранные из общей когорты по принципу сопоставимости. В контрольную группу вошли женщины с доброкачественными опухолями матки и яичников. Анализ проводился с целью выявления частоты и структуры генетических мутаций, а также наличия антифосфолипидных антител у разных категорий пациенток (рисунок 2.3).

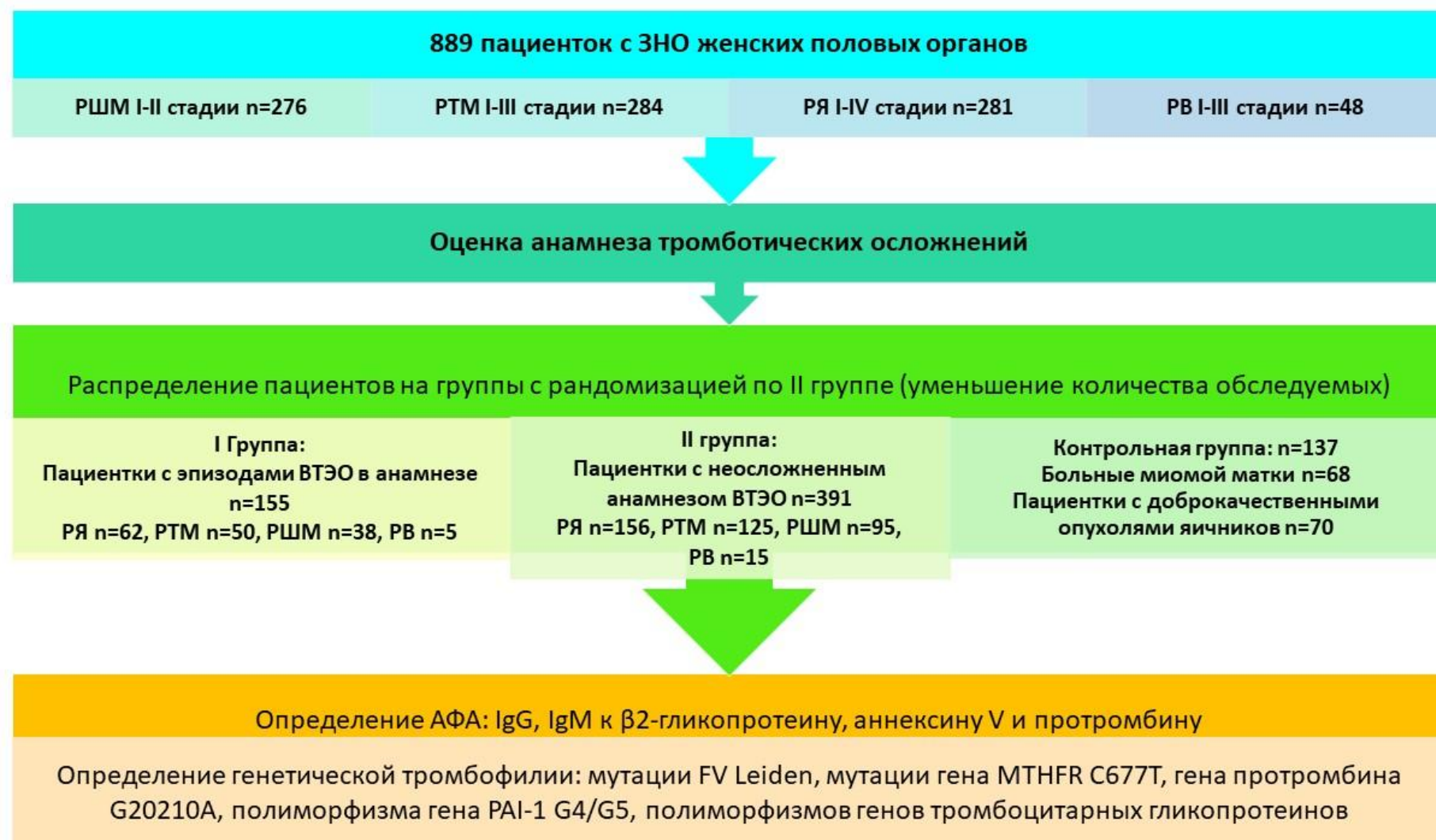


Рисунок 2.3 - Дизайн второго этапа исследования (Роль генетической и приобретенной тромбофилии в патогенезе ВТЭО у онкогинекологических больных)

На третьем этапе изучалась роль оси vWF/ADAMTS13 и маркеров тромбовоспаления в процессе противоопухолевого лечения. На этом этапе была проведена оценка изменений коагуляционного профиля у пациенток, проходящих ПХТ. Всего исследование охватило три группы: I группа - пациентки с РЯ и РШМ с эпизодами ВТЭО в анамнезе; II группа - пациентки с РЯ и РШМ без тромбозов в анамнезе; Контрольная группа - практически здоровые женщины. Проводился лабораторный анализ уровня ADAMTS13, его активности и ингибитора к ADAMTS13, уровня vWF, а также вычислялось соотношение vWF/ADAMTS13 до, на фоне и после химиотерапии (рисунок 2.4)

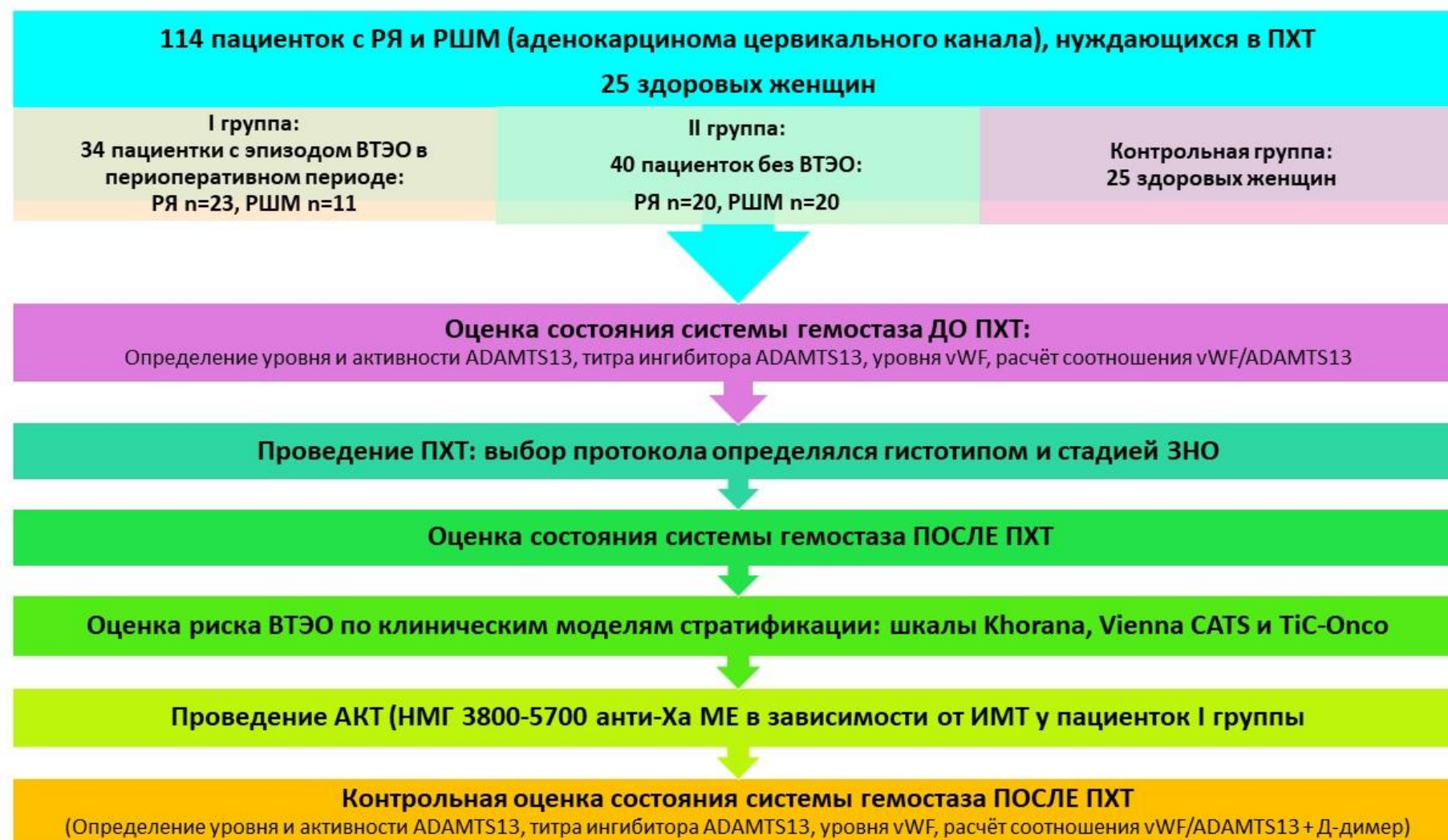


Рисунок 2.4 - Дизайн третьего этапа исследования (Изучение роли оси vWF/ADAMTS13 и маркеров тромбовоспаления в процессе противоопухолевого лечения)

На четвертом этапе исследования проводилось изучение стратегии профилактики ВТЭО в процессе противоопухолевого лечения. На этом этапе оценивалась эффективность различных режимов антикоагулянтной профилактики в процессе химиотерапии у 313 пациенток с РЯ II–IV стадии: I группа - пациентки, получавшие НМГ (надропарин кальция) в профилактической дозе; II группа - женщины, получавшие ПОАК: дабигатран, ривароксабан или апиксабан; III группа - пациентки без назначения АКТ (рисунок 2.5).

Целью этого этапа являлось сравнение частоты ВТЭО и геморрагических осложнений между группами, а также оценка лабораторных маркеров коагуляции.

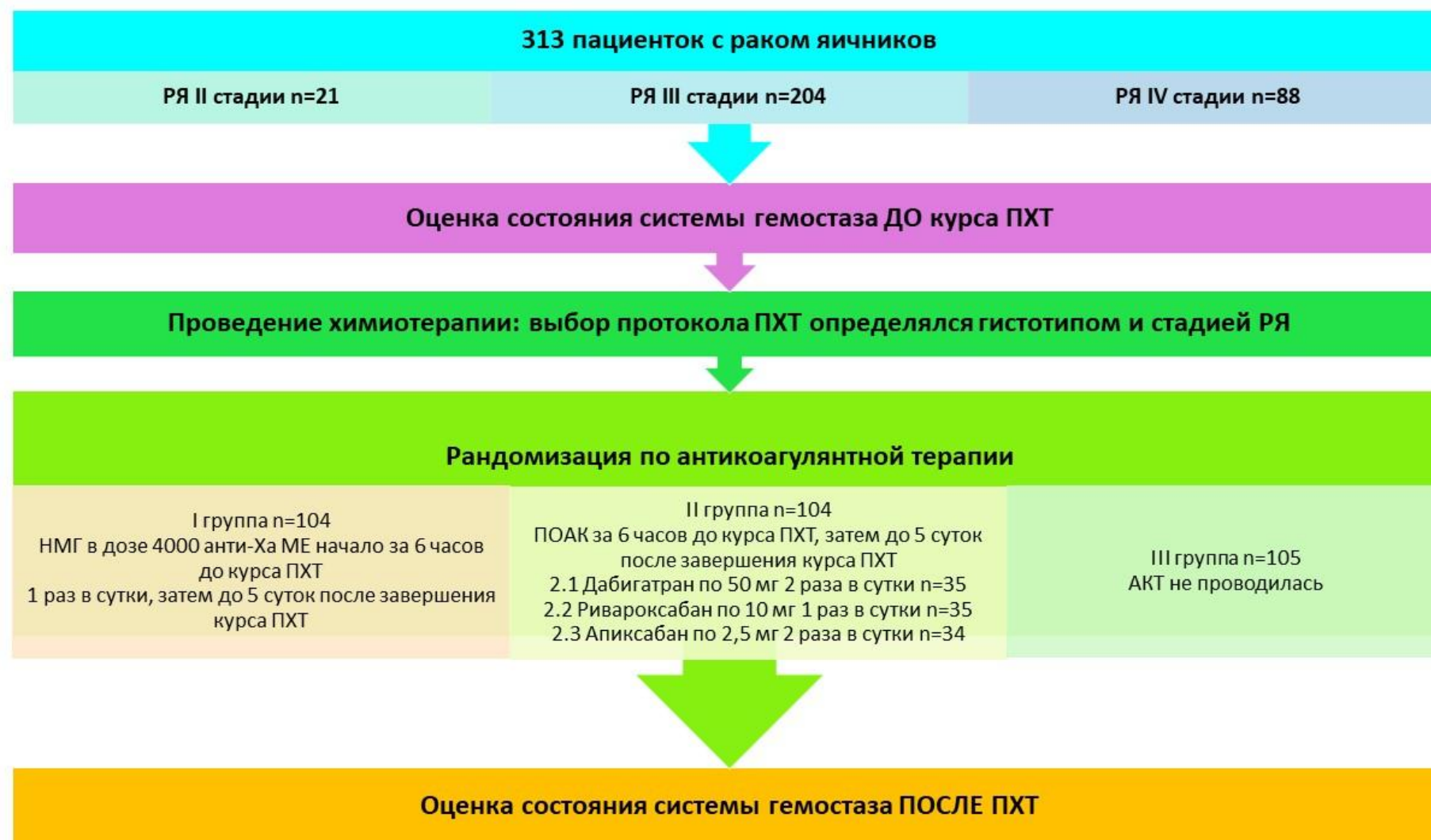


Рисунок 2.5 - Дизайн четвертого этапа исследования (Профилактика ВТЭО в процессе противоопухолевого лечения у пациенток с РЯ)

На пятом этапе исследования проводилось изучение особенностей течения тяжелой формы COVID-19 у онкологических пациенток. В это исследование были включены 72 пациентки, ранее обследованные в рамках первого этапа. В группу вошли женщины с РТМ, РШМ, РЯ и РВ проходившие стационарное лечение по поводу новой коронавирусной инфекции SARS CoV2. Изучались особенности течения COVID-19 у онкогинекологических больных, с акцентом на риск развития тромботических осложнений. Измерялся уровень Д-димера, СРБ, IL-6, показатели оси vWF/ADAMTS13 (рисунок 2.6).



Рисунок 2.6 - Дизайн пятого этапа исследования (Изучение особенностей течения тяжелой формы COVID-19 у онкологических пациенток)

Финальным, шестым этапом работы стало исследование влияния продолжительной АКТ на частоту рецидивов ВТЭО в периоде после окончания активного противоопухолевого лечения. На данном этапе была проведена сравнительная оценка эффективности пролонгированной АКТ у пациенток с РЯ III–IV стадии. В анализ были включены две группы: в I вошли пациентки с рецидивирующими эпизодами ВТЭО, которым проводилась длительная АКТ, во II - пациентки без тромботических событий в анамнезе. Оценивалась частота рецидивов ВТЭО и их возможная связь с пролонгированным применением НМГ или ПОАК после завершения основного лечения, а также анализировалась динамика рецидивов основного онкологического заболевания в долгосрочном наблюдении (рисунок 2.7).

Таким образом, исследование охватывает всю клиническую траекторию онкогинекологических пациенток - от первичного хирургического лечения и оценки тромботических рисков, оценки влияния химиотерапии на различные аспекты системы гемостаза, а также проводился длительный мониторинг в отдаленный период после противоопухолевого лечения. Отдельно было прослежено состояние пациенток в условиях сопутствующих инфекционных состояний (COVID-19). Подход, сочетающий молекулярные, клинические и лабораторные методы, обеспечивает комплексную оценку эффективности антикоагулянтной профилактики и даёт основание для формирования индивидуализированных стратегий ведения с ЗНО женских половых органов.



Рисунок 2.7 - Дизайн шестого этапа исследования (Изучение влияния длительной АКТ на частоту рецидивов ВТЭО в периоде после проведения противоопухолевого лечения)

2.3 Критерии включения, невключения и исключения пациенток в исследование

Критерии включения пациенток в исследование:

- Подписанное добровольное информированное согласие, подтверждающее, что пациентки ознакомлены с целями, методами и возможными рисками исследования.
- Подтверждённый диагноз гинекологического рака: плоскоклеточный РШМ, РТМ, РЯ, плоскоклеточный РВ. Диагноз должен быть верифицирован методами гистологического исследования
- Показания к оперативному лечению: пациентки, которым назначено хирургическое вмешательство как часть комплексной терапии, направленной на радикальное удаление опухоли.
- Женщины в возрасте от 18 до 75 лет
- Функциональное состояние пациенток: индекс Карновского $\geq 70\%$ или ECOG 0-2, что свидетельствует о сохранении работоспособности и достаточном общем состоянии для проведения оперативного лечения
- Отсутствие декомпенсации хронических заболеваний

Критерии невключения больных в исследование:

- Отказ от подписания информированного согласия.
- Противопоказания к проведению оперативного лечения: декомпенсация хронических заболеваний (например, тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия, осложнённые формы сахарного диабета, дыхательная недостаточность).
- Возраст младше 18 и старше 75 лет
- Состояния, сопровождающиеся высоким риском анестезиологических осложнений.
- Сопутствующие заболевания, повышающие риск осложнений: острые инфекционные заболевания или обострение хронических инфекций.
- Пациенты с активными кровотечениями на момент начала исследования
- ЗНО другой локализации, требующие конкурирующего лечения.

- Беременность или период лактации

Критерии исключения пациенток из исследования:

- Отказ от участия в исследовании: решение пациентки о выходе из исследования на любом этапе его проведения.
- Несоблюдение протокола исследования: отказ пациентки от проведения запланированного оперативного вмешательства или нарушение предписанного режима АКТ в периоперативном периоде.
- Утрата наблюдения за пациенткой в процессе исследования (например, потеря связи с пациенткой после операции).

Критерии включения были направлены на формирование однородной исследуемой выборки, обеспечивающей возможность точного анализа влияния различных режимов антикоагулянтной профилактики. Критерии исключения позволили минимизировать влияние неконтролируемых факторов, таких как противопоказания или недостаточная приверженность исследовательскому протоколу, что обеспечило высокую достоверность и воспроизводимость результатов исследования.

Исследование проводилось в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации, включая Федеральный закон № 152-ФЗ «О персональных данных» от 27.07.2006 г. (в ред. от 02.07.2021 г.) и статью 13 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. (в ред. от 11.06.2022 г.), регламентирующую соблюдение врачебной тайны. Все участницы исследования были ознакомлены с его целями, методами, возможными рисками и дали письменное добровольное информированное согласие на участие. Все процедуры и медицинские вмешательства, проводимые в рамках исследования, соответствовали этическим нормам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 1964 г. с последующими дополнениями), а также другим международно признанным стандартам медицинской этики.

2.4 Первый этап исследования

2.4.1 Клиническая характеристика обследованных больных основной группы

Для достижения цели и выполнения задач в клиническое исследование было включено 900 женщин с различной локализацией и степенью распространения ЗНО органов малого таза. У всех обследуемых были показания оперативному лечению. Однако из общей когорты участниц 11 пациенток (1,2%) были исключены из последующего анализа в связи с несоблюдением протокола исследования, включая нарушение назначенных схем терапии. Для финальной обработки данных были использованы сведения о 889 пациентках.

В исследование включали женщин любого этнического происхождения, имеющих показания к оперативному лечению и соответствующих следующим нозологическим формам (рисунок 2.8):

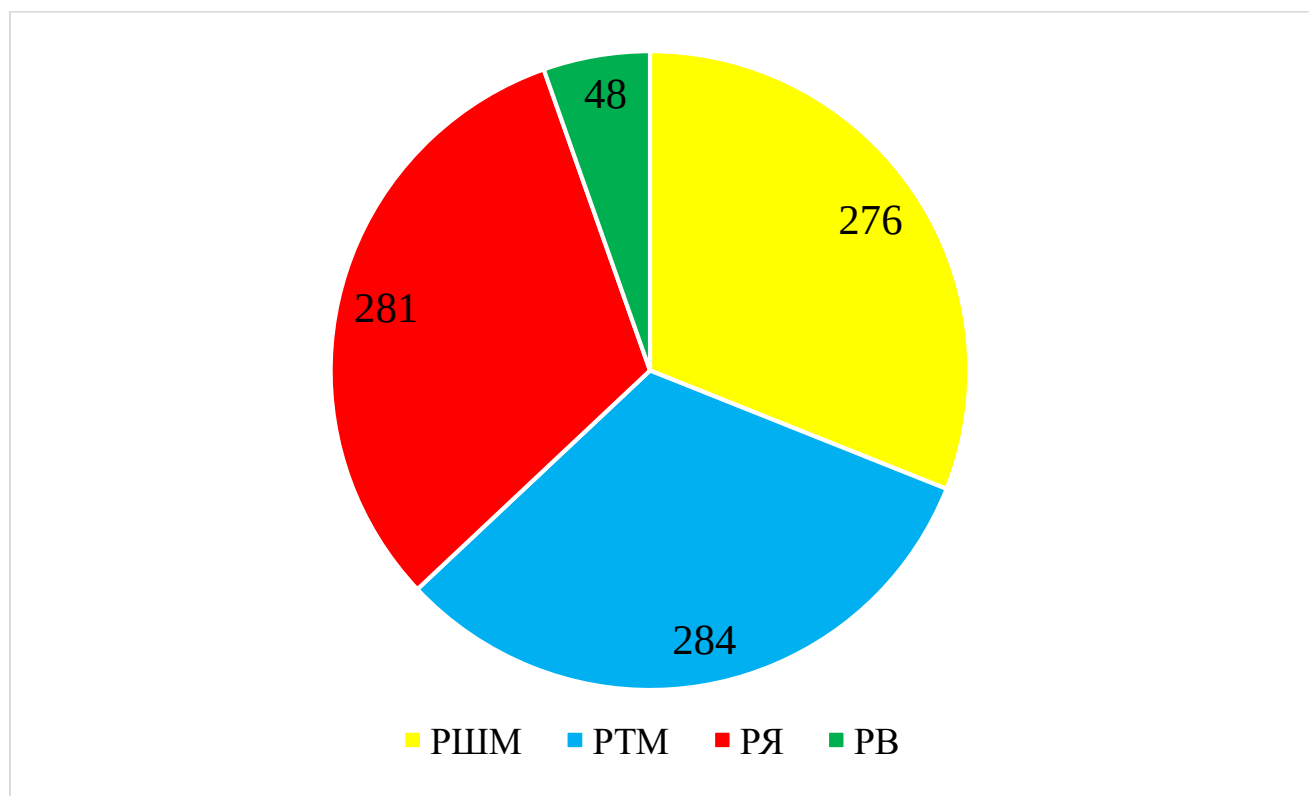


Рисунок 2.8 - Локализация ЗНО органов малого таза в обследуемой группе

РШМ: в исследовании участвовали 276 больных с данной патологией. Эта группа представлена пациентками с ранними стадиями плоскоклеточного РШМ.

РТМ: включено 284 женщин с ЗНО эндометрия. Эта патология является одной из наиболее распространённых форм гинекологического рака, связанной с гиперэстрогенными состояниями, метаболическими нарушениями и возрастными изменениями. Участницы группы характеризуются высокой частотой сопутствующих заболеваний, что требует индивидуализации подходов к терапии.

РЯ: обследована 281 пациентка с данным заболеванием. Значимость радикальной циторедукции делает эту группу ключевой для оценки профилактики тромботических осложнений.

Рак вульвы (РВ): включено 48 пациенток с плоскоклеточным РВ.

Все участницы исследования имели показания к оперативному лечению, что обусловлено необходимостью удаления первичного опухолевого очага и/или метастатически поражённых тканей. Уровень распространённости заболеваний варьировал от I стадии распространения до опухолей с регионарным и отдалённым метастазированием.

Средний возраст исследуемой выборки составил $56 \pm 12,7$ года, что отражает репрезентативность возрастной группы для гинекологической онкологии. Средний возраст пациенток группы РШМ составил $48 \pm 7,2$ года, РТМ $60 \pm 4,8$, РЯ $55 \pm 6,8$ и РВ $64 \pm 8,8$ лет. Эти данные демонстрируют, что средний возраст пациенток существенно различается между группами, отражая эпидемиологические особенности каждой локализации опухоли. Распределение по возрастным группам представлено в таблице 2.1.

На момент включения в исследования среди больных РШМ замужем была 121 (43,8%) пациентка, в гражданском браке 70 (25,4%) и одинокие 85 (30,8%). В группе больных РТМ замужних было 102 (35,9%), в гражданском браке 57 (20,1%), одиноких 125 (44,0%) женщин. Из 281 пациентки с РЯ замужем были 107 (38,1%), в гражданском браке 60 (21,4%), одиноких 114 (40,6%) женщин. В группе больных РВ замужем были 16 (33,3%), в гражданском браке 8 (16,7%) и одиноких 24 (50,0%) (рисунок 2.9)

Таблица 2.1 - Распределение пациентов по возрастным группам

Возрастная группа	РШМ		РТМ		РЯ		РВ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18-35 лет	41	14,9%	9	3,2%	14	5,0%	0	0,0%
35-45 лет	83	30,1%	28	9,9%	42	14,9%	2	4,2%
45-55 лет	97	35,1%	85	29,9%	98	34,9%	10	20,8%
55-75 лет	55	19,9%	162	57,0%	127	45,2%	36	75,0%

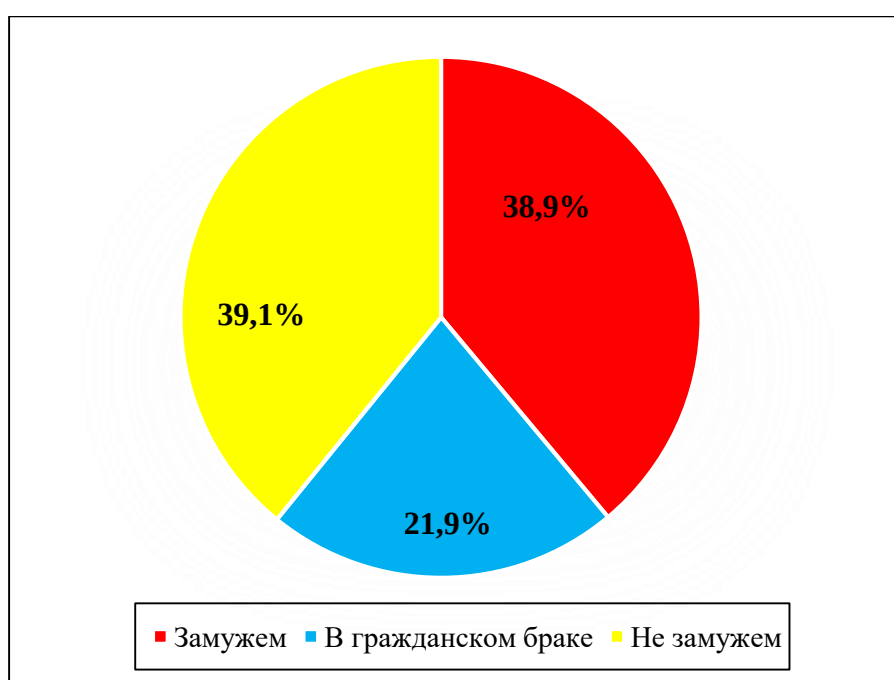


Рисунок 2.9 - Распределение обследованных пациенток в зависимости от семейного положения

Более половины женщин в группе РШМ имели высшее образование - 149 (54,0%), 50 (18,1%) среднее и 77 (27,9%) среднее специальное образование. В группе РТМ с высшим образованием были 130 (45,8%) пациенток, со средним - 63 (22,2%) и со средним специальным 91 (32,0%). Среди больных РЯ высшее образование было у 135 (48,0%), среднее у 59 (21,0%) и среднее специальное у 87 (31,0%). В группе РВ женщин с высшим образованием было 21 (43,8%), средним - 11 (22,9%) и средним специальным 16 (33,3%) (рисунок 2.10).

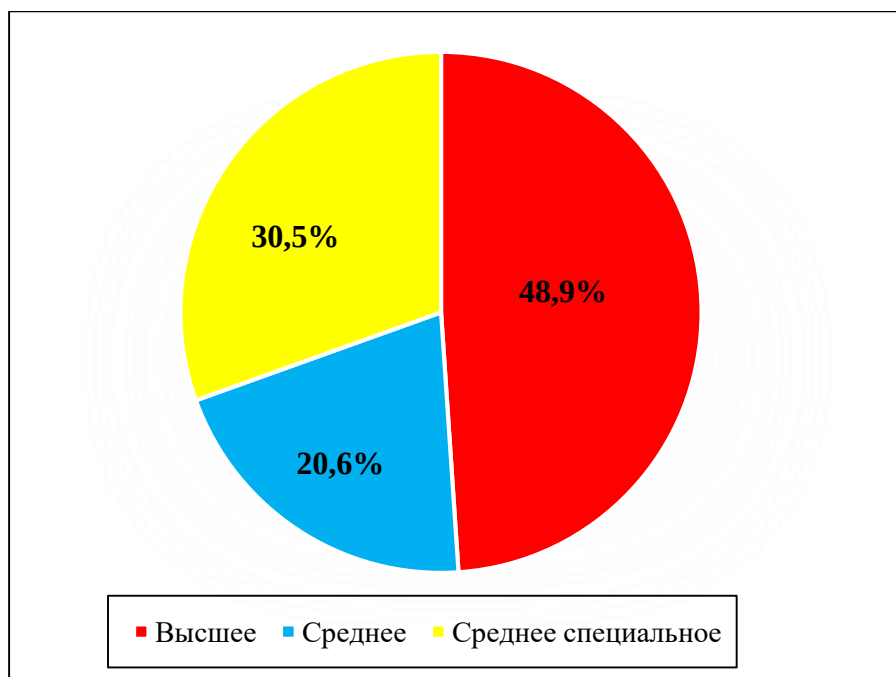


Рисунок 2.10 - Распределение обследованных пациенток в зависимости от полученного образования

Более половины женщин с РШМ имели постоянный источник дохода 166 (60,1%), в то время как домохозяйками были 110 (39,9%). В группе РТМ распределение было 126 (44,4%) и 158 (55,6%) соответственно. 137 (48,8%) пациенток с РЯ продолжали работать, а 144 (51,2%) были домохозяйками. У больных РВ работающих было 18 (37,5%) и 30 (62,5%) были безработными (рисунок 2.11).

Среди пациенток с РШМ у 67 (24,3%) не было детей, один ребенок был у 95 (34,4%), два ребенка у 101 (36,6%), 3 детей было у 13 (4,7%). Иное распределение было в группе РТМ: 50 (17,6%) бездетных, один ребенок у 91 (32,0%), два ребенка у 123 (43,3%) и у 20 (7,0%) женщин было 3 детей. Подобная тенденция была выявлена и в группе РЯ: 53 (18,9%) бездетных, один ребенок у 93 (33,1%), два ребенка у 117 (41,6%) и только у 18 (6,4%) больных было трое детей. Среди пациенток с РВ у 7 (14,6%) не было детей, один ребенок был у 15 (31,3%), два ребенка у 23 (47,9%), 3 детей было у 3 (6,3%) (рисунок 2.12).

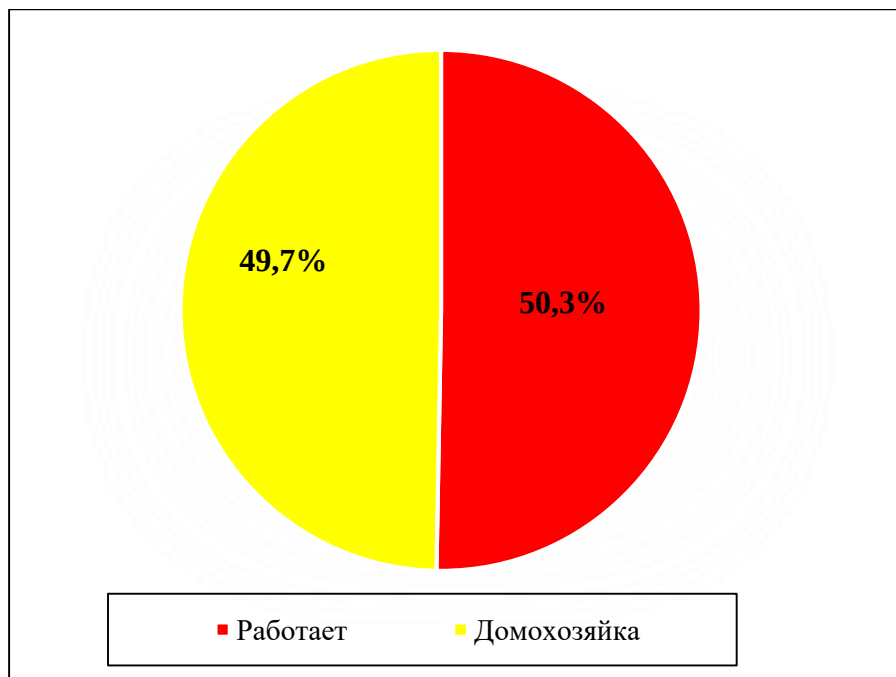


Рисунок 2.11 - Распределение обследованных пациенток в зависимости от трудового статуса до оперативного лечения

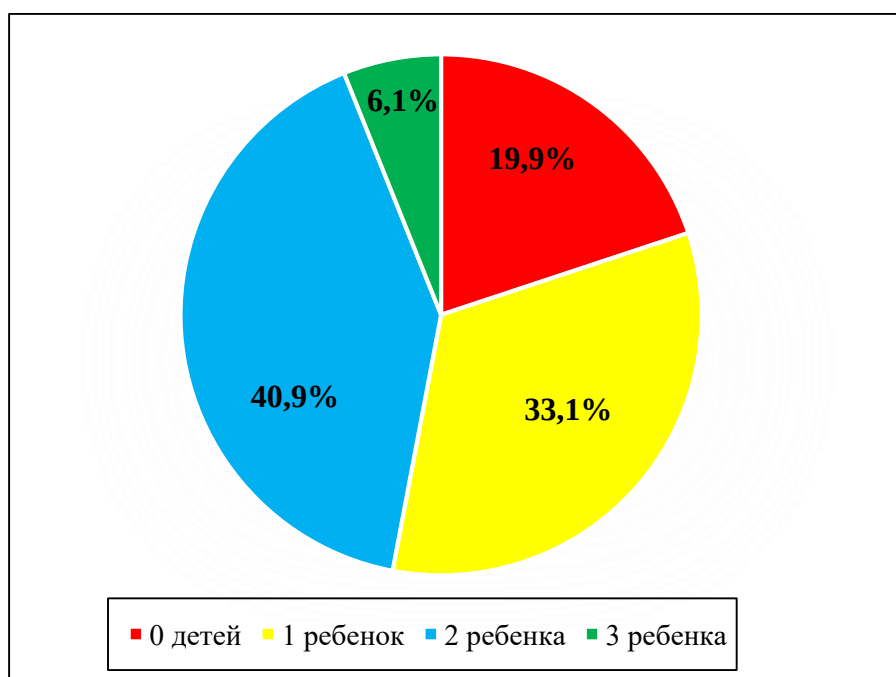


Рисунок 2.12 - Распределение обследованных пациенток в зависимости от количества детей

При анализе сопутствующей патологии (таблица 2.2) обращает на себя внимание, что у пациенток с РШМ, наиболее часто встречалась цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) (77,2%) и папилломавирусная инфекция (94,6%) в анамнезе. Эти заболевания связаны с высокой частотой диспластических

изменений эпителия шейки матки, что делает их наиболее распространённым в данной группе. Эндометриоз (34,1%) и воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) (30,8%) часто сопутствуют CIN, усугубляя клиническую картину. Незначительно реже РШМ сочетался с миомой матки (31,2%) и доброкачественными опухолями яичников (30,8%).

Таблица 2.2 - Структура сопутствующих гинекологических заболеваний в обследуемой группе

Гинекологические заболевания	РШМ		РТМ		РЯ		РВ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Миома матки	86	31,2%	91	32,0%	89	31,7%	11	22,9%
Гиперплазия эндометрия	31	11,2%	70	24,6%	70	24,9%	5	10,4%
Доброкачественные опухоли яичников	85	30,8%	85	29,9%	87	31,0%	14	29,2%
CIN II-III	213	77,2%	63	22,2%	61	21,7%	29	60,4%
Папилломавирусная инфекция	261	94,6%	73	25,7%	69	24,6%	37	77,1%
Наружный генитальный эндометриоз	94	34,1%	92	32,4%	92	32,7%	15	31,3%
Бесплодие	70	25,4%	62	21,8%	63	22,4%	10	20,8%
ВЗОМТ	85	30,8%	85	29,9%	84	29,9%	14	29,2%

У больных РТМ преобладающей сопутствующей патологии был наружный генитальный эндометриоз (32,4%), это заболевание тесно связано с гормональными факторами и патологией эндометрия, что делает его ведущим среди сопутствующих патологий. Часто встречалось сочетание с миомой матки (32,0%) и ВЗОМТ (29,9%), также 24,6% пациенток отмечали наличие гиперплазии эндометрия в анамнезе. Реже РТМ сочетался с бесплодием (21,8%) и доброкачественными опухолями яичников (29,9%), которые наблюдаются в меньшем проценте случаев, но всё же имеют значимость для диагностики и лечения. Наиболее редко у данной группы пациенток была CIN (22,2%) и папилломавирусная инфекция (25,7%) в анамнезе.

При РЯ преобладающей сопутствующей патологией был наружный генитальный эндометриоз (32,7%) пациенток. Эндометриоз часто ассоциируется с ЗНО яичников, особенно эндометриоидного типа. Часто встречающиеся патологии были ВЗОМТ (29,9%) и гиперплазия эндометрия (24,9%), которые связаны с хроническим воспалением и повышенным риском онкопатологий. Несколько реже была сочетанная миома матки (31,7%) и бесплодие (22,4%), которые играют менее выраженную роль в патогенезе РЯ.

У женщин с РВ преобладающая сопутствующая патология была CIN II-III (60,4%) и папилломавирусная инфекция (77,1%). Также РВ ассоциировался с ВЗОМТ (29,2%) и доброкачественными опухолями яичников (29,2%). Эти состояния связаны с длительными гормональными изменениями и воспалительными процессами. Их роль в патогенезе РВ менее выражена, но они могут влиять на общую клиническую картину.

Таким образом, CIN II-III степени преобладала среди пациенток с РШМ (77,2%) и РВ (60,4%), что отражает её ключевую роль в патогенезе этих заболеваний. Наружный генитальный эндометриоз является ведущей сопутствующей патологией у пациенток с РТМ (32,4%) и РЯ (32,7%), указывая на его влияние на злокачественные изменения эндометрия и яичников. Реже встречаются такие патологии, как гиперплазия эндометрия и доброкачественные опухоли яичников, но они также играют важную роль в патогенезе заболеваний.

Был проанализирован акушерский анамнез всех пациентов группы исследования (таблица 2.3). Эти плаценти-ассоциированные заболевания в анамнезе могут быть связаны с наличием тромбофилии, в том числе циркуляции антифосфолипидных антител (АФА), которые, вероятно, лежали в основе как акушерских патологий в репродуктивном возрасте, так и последующего развития онкологических заболеваний.

Наибольшая частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) в анамнезе была зафиксирована у пациенток с РТМ – 16,9 %, а также у больных РЯ – 16,4 %. Вероятной патогенетической основой данного осложнения может служить наличие тромбофилических состояний,

способствующих формированию тромбозов в системе маточно-плацентарного кровообращения, что ведёт к нарушению трофики плаценты и повышает риск её преждевременной отслойки.

Таблица 2.3 - Структура акушерских осложнений в анамнезе у пациенток в обследуемой группе

Акушерская патология	РШМ		РТМ		РЯ		РВ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ПОНРП	33	12,0%	48	16,9%	46	16,4%	4	8,3%
ФПН	92	33,3%	106	37,3%	111	39,5%	12	25,0%
Прерывание беременности	35	12,7%	40	14,1%	47	16,7%	4	8,3%
Преэклампсия	70	25,4%	82	28,9%	90	32,0%	10	20,8%
Тромбоэмболические осложнения	17	6,2%	22	7,7%	29	10,3%	3	6,3%

У пациенток с РШМ и РВ анамнестические указания на эпизоды ПОНРП встречались существенно реже – 12,0 % и 8,3 % соответственно. Подобное распределение, по-видимому, отражает менее выраженную склонность к системной гиперкоагуляции у женщин данных клинических групп, что может снижать вероятность тромботических осложнений в фетоплацентарном комплексе.

Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) была наиболее распространённым осложнением в акушерском анамнезе, достигая 39,5% у пациенток с РЯ и 37,3% у пациенток с РТМ. Это отражает хроническое нарушение кровотока в маточно-плацентарной системе на фоне тромбофилии. У женщин с РШМ частота ФПН в анамнезе составляла 33,3%, а у больных РВ - 25,0%. Хотя влияние тромбофилии здесь менее выражено, оно всё же могло приводить к хронической гипоксии плода и осложнениям беременности.

Наибольшая частота самопроизвольного прерывания беременности в анамнезе была зафиксирована у пациенток с РЯ (16,7%) и РТМ (14,1%). Этот факт, вероятно, отражает патофизиологическое влияние АФС, способствующего нарушению процессов имплантации эмбриона и провоцирующего тромбозы сосудов плаценты в ранние сроки гестации. В когортах с РШМ и РВ данный показатель составил 12,7% и 8,3% соответственно, что может свидетельствовать о

меньшей степени вовлечения тромбофилических механизмов в этих нозологических группах.

Преэклампсия, как клиническое проявление системной эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции, с наибольшей частотой встречалась у пациенток с РЯ (32,0%) и РШМ (28,9%). У этих больных чаще выявлялась комбинированная форма тромбофилии, включающая наследственные мутации (в частности FV Leiden и MTHFR) в сочетании с АФА. Такое сочетание усугубляло предсуществующие нарушения гемостаза ещё до манифестации злокачественного процесса. У пациенток с РТМ частота преэклампсии в анамнезе составила 25,4%, а при РВ - 20,8%.

Беременность-ассоциированные тромбозмболические осложнения в анамнезе встречались чаще у пациенток с РЯ (10,3%) и РТМ (7,7%), в том числе и из-за высокой частоты длительно существующей тромбофилии в этих группах. Эти состояния включали ТГВ или ТЭЛА в течение беременности или в послеродовом периоде. У женщин с РШМ и РВ частота тромботических осложнений была значительно ниже (6,2% и 6,3%), что соответствует меньшему системному влиянию тромбофилических факторов в патогенезе этих ЗНО. Выявляемая высокая частота акушерских осложнений в анамнезе у пациенток с ЗНО свидетельствует о выраженной тромбофилической предрасположенности, нередко обусловленной наличием приобретённых тромбофилий, в частности АФС. Эти нарушения не только играли патогенетическую роль в формировании акушерской патологии, но также, по всей видимости, вносили вклад в процессы опухолевой трансформации и прогрессии. Полученные данные подчёркивают клиническую значимость ранней диагностики тромбофилий у женщин с отягощённым акушерским анамнезом с целью своевременной профилактики как тромботических осложнений, так и возможных онкологических заболеваний, связанных с нарушениями гемостаза.

В структуре экстрагенитальных заболеваний обращает на себя внимание очень частое сочетание РШМ с артериальной гипертонией, диагностированной у 24,6% пациенток. Варикозная болезнь нижних конечностей встречалась у 11,6%, хронический гастрит у 20,3%, а курение зарегистрировано у 26,8%. Реже в этой

группе отмечались хронический пиелонефрит (2,9%), хронический холецистит (6,5%) и мочекаменная болезнь (7,2%) (таблица 2.4).

Таблица 2.4 - Структура экстрагенитальных заболеваний в обследуемой группе

Экстрагенитальные заболевания	РШМ		РТМ		РЯ		РВ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Сахарный диабет II типа	62	22,5%	56	19,7%	22	7,8%	2	4,2%
Артериальная гипертония	68	24,6%	32	11,3%	70	24,9%	11	22,9%
Варикозная болезнь нижних конечностей	32	11,6%	22	7,7%	56	19,9%	4	8,3%
Ожирение	34	12,3%	58	20,4%	106	37,7%	8	16,7%
Хронический холецистит	18	6,5%	6	2,1%	40	14,2%	2	4,2%
Синдром раздраженного кишечника	44	15,9%	60	21,1%	34	12,1%	6	12,5%
Язвенная болезнь желудка	58	21,0%	28	9,9%	48	17,1%	2	4,2%
Хронический бронхит	28	10,1%	16	5,6%	28	10,0%	2	4,2%
Хронический пиелонефрит	8	2,9%	56	19,7%	16	5,7%	8	16,7%
Хронический гастрит	56	20,3%	46	16,2%	24	8,5%	7	14,6%
Мочекаменная болезнь	40	14,5%	74	26,1%	22	7,8%	6	12,5%
Патология щитовидной железы	34	12,3%	28	9,9%	38	13,5%	2	4,2%
Фиброзно-кистозная мастопатия	28	10,1%	50	17,6%	26	9,3%	6	12,5%
Курение	74	26,8%	36	12,7%	52	18,5%	18	37,5%

У больных РТМ наибольшую распространенность имели мочекаменная болезнь (26,1%), синдром раздражённого кишечника (21,1%), ожирение (20,4%), сахарный диабет II типа (19,7%) и хронический пиелонефрит (19,7%). Несколько реже выявлялись хронический гастрит (16,2%), фиброзно-кистозная мастопатия (17,6%), курение (12,7%) и артериальная гипертония (11,3%). Патология щитовидной железы и язвенная болезнь желудка встречались с одинаковой частотой (по 9,9%), варикозная болезнь нижних конечностей диагностировалась в 7,7% случаев, хронический бронхит - в 5,6%, а хронический холецистит - в 2,1% случаев.

В группе пациенток с РЯ наиболее частыми патологиями были ожирение, выявленное у 37,7% больных, и артериальная гипертония, зафиксированная у 24,9%. Также значительное количество случаев составили варикозная болезнь

нижних конечностей (19,9%) и хронический холецистит (14,2%). Реже встречались хронический пиелонефрит (5,7%), хронический гастрит (8,5%) и мочекаменная болезнь (7,8%).

Среди женщин с РВ наиболее часто отмечалось курение (37,5%), артериальная гипертония (22,9%) и хронический пиелонефрит (16,7%). Реже встречались синдром раздражённого кишечника (12,5%), хронический гастрит (14,6%), мочекаменная болезнь (12,5%) и фиброзно-кистозная мастопатия (12,5%). Варикозная болезнь нижних конечностей была выявлена в 8,3% случаев.

Оценка стадии онкологического заболевания у включённых в исследование пациенток проводилась с использованием стандартизированных международных классификационных систем. В качестве основной применялась шкала Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics), предназначенная для стадирования злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Данная система охватывает полный спектр стадий опухолевого процесса – от начальной (I стадия) до генерализованной с наличием отдалённых метастазов (IV стадия), и основана преимущественно на клинико-анатомических данных, включая распространённость опухоли в пределах органа, степень вовлечения смежных структур и наличие метастатических очагов.

В ряде случаев для более точной стратификации опухолевого процесса дополнительно применялась классификация Американского объединённого комитета по изучению рака (AJCC – American Joint Committee on Cancer), основанная на системе TNM. Эта система позволяет проводить детализированную оценку распространённости злокачественного процесса, что особенно важно при определении прогноза и выборе тактики лечения. Согласно данной классификации, учитываются три основных параметра:

Т (Tumor) – характеризует размеры первичной опухоли и степень её инвазии в окружающие ткани. Например, для гинекологических злокачественных новообразований оценивается глубина инвазии в строму, прорастание в параметрий, влагалище, серозный покров и смежные органы.

N (Nodes) – отражает наличие и степень поражения регионарных лимфатических узлов, включая количество вовлечённых узлов и их расположение (тазовые, парааортальные и др.).

M (Metastasis) – указывает на наличие или отсутствие отдалённых метастатических очагов, таких как поражение лёгких, печени, костей, головного мозга и других органов, не связанных анатомически с первичным опухолевым очагом.

Среди 276 пациенток с ЗНО шейки матки стадия IA (T1aN0M0) была выявлена у 49 (17,8%), стадия IB (T1bN0M0) у 132 (47,8%), стадия IIA (T2aN0M0) у 95 (34,4%) больных (рисунок 2.13).

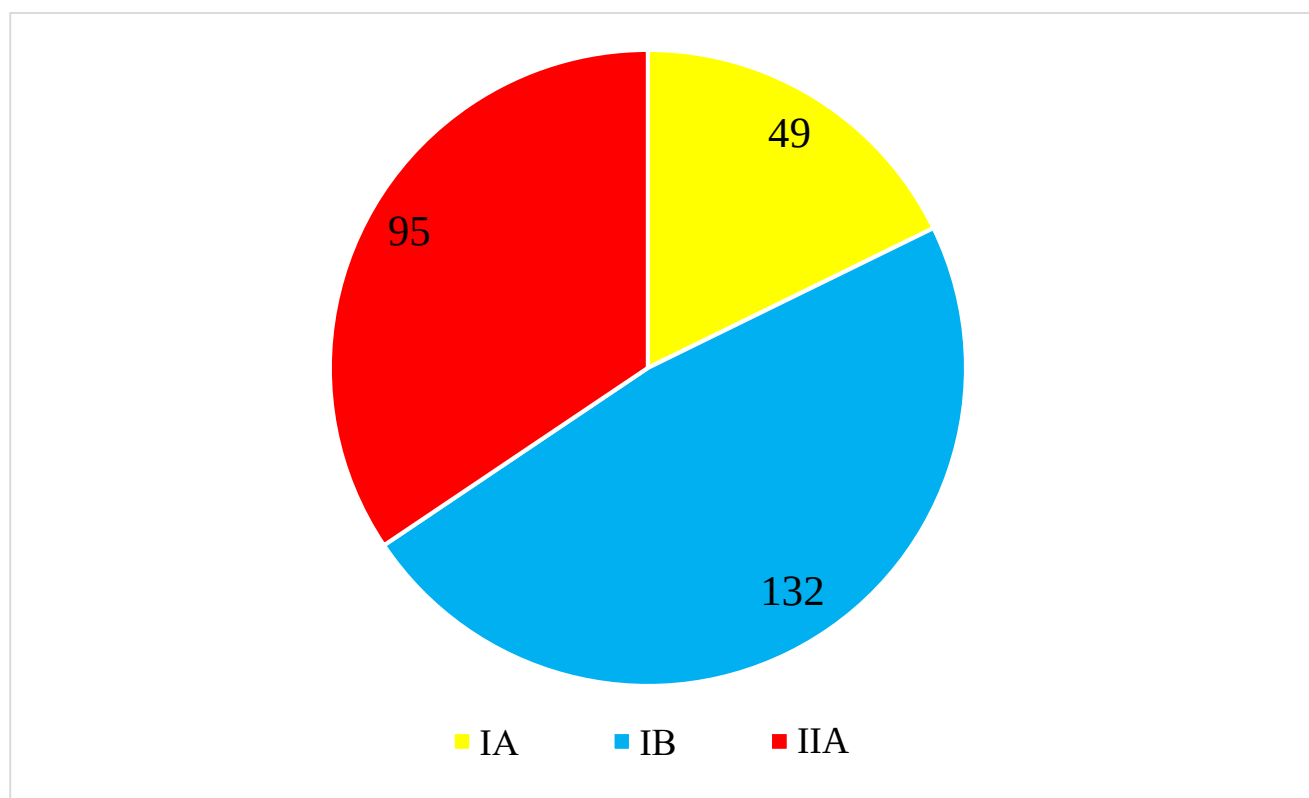


Рисунок 2.13 - Стадии распространения РШМ в обследуемой группе

Пациентки с РШМ, у которых была выявлена стадия IIB, III и IV по классификациям FIGO и TNM, были исключены из настоящего исследования в связи с особенностями распространённости опухолевого процесса, характерными для данных стадий. Согласно клиническим рекомендациям, указанные стадии ассоциируются с выходом опухоли за пределы шейки матки и вовлечением

окружающих анатомических структур, включая параметрий, стенки малого таза, а также соседние органы, такие как мочевой пузырь и прямая кишка.

На стадиях IIВ и III, при вовлечении параметрия и/или распространении опухоли к стенкам таза и регионарным лимфатическим узлам, радикальное хирургическое лечение не рассматривается в качестве метода первой линии. Это обусловлено высоким риском наличия нерезектабельных опухолевых очагов, невозможностью полного удаления злокачественной ткани и значительной вероятностью развития тяжёлых послеоперационных осложнений. Основной тактикой в таких клинических ситуациях выступает комбинированная химиолучевая терапия, направленная на достижение локального контроля над заболеванием. Проведение радикальных хирургических вмешательств на указанных стадиях заболевания, как правило, не обеспечивает должной онкологической эффективности и сопровождается выраженной операционной травматизацией, что способно привести к ухудшению общего соматического и функционального статуса пациентки.

При IV стадии РШМ опухоль выходит за пределы малого таза и поражает отдалённые лимфатические узлы или внутренние органы, что делает радикальное хирургическое лечение практически невозможным. Выполнение онкохирургического вмешательства в таких случаях потребовало бы массивной резекции окружающих тканей и органов, сопряжённой с высокой вероятностью жизнеугрожающих осложнений, включая профузные кровотечения, тяжёлые инфекционные осложнения, формирование уrogenитальных или кишечных свищей, а также стойкие нарушения функций тазовых органов. На этой стадии лечебная тактика сводится преимущественно к применению лучевой и системной химиотерапии, а также к симптоматической терапии, направленной на улучшение качества жизни и контроль симптомов прогрессирующего опухолевого процесса. Возможности достижения полной ремиссии на данном этапе крайне ограничены.

Учитывая изложенное, включение пациенток с IIВ, III и IV стадиями РШМ в исследование представлялось методологически необоснованным, поскольку радикальное хирургическое вмешательство, являющееся основным фокусом

анализа, в данных клинических ситуациях либо не входит в стандарты лечения, либо демонстрирует крайне низкую эффективность и сопровождается высоким риском неблагоприятных клинических исходов.

У 284 женщин с ЗНО тела матки стадия I (T1N0M0) была выявлена у 202 (71,1%), стадия II (T2N0M0) у 32 (11,3%), стадия III (T3N0-1M0) у 50 (17,6%) пациенток (рисунок 2.14).

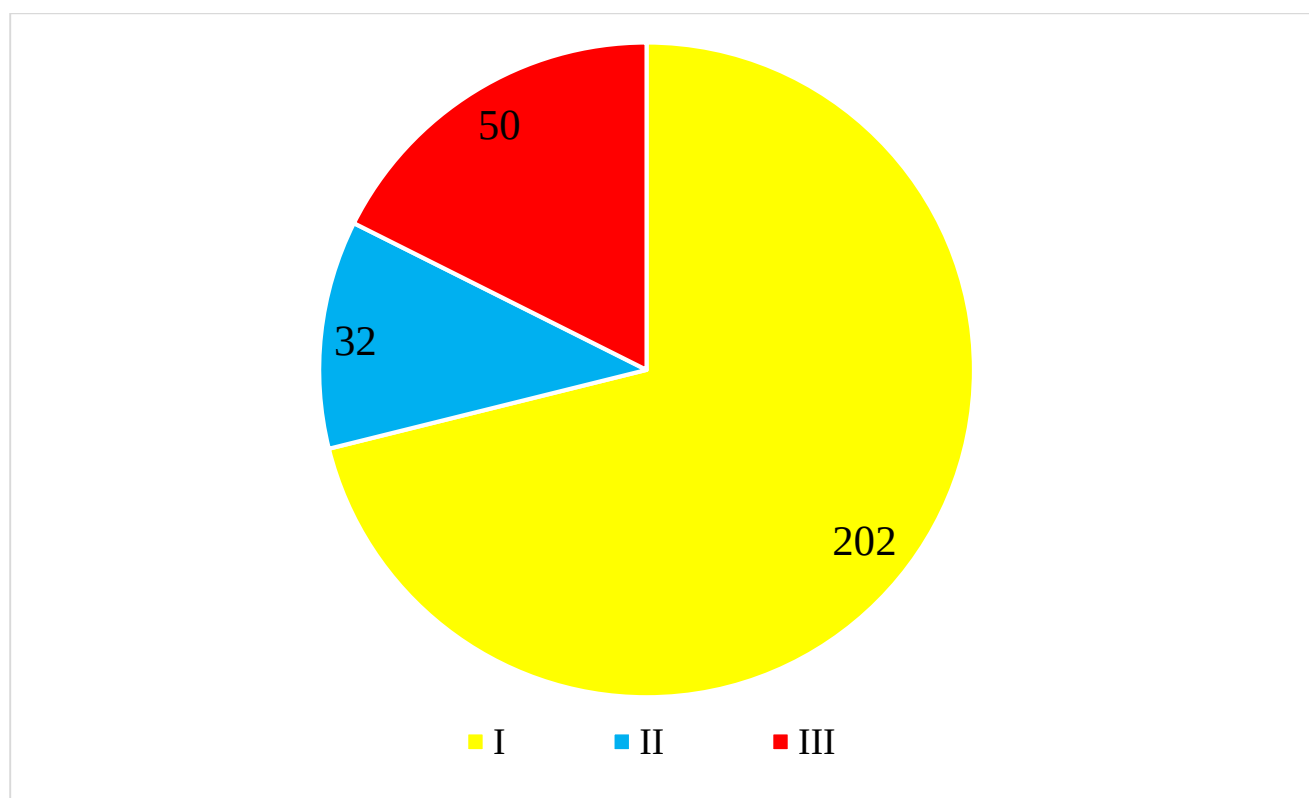


Рисунок 2.14 - Стадии распространения РТМ в обследуемой группе

Пациентки с IV стадией РТМ были исключены из нашего исследования, поскольку на данной стадии опухолевый процесс характеризуется выходом за пределы матки с поражением близлежащих органов (мочевого пузыря, кишечника) или наличием отдалённых метастазов. Согласно общепринятым клиническим рекомендациям и классификациям (FIGO, TNM), радикальное хирургическое лечение при IV стадии в большинстве случаев не обеспечивает полного онкологического контроля из-за широкого распространения заболевания. Кроме того, объём опухолевого поражения зачастую делает анатомически невозможным достижение радикальности вмешательства, а функциональные потери после столь

агрессивных операций могут значительно ухудшить качество жизни пациентки. На IV стадии РТМ терапевтическая стратегия смещается в сторону паллиативных методов, включающих системную химиотерапию, лучевую терапию и симптоматическое лечение. Основная цель таких подходов - замедление прогрессирования заболевания и облегчение клинических проявлений, а не достижение полного излечения. Таким образом, исключение пациенток с IV стадией заболевания было обусловлено необходимостью соблюдения критериев отбора.

Среди 281 обследованной больной с ЗНО яичников стадия I (T1N0M0) была выявлена у 54 (19,2%), стадия II (T2N0M0) у 15 (5,3%), стадия III (T3N0-1M0) у 148 (52,7%) и IV стадия (T4N0-1M0-1) у 64 (22,8%) женщин (рисунок 2.15).

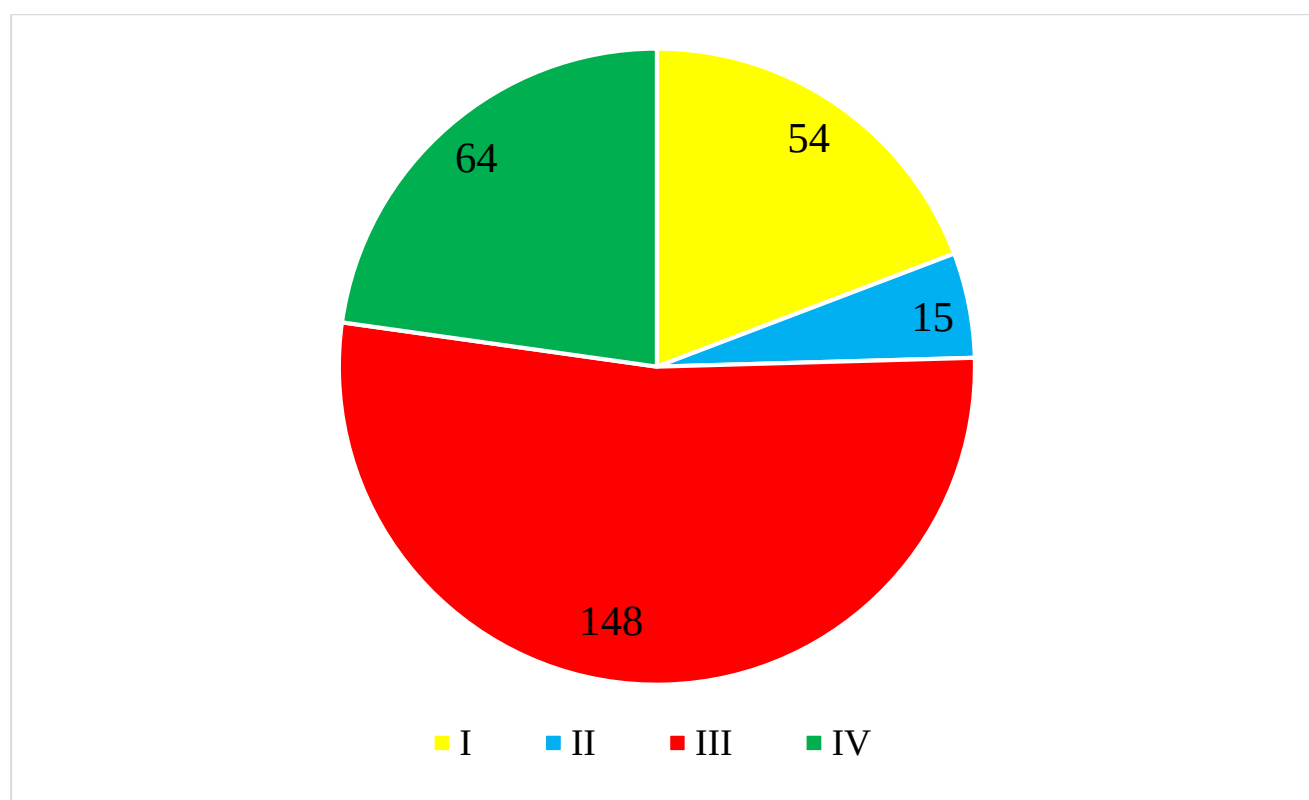


Рисунок 2.15 - Стадии распространения РЯ в обследуемой группе

Всего было включено в исследование 48 пациенток с ЗНО вульвы, из них у 16 (33,3%) была выявлена стадия I (T1N0M0), стадия II (T2N0M0) у 19 (39,6%), стадия III (T3N0-1M0) у 13 (27,1%) больных (рисунок 2.16).

Пациентки с IV стадией РВ также попадали под критерии исключения нашего исследования, поскольку согласно клиническим классификациям (FIGO, TNM), имеют максимально распространённый опухолевый процесс, который выходит за пределы первичной локализации, затрагивая смежные органы и/или сопровождаясь отдалёнными метастазами. В таких случаях радикальное хирургическое лечение - то есть операция, направленная на полное удаление опухоли и обеспечение онкологического контроля - чаще всего оказывается технически невыполнимым или неэффективным с точки зрения прогноза. Это существенно ограничивает возможность полного хирургического удаления всех опухолевых очагов без ущерба для жизненно важных структур и органов. Таким образом, даже теоретическая возможность радикальной операции рассматривается как неэффективная и неоправданная, что и стало причиной исключения таких пациенток из исследования.

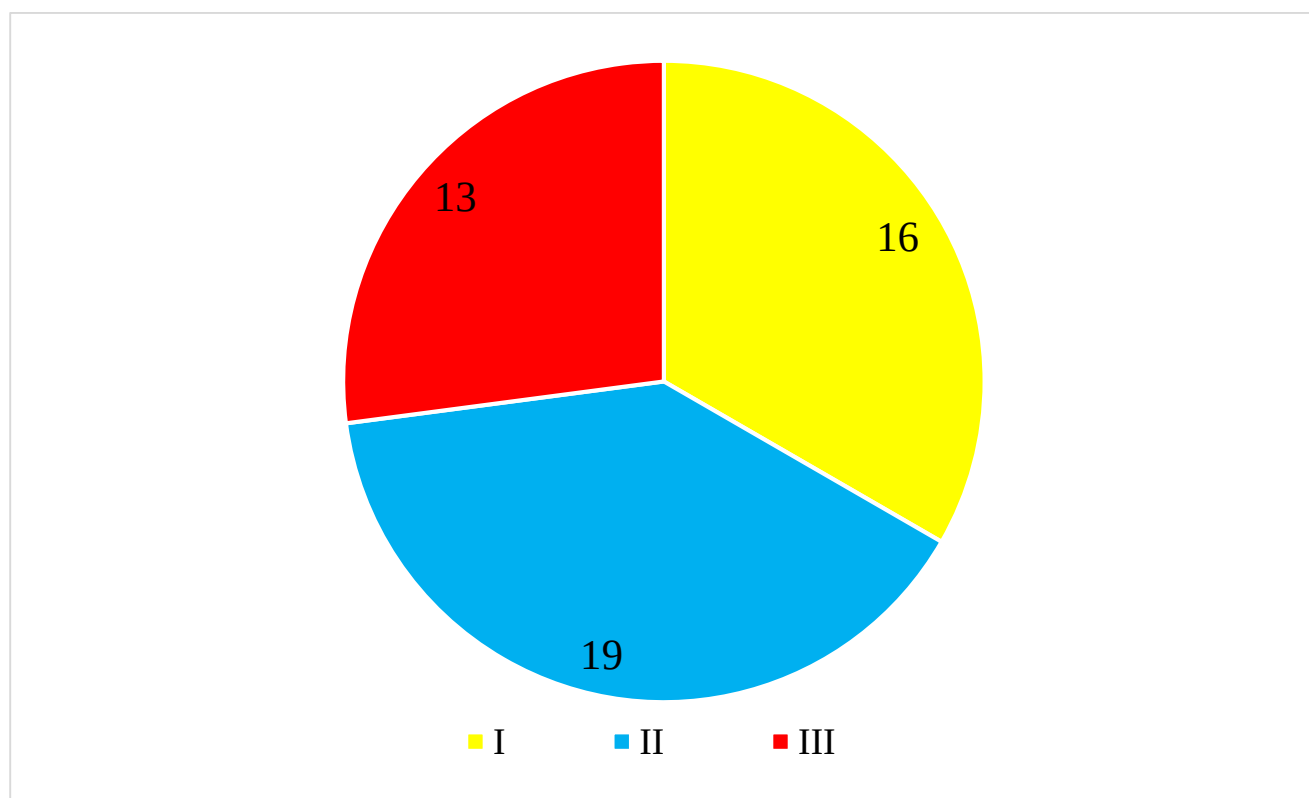


Рисунок 2.16 - Стадии распространения РВ в обследуемой группе

В наше исследование были включены 276 больных только с проскоклеточным РШМ. Данный гистологический тип является наиболее

распространённым и ассоциирован с хронической инфекцией вирусом папилломы человека (ВПЧ), особенно онкогенных штаммов, таких как 16 и 18. Другие гистологические типы, такие как аденокарцинома, существенно отличаются по биологии, чувствительности к лечению, частоте метастазирования и общему прогнозу. Включение пациенток с различными морфологическими вариантами привело бы к значительной гетерогенности выборки, что усложнило бы интерпретацию результатов, снизило бы их внутреннюю согласованность и увеличило бы риск систематических ошибок. Кроме того, тактика лечения, включая объём хирургического вмешательства и схемы химиолучевой терапии, может различаться в зависимости от гистологического варианта опухоли. Это дополнительно затруднило бы стандартизацию подходов в рамках исследования. Таким образом, включение только пациенток с плоскоклеточным РШМ было необходимо для обеспечения однородности группы, повышения качества анализа и корректности полученных выводов.

Из 284 пациенток с РТМ наибольшее число составили женщины с эндометриоидной аденокарциномой, которая была диагностирована у 221 пациентки, что составляет 77,8% от общего числа (рисунок 2.17). Данный гистологический тип широко распространён благодаря его ассоциации с факторами риска, такими как гиперэстрогения, ожирение и метаболический синдром. Эндометриоидная аденокарцинома имеет относительно благоприятный прогноз, особенно на ранних стадиях.

Серозная аденокарцинома была выявлена у 39 пациенток, что составляет 13,7%. Этот агрессивный гистотип чаще встречается у пожилых женщин и характеризуется быстрым прогрессированием, а также высоким риском метастазирования. Светлоклеточная аденокарцинома, обнаруженная у 14 пациенток (4,9%), является редким и агрессивным типом опухоли, требующим комплексного подхода к лечению. Её редкость подчёркивает необходимость ранней диагностики и специализированного лечения. Другие формы РТМ, включая муцинозный рак, смешанные гистотипы и карциносаркомы, составили 3,5% (10 пациенток). Таким образом, распределение гистологических типов РТМ в

исследуемой группе подчеркивает доминирование эндометриоидной аденокарциномы, с меньшей долей более агрессивных и редких форм.



Рисунок 2.17 - Гистологические типы РТМ в обследуемой группе

Среди 281 женщины с РЯ наибольшее число составили больные серозной аденокарциномой, которая была выявлена у 172 пациенток, что составляет 61,2% от общего числа. Этот гистологический тип является наиболее распространённым среди ЗНО яичников и характеризуется агрессивным течением и высокой склонностью к метастазированию в брюшную полость. Серозная аденокарцинома часто диагностируется на поздних стадиях, что объясняет высокий процент III и IV стадий среди пациенток данной группы. Эндометриоидная аденокарцинома была диагностирована у 29 пациенток (10,3%). Этот тип опухоли имеет связь с эндометриозом и гормональными нарушениями, чаще встречается у женщин в постменопаузе и характеризуется относительно благоприятным прогнозом при ранней диагностике. Муцинозная аденокарцинома, выявленная у 40 пациенток (14,2%), является менее распространённой, но имеет специфические клинические и морфологические особенности. Её развитие часто связано с псевдомуцинозными кистами, и она может имитировать метастазы из желудочно-кишечного тракта.

Светлоклеточная аденокарцинома была выявлена у 26 пациенток (9,3%). Этот редкий гистотип характеризуется высокой агрессивностью и устойчивостью к стандартной химиотерапии. Светлоклеточная опухоль часто ассоциирована с эндометриозом, что объясняет её развитие у некоторых пациенток с длительным анамнезом этого заболевания. Другие формы РЯ, включая редкие варианты, такие как герминогенные опухоли и смешанные типы, встречались у 14 пациенток (5,0%). Эти опухоли имеют разнообразные клинко-морфологические особенности и требуют индивидуализированного подхода к диагностике и лечению. Таким образом, распределение гистологических типов РЯ подчёркивает доминирование серозной аденокарциномы, с меньшей долей эндометриоидных, муцинозных и светлоклеточных опухолей (рисунок 2.18)

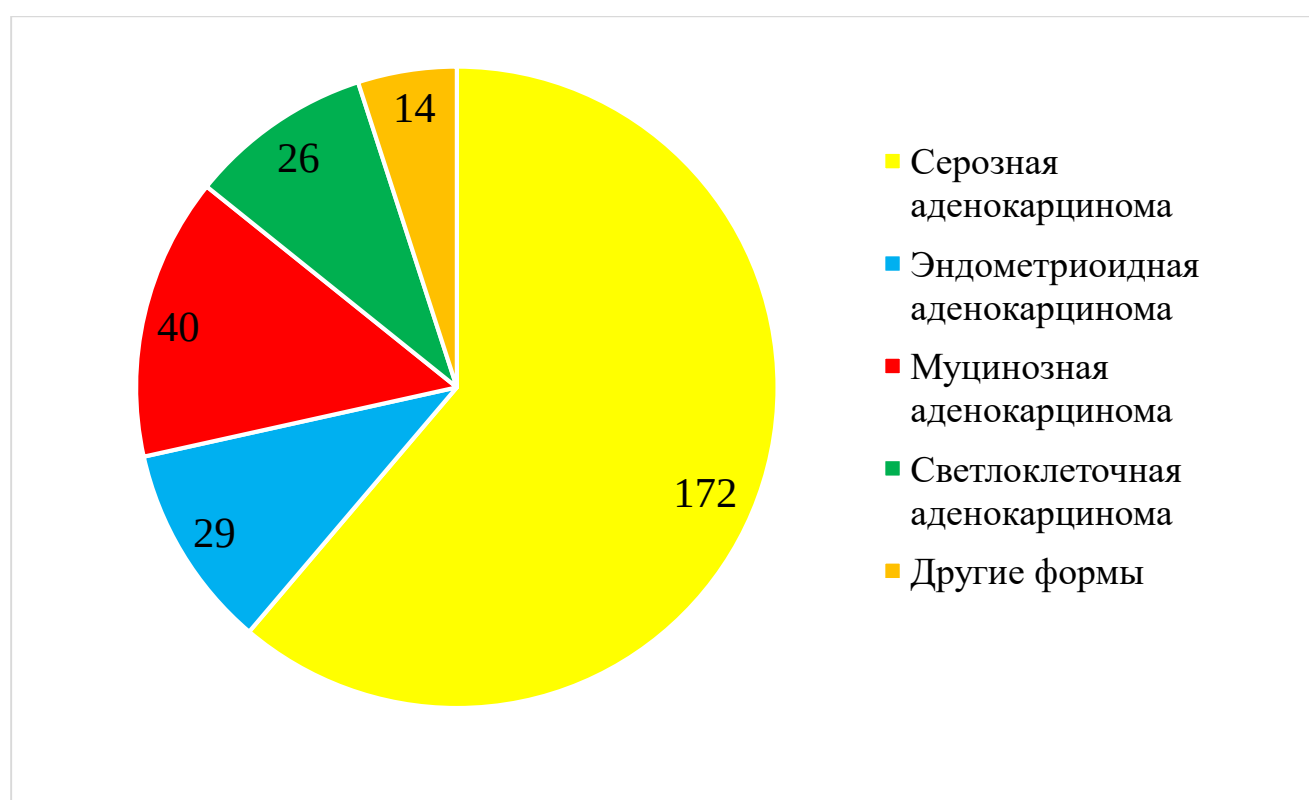


Рисунок 2.18 - Гистологические типы РЯ в обследуемой группе

Также в исследование были включены 48 пациенток только с плоскоклеточным РВ. Плоскоклеточный рак является доминирующим гистологическим типом, связанным с длительным воздействием факторов риска, таких как хроническая инфекция ВПЧ, особенно онкогенных штаммов. Это

заболевание часто диагностируется на более поздних стадиях, что связано с медленным ростом опухоли на ранних этапах и недостаточной онкологической настороженностью.

Всем пациенткам было проведено хирургическое вмешательство, тип и объем которого определялись локализацией опухоли, ее гистотипом, стадией заболевания и общим состоянием пациентки. Таким образом, все 889 пациенток были прооперированы в соответствии с установленными показаниями, учитывая морфологию опухоли, стадию болезни и клинические рекомендации.

276 женщинам с ЗНО шейки матки были проведены оперативные вмешательства объем которых определялся в соответствии с современными клиническими рекомендациями, с учетом стадии заболевания (рисунок 2.19).



Рисунок 2.19 - Проведенные оперативные вмешательства при ЗНО шейки матки в обследуемой группе

Радикальная гистерэктомия с выполнением тазовой лимфодиссекции была проведена 174 пациенткам (63,0%), что соответствует установленным клиническим рекомендациям по лечению плоскоклеточного РШМ на стадиях IA-

IV, а в отдельных случаях - IIА. Данный объем хирургического вмешательства включает экстирпацию матки с шейкой, верхней трети влагалища и параметриальных тканей, что обеспечивает адекватную локальную онкологическую резекцию. Одновременное выполнение тазовой лимфодиссекции позволяет получить информацию о состоянии регионарных лимфатических узлов, что имеет решающее значение как для стадирования заболевания, так и для определения прогноза и последующей лечебной тактики.

Расширенная радикальная гистерэктомия с тазовой и/или парааортальной лимфодиссекцией была выполнена 102 пациенткам (37,0%). Этот объем вмешательства применяется у пациенток с более распространенными формами локализованного РШМ (преимущественно стадия IIА) или при наличии факторов высокого риска поражения лимфатических узлов. Операция включает более широкую резекцию параметриальных тканей и обязательную тазовую лимфодиссекцию, дополненную при необходимости парааортальной лимфодиссекцией. Такой подход позволяет повысить радикальность удаления опухоли, выполнить более точное стадирование и снизить риск скрытых метастазов в парааортальные лимфатические узлы, что соответствует современным рекомендациям по лечению РШМ.

284 женщинам с ЗНО тела матки было проведено оперативное вмешательство объем которого определялся в соответствии с современными клиническими рекомендациями, с учетом стадии заболевания (рисунок 2.20).

1. Гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией была выполнена 138 пациенткам (48,6%). Этот вид операции является стандартным подходом при ранних стадиях РТМ (преимущественно стадия I и отдельные случаи стадии II по классификации FIGO и TNM). Вмешательство включает удаление матки вместе с обоими яичниками и фаллопиевыми трубами. Основной целью операции является устранение первичного опухолевого очага и профилактика дальнейшего распространения заболевания. Данный объем хирургического лечения рекомендуется пациенткам с низким и умеренным риском метастазирования.



Рисунок 2.20 - Проведенные оперативные вмешательства при ЗНО тела матки в обследуемой группе

2. Гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией, тазовая и парааортальная лимфодиссекция была проведена у 105 пациенток (37,0%). Этот расширенный вариант хирургического лечения применяется при стадиях II-III заболевания или при наличии факторов высокого риска лимфогенного метастазирования. Помимо удаления матки с придатками, операция включает иссечение лимфатических узлов таза и парааортальной области для точной стадировки заболевания и выявления возможных метастатических очагов. Проведение лимфодиссекции имеет важное значение для прогностической оценки и определения дальнейшей тактики лечения, включая необходимость последующей адъювантной терапии.

3. Гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией, оментэктомия, тазовая и парааортальная лимфодиссекция, резекция верхней трети влагалища была выполнена 41 пациентке (14,4%). Такой объём хирургического вмешательства применяется при поздних стадиях РТМ (в первую очередь стадия III), когда опухоль распространяется за пределы матки, вовлекая верхнюю треть

влагалища. Включение оментэктомии позволяет удалить возможные перитонеальные метастазы, а резекция верхней трети влагалища снижает риск локальных рецидивов. Такой подход направлен на достижение максимальной онкологической радикальности и соответствует современным клиническим рекомендациям по лечению РТМ.

В группе исследования была 281 пациентка с ЗНО яичников, объем проводимого у них оперативного вмешательства определялся в соответствии с современными клиническими рекомендациями, с учетом стадии заболевания (рисунок 2.21).



Рисунок 2.21 - Проведенные оперативные вмешательства при ЗНО яичников в обследуемой группе

1. Гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией, оментэктомия проведена у 22 (7,8%) пациенток. Эта операция включает удаление матки, обоих яичников и маточных труб, а также большого сальника. Данный объем вмешательства является стандартом для лечения РЯ на ранних стадиях и при отсутствии метастатического поражения лимфоузлов или других органов. Он

направлен на удаление первичного очага опухоли и снижение риска дальнейшего распространения болезни.

2. Гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией, оментэктомия, тазовая и парааортальная лимфодиссекция выполнена в 47 (16,7%) случаях. Этот тип вмешательства дополняется удалением регионарных лимфоузлов (тазовых и парааортальных), что позволяет достичь более точной стадирования заболевания и снижения вероятности микрометастазов. Он рекомендуется в случаях, когда существует высокий риск поражения лимфатической системы.

3. Оптимальная циторедукция: гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией, оментэктомия, тазовая и парааортальная лимфодиссекция, резекция всех видимых очагов на брюшине, резекция кишечных сегментов проведена у 89 (31,7%) пациенток. Оптимальная циторедукция подразумевает максимальное удаление опухолевой массы, включая видимые метастазы на брюшине и пораженные сегменты кишечника. Эта стратегия позволяет значительно улучшить выживаемость пациентов с распространёнными стадиями заболевания, так как оставшаяся после операции опухолевая масса является ключевым фактором, влияющим на прогноз.

4. Субоптимальная циторедукция выполнена в 123 (43,8%) случаях. Субоптимальная циторедукция применяется в случаях, когда полное удаление опухолевой массы невозможно из-за анатомических или физиологических ограничений. При этом цель операции заключается в уменьшении опухолевой массы до минимально возможного уровня, что позволяет повысить эффективность последующей химиотерапии.

Всем 48 больным с ЗНО вульвы было проведено оперативное вмешательство объем которого определялся в соответствии с современными клиническими рекомендациями, с учетом стадии заболевания (рисунок 2.22).

1. Вульвэктомия была выполнена у 16 пациенток (33,3%). Вульвэктомия представляет собой иссечение тканей вульвы в пределах здоровых тканей. Данный объем вмешательства показан при РВ I стадии, не выходящих за пределы наружных половых органов, без признаков лимфогенного метастазирования. Операция

направлена на радикальное удаление первичного очага при минимальной травматичности, что особенно важно для сохранения качества жизни пациенток при низком риске рецидива.



Рисунок 2.22 - Проведенные оперативные вмешательства при ЗНО вульвы в обследуемой группе

2. Вульвэктомия, частичная вагинэктомия, двусторонняя пахово-бедренная лимфодиссекция была выполнена у 19 пациенток (39,6%). Этот объем оперативного вмешательства применяется при II стадии заболевания, когда опухоль распространяется на прилежащие анатомические структуры (влагалище, уретру), но без признаков метастазов в лимфатические узлы. Включение лимфодиссекции позволяет провести точное стадирование и удалить потенциально поражённые регионарные узлы, что снижает вероятность прогрессирования и рецидива.

3. Радикальная вульвэктомия/ расширенная резекция влагалища, двусторонняя пахово-бедренная лимфодиссекция была выполнена у 13 пациенток (27,1%). Данный тип вмешательства показан при III стадии распространения с вовлечением

паховых лимфоузлов. Операция включает полное удаление вульвы с возможной резекцией части влагалища, а также обязательную двустороннюю лимфодиссекцию. Этот хирургический подход позволяет достичь максимально возможной онкологической радикальности при высоком риске лимфогенного распространения. Несмотря на повышенную травматичность, он считается наиболее эффективным методом хирургического лечения при III стадии.

2.4.2 Клиническая характеристика больных группы сравнения

С целью сравнительной оценки эффективности различных режимов АКТ в периоперативном периоде была дополнительно отобрана группа сравнения, состоящая из 75 пациенток с ЗНО органов малого таза. Структура группы была сформирована с целью обеспечения максимальной сопоставимости с основной исследуемой выборкой по возрасту, распространённости сопутствующих заболеваний, морфологическим типам опухолей и стадиям распространения болезни. Группа сравнения включала 20 пациенток с плоскоклеточным РШМ, 20 пациенток с РТМ, 20 пациенток с РЯ и 15 пациенток с плоскоклеточным РВ. Средний возраст пациенток группы сравнения составил $56 \pm 11,9$ лет, что полностью сопоставимо со средним возрастом пациенток основной исследуемой группы. Средний возраст составил для пациенток с РШМ - $48 \pm 6,9$ лет, с РТМ - $60 \pm 5,1$ лет, с РЯ - $55 \pm 6,5$ лет, и с РВ - $65 \pm 8,2$ лет. Эти данные подтверждают корректность формирования группы сравнения.

Распределение по стадиям заболевания в группе сравнения соответствовало критериям включения основной когорты: среди 20 пациенток с плоскоклеточным РШМ стадия IA (T1aN0M0) была выявлена у 4 пациенток (20,0%), стадия IB (T1bN0M0) у 10 пациенток (50,0%), стадия IIA (T2aN0M0) у 6 пациенток (30,0%). Такое распределение стадий полностью сопоставимо с основной когортой.

Среди 20 больных РТМ стадия I (T1N0M0) диагностирована у 14 пациенток (70,0%), стадия II (T2N0M0) у 3 пациенток (15,0%) и стадия III (T3N0-1M0) также

у 3 пациенток (15,0%). Данное распределение стадий соответствует характеристикам основной группы, где преобладали ранние стадии РТМ.

В подгруппе женщин с РЯ стадия I (T1N0M0) была выявлена у 4 пациенток (20,0%), стадия II (T2N0M0) у 1 пациентки (5,0%), стадия III (T3N0-1M0) у 11 пациенток (55,0%), стадия IV (T4N0-1M0-1) у 4 пациенток (20,0%). Таким образом, в группе сравнения, как и в основной группе, преобладали пациентки с III стадией заболевания.

Среди 15 пациенток с плоскоклеточным РВ стадия I (T1N0M0) была у 5 пациенток (33,3%), стадия II (T2N0M0) у 6 (40,0%) и стадия III (T3N0-1M0) у 4 женщин (26,7%). Структура стадий полностью соответствует основной группе и отражает клинические особенности течения РВ. Таким образом, стадийное распределение опухолевого процесса в группе сравнения оказалось сопоставимым с основной когортой пациенток, что позволило обеспечить корректность и обоснованность последующего сравнительного анализа.

Сопутствующая гинекологическая и экстрагенитальная патология в группе сравнения демонстрировала аналогичные характеристики. Наиболее часто встречались артериальная гипертензия - зарегистрирована у 22 пациенток (29,3%), ожирение у 26 (34,7%) больных, наружный генитальный эндометриоз - 18 (24,0%) женщин, миома матки - у 21 (28,0%) и ВЗОМТ у 19 пациенток (25,3%).

Среди экстрагенитальных заболеваний, зарегистрированных в группе сравнения, наиболее часто встречались синдром раздражённого кишечника – у 15 пациенток (20,0 %), хронический гастрит – у 17 (22,7%), а также хронический пиелонефрит – у 11 женщин (14,7%). Статус курения был положительным у 20 пациенток (26,7%), что сопоставимо с аналогичным показателем в основной группе.

Акушерский анамнез пациенток данной группы также не отличался от такового в основной когорте. В частности, ПОНРП наблюдалась у 12 женщин (16,0%), ФПН – у 27 (36,0 %), случаи преэклампсии – у 21 пациентки (28,0 %). Эпизоды самопроизвольного или медицинского прерывания беременности отмечены в анамнезе у 13 женщин (17,3 %), тогда как тромбоэмболические

осложнения, развившиеся в гестационном или раннем послеродовом периоде, были зарегистрированы у 6 пациенток (8,0 %). Представленные данные указывают на высокую степень сопоставимости по акушерско-гинекологическому анамнезу между пациентками группы сравнения и основной выборки.

Морфологическая структура злокачественных новообразований у пациенток группы сравнения также соответствовала характеристикам основной когорты. Так, среди 20 пациенток с РШМ во всех случаях был верифицирован плоскоклеточный рак, что соответствовало установленным критериям включения в исследование. В подгруппе пациенток с РТМ преобладала эндометриоидная аденокарцинома, диагностированная у 16 женщин (80,0 %). В остальных случаях были выявлены серозная аденокарцинома (у 3 пациенток, 15,0 %) и светлоклеточный вариант опухоли – у одной больной (5,0 %).

Такое распределение гистотипов отражает аналогичные пропорции основной группы, где также доминировала эндометриоидная форма опухоли. В группе пациенток с РЯ наибольшую долю составила серозная аденокарцинома, которая была выявлена у 13 (65,0%) пациенток. Эндометриоидная аденокарцинома диагностирована - у 2 (10,0%), муцинозная аденокарцинома - у (15,0%) и светлоклеточная аденокарцинома - у 2 (10,0%) женщин. Это распределение отражает морфологическую гетерогенность опухолей яичников, аналогичную основной когорте. Среди 15 пациенток с РВ у всех был диагностирован плоскоклеточный рак (100,0%), что полностью соответствует гистологической структуре основной группы.

Формирование группы сравнения осуществлялось с соблюдением строго определённых критериев сопоставимости, включающих возрастной состав, степень распространённости злокачественного процесса, структуру и частоту сопутствующих заболеваний, особенности акушерско-гинекологического анамнеза, а также морфологические характеристики опухоли, подтверждённые гистологически. Такой многофакторный подход к отбору обеспечил методологическую корректность межгруппового анализа, позволив достичь

высокой степени внутренней валидности, минимизировать систематические ошибки и повысить достоверность полученных выводов.

Всем пациенткам группы сравнения также было проведено радикальное оперативное вмешательство. Среди 20 больных плоскоклеточным РШМ радикальная гистерэктомия с тазовой лимфодиссекцией была выполнена у 14 (70,0%), а расширенная радикальная гистерэктомия с тазовой и/или парааортальной лимфодиссекцией - у 6 (30,0%) женщин.

У 20 пациенток с РТМ выполнено три типа хирургических вмешательств. Гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией проведена в 11 (55,0%) случаях, в основном при I стадии заболевания. Гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией с тазовой и парааортальной лимфодиссекцией выполнена у 6 (30,0%), а гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией, оментэктомией, тазовой и парааортальной лимфодиссекцией с резекцией верхней трети влагалища - был осуществлён у 3 (15,0%) женщин с III стадией РТМ.

В подгруппе пациенток с РЯ хирургическое лечение варьировалось в зависимости от распространённости процесса и клинического состояния. Так, у 2 пациенток (10,0%) была выполнена гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией и оментэктомией. У 3 больных (15,0%) оперативное вмешательство включало расширенный объём - гистерэктомию с двусторонней сальпингоофорэктомией, оментэктомией, тазовой и парааортальной лимфодиссекцией. Оптимальная циторедукция была выполнена у 7 пациенток (35,0%) с III стадией заболевания и заключалась в удалении всех визуально определяемых очагов опухоли в брюшной полости в сочетании с тазовой и парааортальной лимфодиссекцией. У 8 пациенток (40,0%) с III–IV стадиями произведена субоптимальная циторедукция, направленная на максимально возможное уменьшение опухолевой массы при невозможности достижения полного макроскопического удаления опухоли.

В подгруппе пациенток с плоскоклеточным РВ вульвэктомия была проведена у 5 (33,3%), вульвэктомия с частичной вагинэктомией и двусторонней пахово-бедренной лимфодиссекцией выполнена у 6 (40,0%), а радикальная вульвэктомия

с расширенной резекцией влагалища и двусторонней пахово-бедренной лимфодиссекцией проведена у 4 (26,7%) пациенток.

Таким образом, структура проведенных оперативных вмешательств в группе сравнения воспроизводила принципы хирургического лечения, применявшиеся в основной исследуемой группе, что позволило обеспечить сопоставимость выборок для последующего анализа результатов.

2.4.3 Критерии назначения антикоагулянтной терапии в периоперативном периоде

Для определения критериев назначения и оптимизации сроков проведения профилактики тромботических осложнений в периоперативном периоде, все участницы исследования были распределены на 4 группы с использованием метода рандомизации. Группы формировались в зависимости от применяемого режима АКТ, что позволило стандартизировать подход к профилактике тромбозов и минимизировать возможное влияние случайных факторов на результаты исследования. Такой подход обеспечил возможность сравнительного анализа эффективности различных стратегий антикоагулянтной профилактики в условиях периоперативного периода. Рандомизация, как методологический инструмент, исключила систематические ошибки при распределении участниц, что повысило достоверность и объективность полученных данных.

Назначение АКТ у пациенток, осуществлялось исключительно после комплексной первичной оценки функционального состояния системы гемостаза. С этой целью применялся расширенный спектр лабораторных исследований, включающий как стандартные показатели – уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), число тромбоцитов, – так и специфические маркеры гиперкоагуляции, среди которых особое значение придавалось концентрации D-димера, уровню тромбин-антитромбинового комплекса (ТАТ) и фрагментам протромбина F1+2.

Применение дифференцированного диагностического алгоритма позволяло обеспечить комплексную и достоверную оценку как геморрагических рисков, так и вероятности тромботических событий, что имело ключевое значение для выработки клинически обоснованной стратегии и своевременного начала антикоагулянтной терапии. Он позволял минимизировать угрозу интраоперационных и послеоперационных геморрагических осложнений и одновременно способствовал своевременной профилактике венозных тромбозов в периоперационном периоде. Подобная тактика обеспечивала необходимый уровень безопасности хирургического вмешательства и способствовала улучшению исходов у пациенток с повышенным коагуляционным риском.

I группа включала 213 пациенток, которым НМГ назначался в дозе 4000 анти-Ха МЕ один раз в сутки за 10 суток до планового хирургического вмешательства. С целью снижения риска интраоперационных и ранних послеоперационных кровотечений, введение препарата прекращалось за сутки до операции. После завершения хирургического этапа антикоагулянтная профилактика возобновлялась через 6-8 часов, при условии отсутствия признаков кровоточивости и при стабильных показателях гемостаза, в той же дозировке (4000 анти-Ха МЕ 1 раз в сутки). Продолжительность послеоперационного этапа терапии составляла 10 суток, обеспечивая тем самым стабильную антикоагулянтную защиту в периоперационном периоде.

Во II группу было включено 212 женщин: АКТ у этих пациенток начиналась однократно за 24 часа до оперативного вмешательства с использованием препаратов НМГ в дозе 4000 анти-Ха МЕ. Через 6-8 часов после операции профилактика продолжалась в аналогичной дозировке на протяжении 10 суток. Данный подход предполагает сокращённый предоперационный период применения препарата с концентрацией усилий на послеоперационную профилактику.

Следует подчеркнуть, что 19 пациенток, у которых в раннем послеоперационном периоде наблюдались эпизоды умеренного кровотечения на фоне декомпенсированной формы ДВС-синдрома, не были включены ни в одну из

групп, получавших антикоагулянтную профилактику (I и II группы), и, соответственно, были исключены из сравнительного анализа.

III группа включала 229 пациенток, однако 13 из них были исключены из дальнейшего наблюдения в связи с возникновением послеоперационного кровотечения, что обусловило окончательное количество участниц в данной группе – 216 человек. В этой когорте тромбопрофилактика осуществлялась исключительно в послеоперационном периоде, через 6-8 часов после хирургического вмешательства, путём введения НМГ в дозировке 4000 анти-Ха МЕ 1 раз в сутки на протяжении 10 суток. Отсутствие предоперационного этапа профилактики позволило оценить эффективность монотерапии НМГ в послеоперационной фазе как самостоятельного средства предупреждения ВТЭО.

IV группа изначально включала 235 пациенток, однако 6 из них были исключены по причине геморрагических осложнений в послеоперационном периоде, вследствие чего в анализ были включены 229 женщин. Пациенткам данной группы назначался НФГ в дозе 5000 ЕД трижды в сутки, начиная с 6-8 часов послеоперационного периода, на протяжении 10 дней. Такая схема позволила сопоставить эффективность и профиль безопасности НФГ по отношению к НМГ при идентичных временных параметрах начала и продолжительности профилактики.

Неравное распределение пациентов по группам при рандомизации объясняется необходимостью соблюдения баланса по нескольким важным параметрам:

1. Равномерное распределение пациентов с различными ЗНО: в каждую группу требовалось включить репрезентативное количество больных разными типами опухолей (РШМ, РТМ, РЯ, РВ). Это позволило учесть специфические особенности онкопатологии каждой локализации, такие как степень гиперкоагуляции, характер взаимодействия опухоли с системой гемостаза и риск тромботических осложнений.

2. Сохранение одинакового количества женщин с различными формами нарушения гемостаза до операции, а именно:

- Субкомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия потребления.
- Субкомпенсированный ДВС, выраженная гиперкоагуляция.
- Компенсированный ДВС с умеренной тромбоцитопатией.
- Компенсированный ДВС с гиперфункцией тромбоцитов.
- Отсутствие ДВС.

Для корректного анализа эффективности различных режимов АКТ необходимо было обеспечить равное представление женщин с этими состояниями в каждой группе. Например, больные с выраженной гиперкоагуляцией требовали особо тщательного учета для оценки эффективности различных подходов к профилактике тромботических осложнений.

3. Сопоставимость групп по совокупным факторам риска: количество пациентов в каждой группе должно было учитывать комбинацию факторов риска, включая: объем планируемого оперативного вмешательства, уровень выраженности коагулопатий, стадию заболевания.

4. Необходимость учета различий в состоянии гемостаза в подгруппах РШМ, РТМ, РЯ, РВ: требовалось сохранить пропорциональное распределение женщин с субкомпенсированным и компенсированным ДВС, гиперфункцией тромбоцитов и отсутствием нарушений гемостаза. Так, для пациентов с РШМ чаще встречались компенсированные формы ДВС, а среди женщин с РЯ было характерно большее число случаев гиперкоагуляции и тромбоцитопатии.

2.5 Второй этап исследования

2.5.1 Клиническая характеристика больных группы исследования второго этапа

На втором этапе исследования из ранее обследованных 889 пациенток была выделена I группа (n=155) - больные с эпизодами тромбозов в анамнезе. При этом 71 случай был связан с беременностью, а еще 67 случаев ТГВ и ТЭЛА, а также 17

случаев тромбозов атипичных локализаций произошли вне беременности (таблица 2.5).

Таблица 2.5 - Анамнез тромбоэмболических осложнений в I группе

Тромбозы в анамнезе	РШМ		РТМ		РЯ		РВ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Акушерские тромбоэмболические осложнения	17	6,2%	22	7,7%	29	10,3%	3	6,3%
ТГВ	13	4,7%	18	6,3%	20	7,1%	2	4,2%
ТЭЛА	4	1,4%	5	1,8%	5	1,8%	0	0,0%
Тромбозы атипичных локализаций	4	1,4%	5	1,8%	8	2,8%	0	0,0%

Наибольшая доля акушерских тромбозов выявлена у пациенток с РЯ (10,3%, 29 случаев). Это связано с высокой тромбогенной активностью опухолей яичников и нарушениями системы гемостаза во время беременности. Меньшее количество случаев зарегистрировано у больных РШМ (6,2%) и РТМ (7,7%), а минимальное число случаев - 3 (6,3%) наблюдалось при РВ.

Наибольшее количество случаев ТГВ также отмечено у женщин с РЯ (7,1%, 20 случаев). Далее следуют РТМ (6,3%, 18 случаев) и РШМ (4,7%, 13 случаев). При РВ ТГВ встречалось реже (4,2%, 2 случая), что объясняется менее выраженной гиперкоагуляцией.

Случаи ТЭЛА распределены следующим образом: РШМ (1,4%, 4 случая), РТМ (1,8%, 5 случаев) и РЯ (1,8%, 5 случаев). У пациенток с РВ ТЭЛА не зарегистрировано. Это связано с менее выраженной склонностью к генерализованной гиперкоагуляции у данной категории пациенток.

Тромбозы атипичных локализаций преимущественно встречались у пациенток с РЯ (2,8%, 8 случаев). У пациенток с РТМ зарегистрировано 5 случаев (1,8%) и при РШМ выявлено 4 случая тромбозов атипичных локализаций (1,4%). У пациенток с РВ тромбозов атипичных локализаций в анамнезе не было (рисунок 2.23).



Рисунок 2.23 - Локализация атипичных тромбозов в анамнезе

Портальный тромбоз (4 случая) являлся наиболее распространенным среди атипичных локализаций. Он в целом характерен для онкологических пациентов, особенно с опухолями органов малого таза и брюшной полости. Тромбоз печеночных вен (синдромом Бадда-Киари) был в 3 случаях, что может быть следствием сдавления опухолью или гиперкоагуляции на фоне злокачественного процесса. Брыжеечный тромбоз (3 больных) чаще наблюдается у пациенток с РЯ, когда опухолевое давление или инвазия нарушает венозный отток. Тромбоз церебральных венозных синусов (2 случая) - редкое, но тяжелое осложнение. У онкологических больных это состояние может развиваться в результате гиперкоагуляции, вызванной опухолью. Также у 2 женщин в анамнезе был тромбоз подключичных и подмышечных вен. Эти тромбозы могут быть вызваны центральным венозным катетером, часто применяемым у онкологических пациентов. Тромбозы яичниковых и тазовых вен (у 2 пациенток) встречаются преимущественно при опухолях органов малого таза, таких как РЯ или РТМ. Они обусловлены механической обструкцией венозного кровотока и гиперкоагуляцией, спровоцированной опухолевыми клетками. В 1 случае был отмечен тромбоз

центральной вены сетчатки. У онкологических больных это может быть результатом как гиперкоагуляции, так и микрососудистых нарушений на фоне опухолевой активности.

Для сравнения была сформирована II группа (n=391) из оставшихся 734 пациенток без тромботических эпизодов в анамнезе (отбор осуществлен случайным образом). Этот выбор был обусловлен несколькими ключевыми факторами: достаточная репрезентативность выборки. Согласно расчетам, выборка из 391 пациентки обеспечивает достаточную статистическую мощность для достоверного анализа, учитывая общий объем группы и параметры исследования. Выбор большего числа пациенток не дал бы существенного прироста информативности. Размер выборки в 391 пациентку без эпизодов ВТЭО позволил сохранить разумное соотношение между основными группами исследования, обеспечив достаточную статистическую мощность, то есть такая выборка была оптимальной как с точки зрения статистической значимости, так и с практической точки зрения организации исследования.

В группу II вошли: 156 пациенток с РЯ, 125 - с РТМ, 95 – с РШМ, 15 - с РВ. Такое распределение отражает структуру злокачественных новообразований в основной группе пациенток с эпизодами ВТЭО, что делает группы сопоставимыми по ключевому клиническому фактору - типу ЗНО. Это особенно важно, учитывая, что риск ВТЭО и частота выявления тромбофилии могут существенно варьировать в зависимости от локализации опухолевого процесса.

Таким образом, соблюдение принципа пропорционального представительства нозологических форм позволяет минимизировать влияние структурных различий и обеспечивает обоснованность результатов при сравнении распространённости тромбофилических нарушений в группах. Проведение дополнительных диагностических тестов у всех 734 пациенток потребовали бы значительных финансовых и временных ресурсов. Уменьшение выборки до 391 пациентки позволило эффективно использовать имеющиеся ресурсы, сохраняя высокое качество данных. Кроме того, основная группа включала 155 пациенток с

тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе, а контрольная - 137, состоящая из пациенток с доброкачественными опухолями женских половых органов.

Дополнительно в исследование была включена контрольная группа (n=137) человек, состав которой сформирован из пациенток гинекологического стационара, проходивших плановое оперативное лечение по поводу доброкачественных новообразований женской репродуктивной системы. Все участницы данной группы не имели в анамнезе эпизодов ВТЭО. Первоначально рассматривались 150 пациенток, удовлетворяющих критериям отсутствия тромботических осложнений. Однако на этапе включения в исследование были выявлены факторы, которые привели к уменьшению числа участниц до 137, так как у 13 из них были обнаружены анамнестические данные, говорящие о наличии возможных, ранее недиагностированных тромботических эпизодов. Таким образом, изначально отобранные 150 пациенток контрольной группы были пересмотрены, и в итоговое исследование вошли только 137 человек, строго соответствующих критериям включения. Этот процесс позволил сохранить высокую достоверность и чистоту данных в контрольной группе, что особенно важно для корректного сравнительного анализа с основной группой. Группа состояла из женщин, распределённых следующим образом: миома матки диагностирована у 68 пациенток (49,6%), доброкачественные опухоли яичников выявлены у 69 пациенток (50,4%). Пациентки были сравнимы по возрасту и паритету родов с основной группой. Среди симптомов пациенток этой группы преобладали обильные менструации (гиперменорея), тазовая боль и нарушение функций соседних органов (мочевого пузыря и кишечника). Большинство доброкачественных опухолей яичников протекали бессимптомно и выявлялись при профилактических осмотрах. В части случаев наблюдались ощущения тяжести внизу живота, боли, а также нарушение менструального цикла. Значительная часть пациенток этой группы (особенно с миомой матки) имела нарушения фертильности или анамнез бесплодия, что характерно для подобных заболеваний и позволяла корректно сравнивать их с пациентами основной группы, где уровень бесплодия так же был велик. Все пациентки этой группы имели показания к оперативному

лечению в связи с увеличением размеров новообразований, прогрессированием симптоматики или угрозой осложнений. Таким образом, эта группа представляет собой характерную выборку пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и яичников, требующую комплексного подхода к диагностике и лечению.

Всем пациенткам I, II, а также контрольной группы проводилось определение антифосфолипидных антител классов IgG, IgM к β 2-гликопротеину, аннексину V и протромбину, диагностически значимым считался уровень больше 7 МЕ/мл для IgM и больше 10 МЕ/л для IgG.

Генетические исследования методом ПЦР включали определение мутации FV Leiden, мутации гена MTHFR C677T, гена протромбина G20210A, полиморфизма гена PAI-1 G4/G5, а также анализ полиморфизмов генов тромбоцитарных гликопротеинов (GP IIb/IIIa, GP Ia/IIa, GPIb, GP ADP).

2.6 Третий этап исследования

2.6.1 Клиническая характеристика больных группы исследования третьего этапа

На третьем этапе работы для оценки клинической значимости показателей ADAMTS13 и vWF у пациенток онкогинекологического профиля, относимых к группе потенциально высокого тромботического риска, было проведено комплексное расширенное обследование. В его рамках 74 женщины со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы прошли углублённое лабораторное и инструментальное тестирование. В I группу вошли 34 пациентки, у которых ранее в процессе наблюдения развились тромботические осложнения: 23 с РЯ, 11 с РШМ (аденокарцинома цервикального канала). В исследование вошли лишь те женщины, которым после хирургического лечения была показана ПХТ в соответствии с клиническими рекомендациями и стадией опухолевого процесса, а также отсутствовали противопоказания к её проведению. Исключались пациентки с тяжёлым соматическим статусом, выраженными

гематологическими отклонениями (например, тромбоцитопенией ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$), активными кровотечениями, септическими осложнениями или прогрессированием заболевания, требующим смены терапевтической тактики. Кроме того, в ряде случаев отказ от проведения ПХТ или невозможность обеспечения динамического лабораторного контроля также служили основаниями для невключения в когорту.

Выбор пациенток с РЯ и РШМ (аденокарцинома цервикального канала) для включения в углублённый анализ лабораторных маркеров системы гемостаза был обусловлен различиями в тромбогенном потенциале этих злокачественных новообразований. РЯ, данных литературы, характеризуется наиболее высокой частотой тромботических осложнений среди всех онкогинекологических заболеваний. Это связано как с биологическими особенностями опухоли (высокой ангиогенностью, инвазивностью, экспрессией тканевого фактора), так и с частыми хирургическими вмешательствами с большой травматичностью и последующим проведением агрессивной химиотерапии. Таким образом, РЯ был выбран как модель наиболее тромбогенного процесса.

При плоскоклеточном РШМ в основном проводятся органосохраняющие хирургические вмешательства или лучевая терапия. Назначение системной ПХТ при этом варианте опухоли, особенно в послеоперационном периоде, показано крайне ограниченному числу пациенток и, как правило, не применяется рутинно. Следовательно, ранее обследованные пациентки с плоскоклеточным РШМ, даже при наличии схожих возрастных и клинических характеристик, не удовлетворяли критериям включения в исследование, в рамках которого обязательным элементом являлась оценка изменений в системе гемостаза на фоне ПХТ. В связи с этим для формирования отвечающей целям исследования группы было принято решение о наборе новой когорты пациенток с аденокарциномой цервикального канала, для которых, в отличие от плоскоклеточного варианта, проведение ПХТ на послеоперационном этапе является общепринятой клинической практикой. Это обеспечило соблюдение единых условий терапии, позволив корректно оценить влияние химиотерапии и профилактической антикоагулянтной терапии на параметры коагуляционного профиля и динамику активации оси vWF/ADAMTS13.

II группу (сравнения) составили 40 пациенток: 20 женщин с эпителиальным РЯ и 20 - с аденокарциномой цервикального канала. Набор осуществлялся с соблюдением принципа сопоставимости с основной группой по ключевым клинико-демографическим параметрам: возрасту, стадии опухолевого процесса, а также объёму и характеру проведённого хирургического вмешательства. Всем пациенткам было показано проведение ПХТ, что обеспечивало корректность межгруппового сравнения динамики показателей системы гемостаза. Выбор в пользу включения в исследование пациенток с аденокарциномой цервикального канала, был обусловлен необходимостью формирования репрезентативной когорты, в отношении которой проведение ПХТ являлось обязательным компонентом лечебного протокола. В качестве контрольной группы были привлечены 25 здоровых женщин, не имеющих онкологических заболеваний и сопутствующих нарушений системы гемостаза.

Сформированная описанным образом когорта пациенток позволила провести объективный сравнительный анализ лабораторных показателей, отражающих состояние оси vWF/ADAMTS13, по отношению к I группе, включавшей женщин с подтверждёнными в анамнезе эпизодами тромботических осложнений. Отсутствие тромбозов у пациенток исследуемой группы на момент включения, а также в процессе лечения, было достоверно подтверждено путём динамического наблюдения, включавшего регулярную клиническую оценку, инструментальные методы диагностики и лабораторный мониторинг показателей системы гемостаза.

У женщин I группы менархе наступало в среднем в $12,8 \pm 0,32$ года, продолжительность менструального цикла составляла около $27 \pm 2,3$ дня, а длительность кровотечений находилась в пределах 3-8 суток. У пациенток II группы аналогичные параметры не отличались от этих значений: первая менструация отмечалась в среднем в $13,1 \pm 0,4$ года, цикл составлял около $28 \pm 1,9$ дня, а длительность менструации варьировала от 3 до 7 дней [176].

Кроме того, пациентки всех трёх исследуемых групп – I, II и контрольной – не отличались друг от друга по возрастным характеристикам, что обеспечивало

дополнительную сопоставимость когорт и корректность последующего статистического анализа (таблица 2.6).

Таблица 2.6 - Распределение пациенток по возрасту

Возраст	I группа				II группа				Контрольная группа (n=25)	
	Пациентки с РЯ (n=23)		Пациентки с РШМ (n=11)		Пациентки с РЯ (n=20)		Пациентки с РШМ (n=20)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
30-35 лет	2	8,70%	1	9,09%	2	10,00%	1	5,00%	2	8,00%
40-45 лет	4	17,39%	3	27,27%	3	15,00%	5	25,00%	5	20,00%
45-50 лет	9	39,13%	4	36,36%	8	40,00%	8	40,00%	10	40,00%
50-55 лет	6	26,09%	2	18,18%	5	25,00%	4	20,00%	6	24,00%
55-60 лет	2	8,70%	1	9,09%	2	10,00%	2	10,00%	2	8,00%

Анализ гинекологического анамнеза выявил заметно более высокую распространённость нарушений менструального цикла у пациенток I и II групп по сравнению с контролем (таблица 2.7). В I группе ДМК регистрировались у 56,52% женщин с РЯ и у 36,36% пациенток с РШМ, во II группе частота ДМК составила 55% и 30% соответственно. В контрольной выборке аналогичные изменения наблюдались лишь у 16% женщин [176].

Таблица 2.7 - Гинекологический анамнез обследованных пациенток

Гинекологический анамнез	I группа				II группа				Контрольная группа (n=25)	
	Пациентки с РЯ (n=23)		Пациентки с РШМ (n=11)		Пациентки с РЯ (n=20)		Пациентки с РШМ (n=20)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ДМК	13	56,52%	4	36,36%	11	55%	6	30%	4	16%
Ранняя менопауза	6	26,09%	2	18,18%	5	25%	4	20%	2	8%
Миома матки	8	34,78%	3	27,27%	7	35%	5	25%	2	8%
ВЗОМТ	11	47,83%	4	36,36%	9	45%	7	35%	5	20%
Гиперплазия эндометрия	6	26,09%	4	36,36%	5	25%	7	35%	1	4%
Доброкачественные опухоли яичников	10	43,48%	3	27,27%	9	45%	5	25%	1	4%
Наружный генитальный эндометриоз	7	30,43%	1	9,09%	6	30%	2	10%	2	8%

Раннее наступление менопаузы (до 45 лет) отмечено у 18-26% пациенток с ЗНО, тогда как в контрольной группе - тавил лишь 8%. Миома матки диагностирована у 34,78% пациенток с РЯ и у 27,27% больных с РШМ в составе I группы. Во II группе аналогичные показатели составили 35% и 25% соответственно. В контрольной группе частота была существенно ниже - 8%.

ВЗОМТ были в анамнезе у 47,83% больных РЯ и 36,36% - РШМ в I группе, а также у 45% и 35% - во II группе. В контрольной группе ВЗОМТ встречались лишь в 20% случаев.

Гиперплазия эндометрия была обнаружена у 26,09% женщин с РЯ и у 36,36% с РШМ в I группе, а также у 25% и 35% соответственно во II группе. В контрольной группе гиперплазия диагностировалась в 4% случаев.

Доброкачественные опухоли яичников (чаще всего - серозные и муцинозные цистаденомы) встречались у 43,48% пациенток с РЯ в I группе и у 45% - во II группе. Среди пациенток с РШМ частота составила 27,27% и 25% соответственно. В контрольной группе - 4%.

Наружный генитальный эндометриоз выявлен у 30,43% больных РЯ в I группе и у 30% - во II группе, что значительно превышает показатель в контрольной группе - 8%. У пациенток с РШМ частота эндометриоза была существенно ниже - 9,09% и 10%.

Осложнённый акушерский анамнез был выявлен у большинства пациенток с ЗНО, у которых в процессе лечения или наблюдения развились тромботические осложнения (I группа) (таблица 2.8).

Наиболее часто встречались преэклампсия - у 19 (55,9%) пациенток и преждевременные роды - у 19 (55,9%) женщин. Также с высокой частотой были случаи самопроизвольного аборта 9 (26,5%) и неразвивающейся беременности - 7 (20,6%). У больных РЯ и РШМ, не имевших в анамнезе тромботических осложнений (II группа) преэклампсия наблюдалась у 15 (37,5%) пациенток, преждевременные роды - у 12 (30,0%). Самопроизвольный аборт и неразвивающаяся беременность были зафиксированы у 7 (17,5%) и 5 (12,5%) женщин соответственно. В контрольной группе частота акушерских осложнений в

анамнезе была существенно ниже. Наиболее распространённым осложнением оказались преждевременные роды, которые были зарегистрированы у 4 женщин (16,0%). Преэклампсия отмечена у 3 пациенток (12,0%), тогда как случаев антенатальной гибели плода в данной группе не выявлено [176].

Таблица 2.8 - Акушерский анамнез обследованных пациенток

Акушерский анамнез	I группа				II группа				Контрольная группа (n=25)	
	Пациентки с РЯ (n=23)		Пациентки с РШМ (n=11)		Пациентки с РЯ (n=20)		Пациентки с РШМ (n=20)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Преэклампсия	13	56,52%	6	54,55%	7	35%	8	40%	3	12%
Самопроизвольный аборт	6	26,09%	3	27,27%	5	25%	2	10%	2	8%
Неразвивающаяся беременность	5	21,74%	2	18,18%	3	15%	2	10%	2	8%
Антенатальная гибель плода	2	8,70%	1	9,09%	1	5%	1	5%	0	-
Преждевременные роды	14	60,87%	5	45,45%	7	35%	5	25%	4	16%

Структура экстрагенитальной патологии представлена в таблице 2.9.

Таблица 2.9 - Экстрагенитальные заболевания у обследуемых больных

Экстрагенитальные заболевания	I группа				II группа				Контрольная группа (n=25)	
	Пациентки с РЯ (n=23)		Пациентки с РШМ (n=11)		Пациентки с РЯ (n=20)		Пациентки с РШМ (n=20)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ИМТ>25	5	21,74%	2	18,18%	5	25%	4	20%	2	8%
ИМТ>30	4	17,39%	2	18,18%	3	15%	4	20%	1	4%
Сахарный диабет	6	26,09%	3	27,27%	5	25%	6	30%	2	8%
Гипертоническая болезнь	6	26,09%	3	27,27%	4	20%	4	20%	3	12%
Заболевания печени	3	13,04%	1	9,09%	1	5%	2	10%	2	8%

Наиболее часто в I группе встречались сахарный диабет и гипертоническая болезнь - по 9 случаев, что составило 26,09% и 27,27% соответственно. Повышение массы тела (ИМТ>25) зафиксировано у 7 пациенток (21,74% с РЯ и 18,18% с

РШМ), ожирение (ИМТ>30) - у 4 и 2 пациенток соответственно. Заболевания печени встречались у 3 пациенток с РЯ (13,04%) и 1 с РШМ (9,09%).

Во II группе сахарный диабет был выявлен у 5 (25,00%) с РЯ и 6 (30,00%) с РШМ пациенток соответственно. Артериальная гипертензия отмечалась у 4 пациенток в каждой подгруппе (по 20,00%). ИМТ>25 - у 5 пациенток с РЯ (25,00%) и 4 с РШМ (20,00%), ИМТ>30 - у 3 и 4 женщин соответственно. Заболевания печени диагностированы у 1 пациентки с РЯ и 2 с РШМ (5,00% и 10,00%).

В контрольной группе ИМТ свыше 25 был зарегистрирован у 2 пациенток (8,0%), при этом ИМТ>30 - лишь у одной женщины (4,0%). Случаи сахарного диабета и заболеваний печени встречались с одинаковой частотой - по 2 (8,0%). Наиболее распространённым экстрагенитальным заболеванием в данной когорте оказалась артериальная гипертензия, диагностированная у 3 пациенток (12,0%).

Распределение больных по стадиям злокачественного процесса в I и II исследуемых группах было сопоставимым. В I группе среди женщин с РЯ I стадия была установлена у 5 женщин (21,7%), II стадия - у 7 (30,4%), а III стадия - у 11 пациенток (47,8%) (таблица 2.10). Кроме того, в эту группу вошли больные с аденокарциномой цервикального канала: I стадия диагностирована у 2 пациенток (18,2%), II - у 4 (36,4%), III стадия - у 5 женщин (45,5%).

Таблица 2.10 - Стадии распространения ЗНО у обследуемых пациенток

Стадия распространения ЗНО	I группа				II группа			
	Пациентки с РЯ (n=23)		Пациентки с РШМ (n=11)		Пациентки с РЯ (n=20)		Пациентки с РШМ (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I стадия	5	21,74%	2	18,18%	4	20,00%	5	25,00%
II стадия	7	30,43%	4	36,36%	7	35,00%	7	35,00%
III стадия	11	47,83%	5	45,45%	9	45,00%	8	40,00%

Во II группу вошли 4 (20,0%) женщины с РЯ I стадии, 7 (35%) - со II стадией и 9 (45,0%) - с III стадией распространения. Также в эту группу включены 5 (25%)

больных с РШМ I стадии, 7 (35%) со II стадией и 8 (40%) с III стадией распространения аденокарциномы цервикального канала.

Оценка вероятности развития ВТЭО у пациенток I, II и контрольной групп проводилась с применением трёх валидированных прогностических моделей: шкалы Khorana, Vienna CATS и TiC-Onco [176]. Эти модели рекомендованы в международных клинических руководствах и широко применяются для оценки протромботического риска у онкологических больных. При расчёте индекса Vienna CATS в рамках настоящего исследования не учитывался уровень растворимого Р-селектина в связи с отсутствием соответствующих лабораторных данных. Каждая пациентка была отнесена к категории высокого, среднего или низкого риска ВТЭО на основании итоговых баллов по каждой из шкал. Применение этих прогностических моделей дало возможность сопоставить их диагностическую эффективность и, таким образом, оценить клиническую значимость интегрального лабораторного показателя - соотношения $vWF/ADAMTS13$, как возможного дополнительного либо приоритетного критерия стратификации тромботического риска у пациенток онкогинекологического профиля [176].

В рамках проспективного исследования роли оси $vWF/ADAMTS13$ у пациенток с ЗНО женских половых органов при проведении ПХТ было выделено несколько последовательных этапов с применением комплексного клинико-лабораторного подхода. На этапе после оперативного вмешательства, но до начала ПХТ лечения всем пациенткам были выполнены следующие исследования:

- Определение уровня ADAMTS13 в плазме крови (МЕ/л);
- Оценка активности ADAMTS13;
- Определение титра ингибитора ADAMTS13 (МЕ/мл);
- Измерение уровня vWF (МЕ/л);
- Расчёт индекса $vWF/ADAMTS13$ рассматривался как интегральный показатель выраженности эндотелиальной дисфункции и потенциальной тромбогенности.

Все пациентки, включённые в I и II группы, проходили курсы ПХТ в количестве от 4 до 8 циклов, в соответствии с установленной стадией

злокачественного процесса и действующими клиническими рекомендациями. В качестве терапии первой линии применялись препараты платины, такие как цисплатин и карбоплатин, а также паклитаксел, гемцитабин и иные цитостатические средства, рекомендованные для лечения гинекологических злокачественных опухолей.

Повторное лабораторное обследование выполняли после 1-2 курсов ПХТ. На этом этапе повторно оценивали влияние химиотерапии на показатели гемостаза, включая уровень и активность ADAMTS13, наличие ее ингибитора, концентрацию vWF и соотношение vWF/ADAMTS13. Сравнительный анализ проводился между показателями до и после ПХТ, а также между группами с тромботическими осложнениями, без них и контрольной группой.

С учётом стратификации тромботического риска по шкалам Khorana, Vienna CATS и TiC-Onco, пациенткам I группы проводилось назначение профилактической АКТ. В качестве препарата выбора применялся надропарин кальция (НМГ), вводимый подкожно в дозе 0,4 мл (3800 анти-Ха МЕ) один раз в сутки при массе тела до 70 кг и 0,6 мл (5700 анти-Ха МЕ) - при массе тела более 70 кг. При снижении уровня тромбоцитов ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$ доза уменьшалась до 2850 анти-Ха МЕ, а при значении $<25 \cdot 10^9/\text{л}$ АКТ временно прекращалась.

Введение НМГ начиналось за 6 часов до очередного курса ПХТ и продолжалось ежедневно на протяжении всего курса. Прекращение АКТ осуществлялось через 72 часа после завершения введения цитостатиков. На 2-3 сутки после окончания курса ПХТ и последней инъекции НМГ проводилось контрольное лабораторное обследование системы гемостаза, включающее определение уровня и активности ADAMTS13, концентрации vWF, их соотношения, а также титров ингибитора ADAMTS13. В дополнение, на этом этапе осуществлялось определение уровня Д-димера как дополнительного биомаркера эффективности и безопасности проводимой АКТ.

Изменения показателей анализировались в динамике относительно исходных значений и интерпретировались как индикаторы эффективности антикоагулянтной профилактики.

2.7 Четвертый этап исследования

2.7.1 Клиническая характеристика больных группы исследования четвертого этапа

Полученные результаты при анализе ограниченной когорты из 43 пациенток с РЯ, получавших ПХТ, выявили высокую частоту ВТЭО даже при проведении профилактической АКТ. Несмотря на зарегистрированное умеренное повышение маркеров активации гемостаза и проведение профилактической терапии с применением НМГ, сохранялась остаточная степень тромботического риска, что указывает на наличие вариабельности и гетерогенности ответов на АКТ, а также подчёркивает необходимость индивидуализации стратегии профилактики ВТЭО у онкологических пациенток. Объём и структура полученных данных послужили важным аргументом в пользу расширения выборки для более глубокой оценки профилактической эффективности АКТ при проведении ПХТ. Ввиду того, что наибольшая частота ВТЭО и наибольшая вариативность лабораторных параметров были зафиксированы именно у пациенток с РЯ, данная группа представляется наилучшей моделью для последующего анализа. Это обусловлено, с одной стороны, агрессивным биологическим поведением опухолей РЯ, их выраженным провоспалительным и протромботическим потенциалом, а с другой - высокой частотой назначения химиотерапии в послеоперационном периоде, что позволяет сформировать однородную когорту по типу лечения.

Таким образом, на четвёртом этапе исследования было обосновано расширение выборки до 325 пациенток с эпителиальным РЯ, которым предстояло проведение ПХТ в послеоперационном периоде. Увеличение объёма когорты позволило не только повысить статистическую мощность анализа, но и провести межгрупповое сравнение эффективности различных стратегий тромбопрофилактики - с применением НМГ, ПОАК, а также при отсутствии профилактической АКТ. Такой подход обеспечил более надёжную оценку как

клинической эффективности, так и безопасности различных режимов антикоагуляции в условиях повышенного тромботического риска на фоне ПХТ.

С целью оценки влияния АКТ на состояние системы гемостаза у пациентов, проходящих химиотерапевтическое лечение были дополнительно отобраны 325 пациенток с РЯ. Проводить оценку состояния пациенток с РЯ из группы пациенток, обследованных во время проведения оперативного вмешательства (281 больная) не представлялось возможным, так как все они получали тот или иной режим АКТ, а нашей целью было оценить состояние свертывающей системы крови у пациенток, не получающих противотромботическую терапию и профилактику. Из числа пациенток, участвовавших в данном этапе исследования, 12 женщин (3,7%) не были включены в итоговый анализ из-за несоблюдения протокольных требований, что выражалось в отклонении от назначенных схем лечения и недостаточной приверженности режиму наблюдения. В дальнейшем статистическая обработка и сравнительный анализ проводились по совокупности данных 313 женщин с РЯ, которым планировалось проведение ПХТ в послеоперационном периоде.

В группе из 313 пациенток с РЯ распределение по возрастным категориям характеризуется преобладанием женщин старших возрастных групп (рисунок 2.24).

Наиболее многочисленной возрастной категорией являлись женщины в возрасте от 55 до 75 лет - 198 человек (63,3%). Возрастная группа от 45 до 55 лет включала 86 пациенток (27,5%), отражая значительную долю женщин среднего возраста. В диапазоне 35-45 лет наблюдались 23 случая (7,3%), тогда как молодые пациентки в возрасте 18-35 лет были представлены лишь в 6 случаях (1,9%). Средний возраст обследуемой когорты составил $59 \pm 9,2$ года.

В группе из 313 пациенток с РЯ II-IV стадии выявлено следующее распределение гинекологических заболеваний (рисунок 2.25): миома матки зарегистрирована у 123 пациенток (39,3%), что делает ее одним из наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний. Такое распространение может быть связано с возрастным составом группы, так как миома чаще встречается у женщин перименопаузального возраста, совпадающего с пиком заболеваемости РЯ.

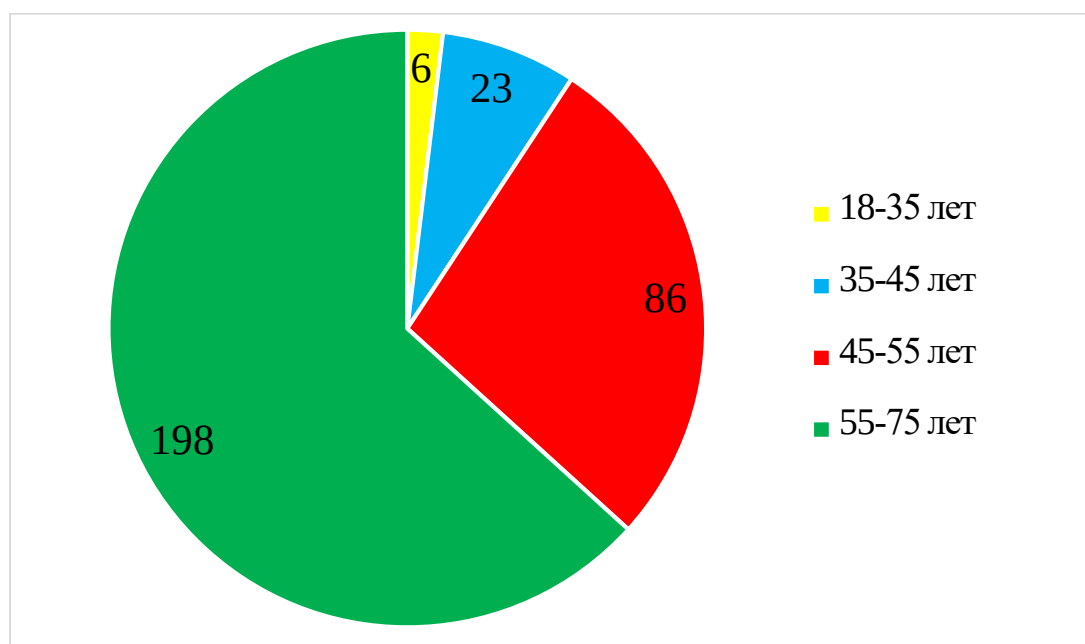


Рисунок 2.24 - Распределение по возрастным группам пациенток с РЯ, проходящих химиотерапевтическое лечение

CIN выявлена у 84 пациентки (26,8%). Эндометриоз отмечен у 127 пациенток (40,6%). Эндометриоз нередко рассматривают как предрасполагающее состояние, способное повышать вероятность формирования опухолевых процессов в яичниках, особенно у женщин репродуктивного возраста. Доброкачественные опухоли яичников выявлены у 116 пациенток (37,1%). Эти доброкачественные новообразования нередко диагностируются до или одновременно с выявлением ЗНО, что связано с трудностями ранней диагностики. ВЗОМТ зарегистрированы у 116 пациенток (37,1%). Этот показатель отражает высокую частоту перенесенных воспалительных процессов, которые могут быть связаны с риском развития опухолевых заболеваний вследствие хронической стимуляции воспаления.

Гиперплазия эндометрия выявлена у 97 пациенток (31,0%). Это заболевание ассоциируется с гормональными нарушениями и часто встречается в пременопаузе, что коррелирует с возрастной структурой исследуемой группы. Бесплодие в анамнезе отмечено у 87 пациенток (27,8%). Этот показатель может быть объяснен как наличием эндометриоза и воспалительных заболеваний, так и гормональными дисфункциями, которые одновременно повышают риск развития ЗНО.

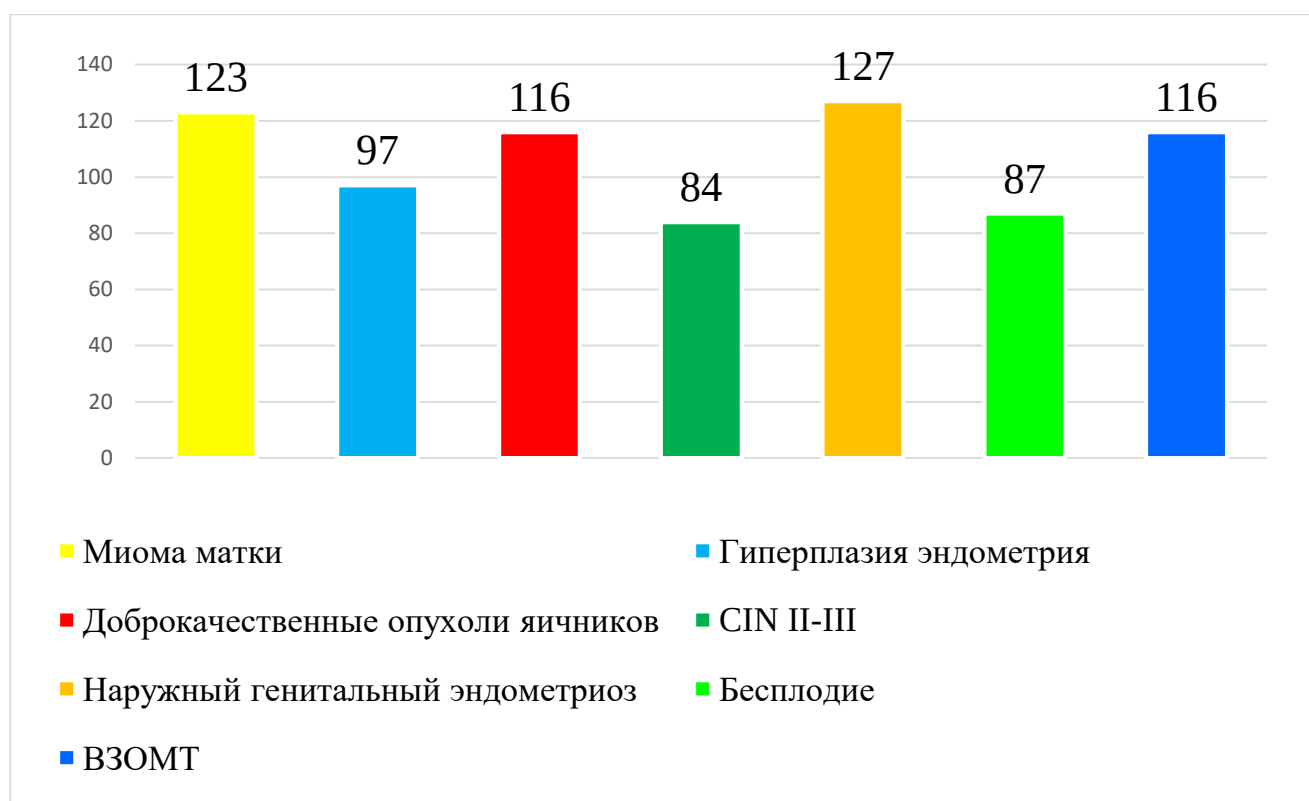


Рисунок 2.25 - Распространность гинекологических заболеваний у больных РЯ, нуждающихся в химиотерапии

Гиперплазия эндометрия выявлена у 97 пациенток (31,0%). Это заболевание ассоциируется с гормональными нарушениями и часто встречается в пременопаузе, что коррелирует с возрастной структурой исследуемой группы. Бесплодие в анамнезе отмечено у 87 пациенток (27,8%). Этот показатель может быть объяснен как наличием эндометриоза и воспалительных заболеваний, так и гормональными дисфункциями, которые одновременно повышают риск развития ЗНО.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями в группе пациенток оказались миома матки, наружный генитальный эндометриоз и доброкачественные опухоли яичников. Их распространенность объясняется как возрастными особенностями пациенток, так и гормональными и провоспалительными нарушениями, создающими благоприятные условия для развития как доброкачественных, так и злокачественных процессов.

Менее частыми заболеваниями оказались гиперплазия эндометрия, бесплодие и CIN II-III степени. Однако их частота остается значимой, поскольку

оба состояния часто встречаются в перименопаузе и коррелируют с дисбалансом гормонов, который также играет важную роль в канцерогенезе опухолей яичников. Высокая частота ВЗОМТ подчеркивает важность длительного воспалительного процесса и его роли в канцерогенезе. Таким образом, выявленная структура сопутствующих гинекологических заболеваний свидетельствует о том, что наличие фоновых патологических процессов – в частности, хронических воспалительных состояний, эндокринных нарушений играет существенную роль в формировании предрасположенности к развитию ЗНО яичников. Эти состояния создают благоприятные условия для хронизации клеточного стресса, активации пролиферативных сигналов и нарушения механизмов контроля клеточного обновления, что, в совокупности, может способствовать инициации и прогрессированию опухолевого процесса.

В группе из 313 пациенток с РЯ II-IV стадий, были выявлены разнообразные экстрагенитальные заболевания (рисунок 2.26).

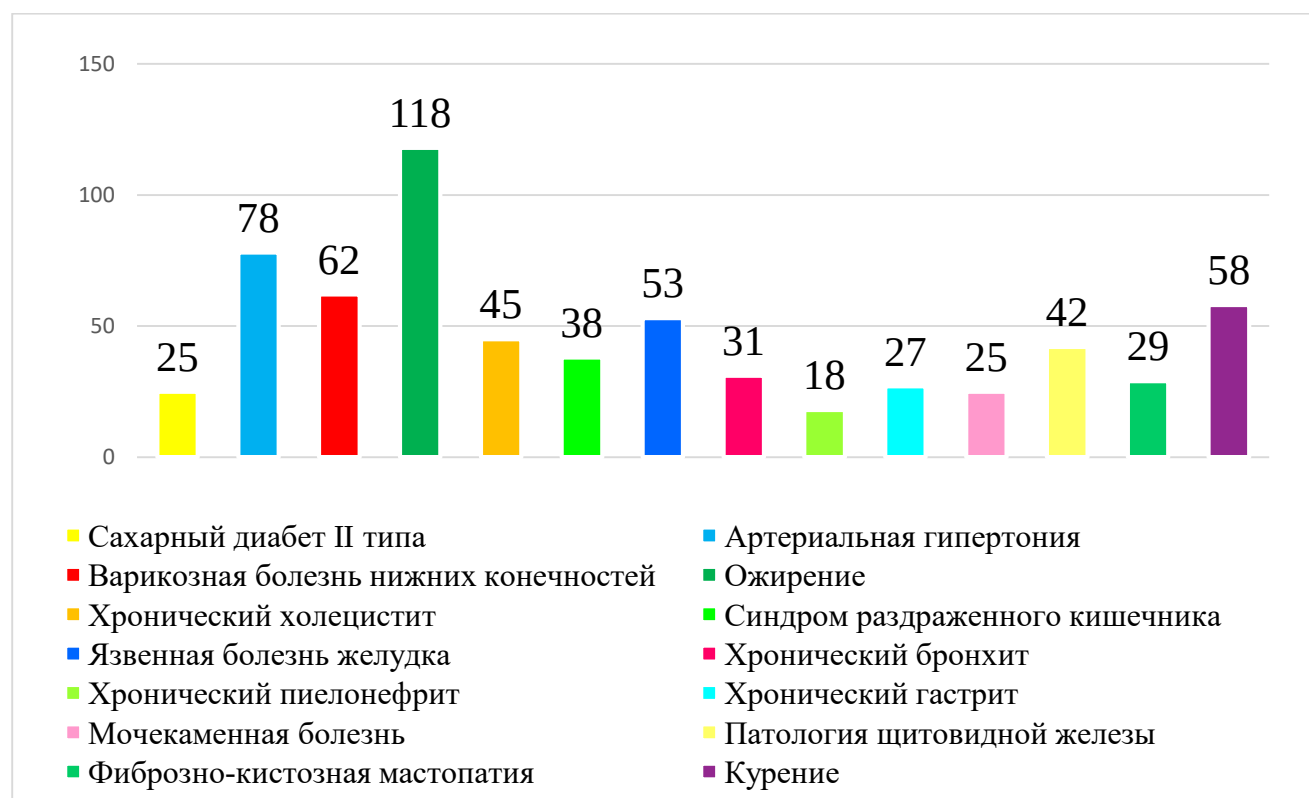


Рисунок 2.26 - Распространенность экстрагенитальных заболеваний у больных РЯ, нуждающихся в химиотерапии

Наиболее распространенным сопутствующим заболеванием оказалось ожирение, которое было у 118 пациенток (37,7%). Этот показатель отражает важную роль метаболических нарушений в патогенезе РЯ и их влиянии на течение болезни, а также на риск тромбоэмболических осложнений. На втором месте по частоте была артериальная гипертензия, обнаруженная у 78 пациенток (24,9%). Данное заболевание, аналогично ожирению, представляет собой значимый сосудистый фактор риска, способствующий усилению прокоагулянтной активности и повышающейся склонности к тромбообразованию. Данный аспект приобретает особенно важное клиническое значение у онкологических больных в периоперационном периоде, когда вероятность развития ВТЭО существенно возрастает вследствие совокупного влияния опухолевой агрессии, травматического воздействия хирургического вмешательства и сопутствующих метаболических нарушений.

Варикозная болезнь нижних конечностей встречалась у 62 пациенток (19,8%), что подчеркивает значимость хронических сосудистых патологий в формировании тромбофилического состояния. Хронические воспалительные заболевания, такие как хронический холецистит (14,4%, 45 пациенток), язвенная болезнь желудка (16,9%, 53 пациентки) и хронический бронхит (9,9%, 31 пациентка), также имели высокую частоту в этой группе. Они свидетельствуют о системных нарушениях и хроническом воспалении, что может усиливать активность системы гемостаза. Синдром раздраженного кишечника был диагностирован у 38 пациенток (12,1%), а хронический гастрит у 27 пациенток (8,6%). Менее распространенными заболеваниями были сахарный диабет II типа (8,0%, 25 пациенток) и мочекаменная болезнь (8,0%, 25 пациенток). Эти патологии, хотя и встречаются реже, требуют учета при планировании противоопухолевой терапии, особенно в связи с возможной нефротоксичностью химиопрепаратов. Статус курения выявлен у 58 пациенток (18,5%). Этот модифицируемый фактор риска ассоциирован как с онкогенезом, так и с увеличением частоты тромботических осложнений, особенно в условиях онкологического процесса.

Таким образом, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями в группе пациенток были ожирение, артериальная гипертензия и варикозная болезнь нижних конечностей. Реже встречались сахарный диабет, мочекаменная болезнь и хронический пиелонефрит.

II стадия была только у 21 пациентки (6,7%), такое небольшое число пациентов связано с тем, что РЯ на этой стадии диагностируется реже, что связано с асимптомным течением заболевания на ранних этапах.

Наиболее значительная часть группы была с III стадией РЯ - 204 (65,2%) больных, что подтверждает общепринятые эпидемиологические данные, согласно которым РЯ чаще всего диагностируется на III стадии из-за отсутствия выраженных клинических проявлений в более ранние периоды.

Значительной была доля пациенток с IV стадией распространения 88 (28,1%), что связано с нередко поздним выявлением заболевания РЯ (рисунок 2.27).

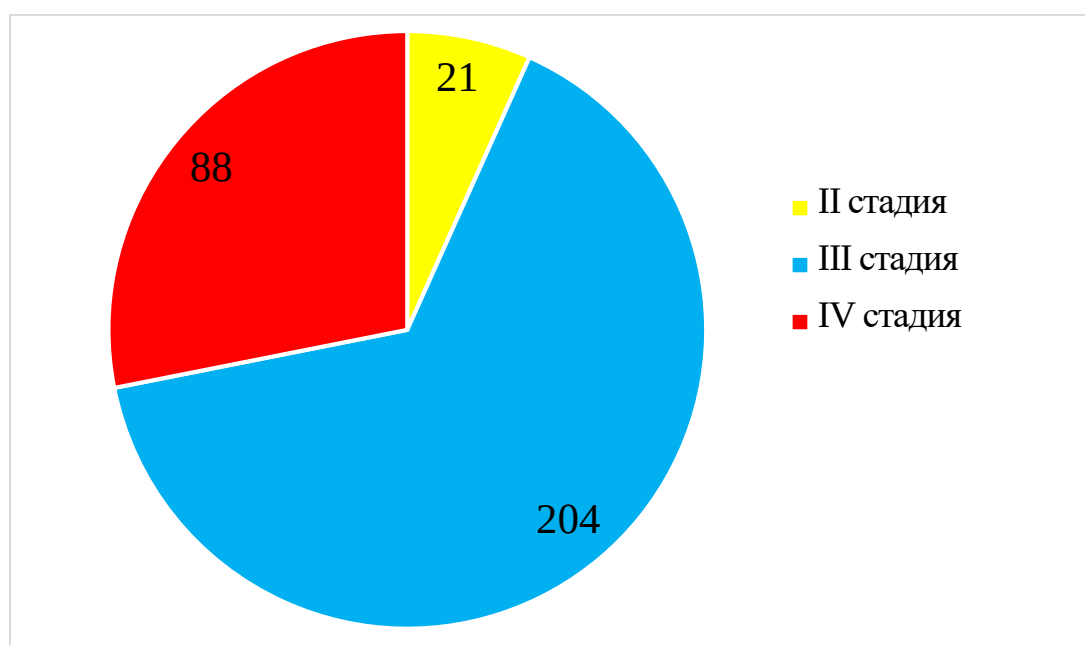


Рисунок 2.27 - Распределение по стадиям РЯ больных, проходящих химиотерапевтическое лечение

Среди 313 пациенток с РЯ, распределение по гистологическим типам опухоли отражает основные эпидемиологические особенности этого заболевания (рисунок 2.28).

Наиболее распространенным типом была серозная аденокарцинома, которая диагностирована у 196 пациентки (62,6%). Следующей по частоте был муцинозная аденокарцинома, выявленная у 50 пациенток (16,0%). Этот тип также достаточно распространен, но его биологические особенности и клиническое течение могут существенно отличаться от серозного рака, что требует индивидуализированного подхода к терапии.

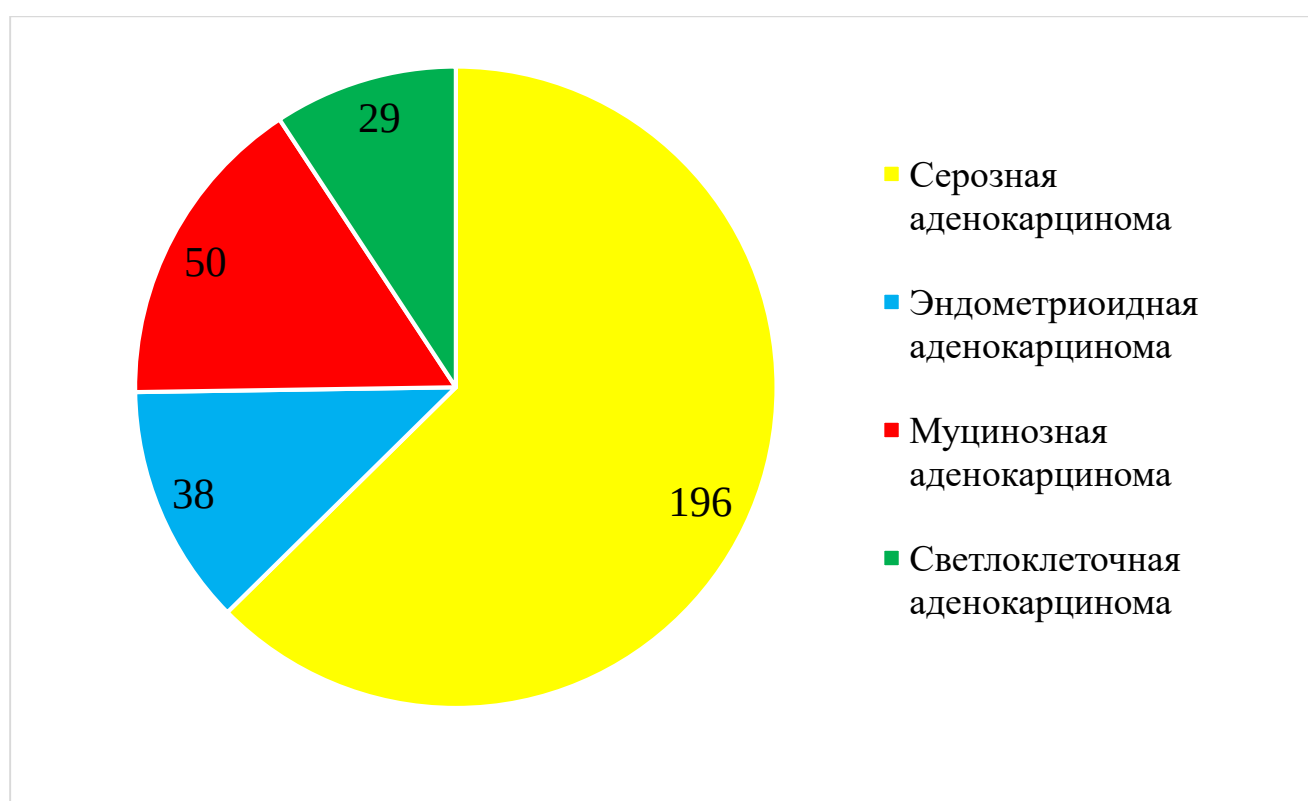


Рисунок 2.28 - Гистологические типы РЯ пациенток, нуждающихся в химиотерапии

Эндометриоидный рак, обнаруженный у 38 пациентки (12,1%), представляет собой относительно редкий подтип опухолей, который зачастую ассоциируется с сопутствующими гинекологическими патологиями, такими как эндометриоз. Этот тип рака нередко характеризуется более благоприятным прогнозом, особенно при ранней диагностике. Светлоклеточная аденокарцинома, зафиксированная у 29 пациенток (8,9%), относится к редким, но клинически значимым подтипам РЯ. Она ассоциируется с уникальными биологическими характеристиками, включая высокую резистентность к стандартным схемам химиотерапии, что требует более

тщательного планирования лечения. Эти опухоли объединяет гетерогенность их клинических и биологических характеристик, что затрудняет их унифицированное лечение и прогнозирование. Таким образом, структура гистологических типов опухолей в данной группе подчеркивает преобладание серозного рака, что соответствует мировым данным, в то время как более редкие формы, такие как муцинозный, эндометриоидный и светлоклеточный рак, также требуют пристального внимания для оптимизации тактики лечения.

Все 313 пациенток получали химиотерапевтическое лечение в соответствии с клиническими протоколами. Всем пациенткам с серозной аденокарциномой (196 человек) в качестве терапии первой линии была назначена схема ТС: паклитаксел (175 мг/м^2) и карбоплатин (AUC 5-6) каждые 21 день всего 6 циклов, 55 женщинам с IV стадией распространения дополнительно был назначен бевацизумаб в дозировке 15 мг/кг внутривенно с интервалом в 3 недели суммарно 18-22 курсов. Из 38 женщин с эндометриоидной аденокарциномой 28 пациентки получали паклитаксел + карбоплатин, а 10 пациенток с IV стадией распространения также получали бевацизумаб. У 50 больных муцинозной аденокарциномой, 36 была назначена схема XELOX (оксалиплатин + капецитабин), 14 пациенток с IV стадией распространения дополнительно получали бевацизумаб. Все женщины со светлоклеточной аденокарциномой (29 пациенток) получали ТС: паклитаксел + карбоплатин. В 9 случаях добавлялся бевацизумаб (при IV стадии).

Для оценки эффективности АКТ у пациенток с РЯ, проходящих химиотерапию, было проведено исследование с участием 313 больных, которые были рандомизированы на три группы.

I группу составили 104 женщины, которым был назначен НМГ в дозе 4000 анти-Ха МЕ подкожно. Начало профилактики за 6 часов до курса ПХТ, инъекции продолжались 1 раз в сутки в течение 5 суток после завершения курса ПХТ. В целом такой режим является стандартным и доказанным для профилактики ВТЭО у онкологических пациентов.

Во II группу были включены 104 пациентки, которым назначалась профилактическая терапия ПОАК, начиная за 6 часов до начала курса ПХТ и

продолжаясь в течение 5 суток после его завершения. В зависимости от используемого препарата пациенты были равномерно распределены на три подгруппы: подгруппа 2.1 - 35 пациенток, получавших дабигатран (ингибитор тромбина) в дозе 50 мг дважды в сутки после предварительной оценки функции почек; подгруппа 2.2 - 35 женщин, принимавших ривароксабан (ингибитор фактора Ха) по 10 мг один раз в сутки; подгруппа 2.3 - 34 больных, получавших апиксабан (ингибитор фактора Ха) по 2,5 мг дважды в сутки, независимо от приёма пищи.

Разделение пациенток на подгруппы было равномерным и сопоставимым благодаря стандартным рекомендациям по дозировкам и доказанной эффективности всех трех препаратов для профилактики ВТЭО. Использование нескольких ПОАК позволило расширить возможности анализа и учесть различия в переносимости и эффективности препаратов у онкологических пациенток.

III группа - 105 женщин, которым профилактическая антикоагулянтная профилактика не назначалась. Эта группа служила контрольной, что позволило оценить риск развития нарушений системы гемостаза и частоту тромботических осложнений у пациенток без антикоагулянтной защиты.

Пациентки были рандомизированы в три группы, что обеспечило сбалансированное распределение по количеству. Разделение группы ПОАК на подгруппы также было пропорциональным. В каждой группе присутствовали пациентки со II-IV стадиями РЯ, что позволяет сопоставлять результаты профилактики тромбозов в одинаковых клинических условиях. Выбор препаратов и режимов профилактики базировался на современных рекомендациях и клинических протоколах по профилактике ВТЭО у онкологических больных. Такой принцип формирования выборки обеспечил сопоставимость групп и позволил корректно оценить эффективность различных стратегий антикоагулянтной профилактики, а также особенности контроля системы гемостаза в ходе химиотерапевтического лечения.

2.8 Пятый этап исследования

2.8.1 Клиническая характеристика больных группы исследования пятого этапа

Изначально планом работы не предусматривалось проведение исследования, посвящённого влиянию на систему гемостаза у онкогинекологических больных вирусных инфекций, однако в связи с началом пандемии COVID-19 и её быстрым распространением на территории Российской Федерации, было принято решение адаптировать исследовательскую программу и сосредоточиться на изучении особенностей тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции у онкогинекологических пациенток. За основу анализа была взята группа женщин, ранее проходивших комплексное клинико-лабораторное обследование в периоперационном периоде в рамках основного регистра, ведущегося с 2015 года. Из 889 пациенток, наблюдавшихся в рамках основного исследования, к моменту начала пандемии в 2020 году было установлено актуальное контактное взаимодействие с 695 из них. В период с 2020 по 2022 год у 237 пациенток (34,1 %) была лабораторно подтверждена инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2. У большинства из них – 165 женщин заболевание протекало бессимптомно либо в лёгкой форме и не потребовало проведения стационарного лечения. Вместе с тем, у 72 пациенток (30,4 % от общего числа инфицированных) отмечалось тяжёлое течение COVID-19, потребовавшее госпитализации и интенсивной терапии. С учётом выраженности клинической картины данная подгруппа была выделена в качестве отдельного объекта для проведения углублённого клинико-лабораторного анализа.

Распределение по онкогинекологическим нозологиям среди пациенток с тяжёлым течением COVID-19 включало: РТМ – у 22 больных, РШМ – у 19, РЯ – у 24 и РВ – у 7 женщин.

Госпитализированные пациентки получали медицинскую помощь в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России

«Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», актуальными на момент назначения терапии [281]. В исследование включались женщины с подтверждёнными диагнозами РЯ, РТМ, РШМ и РВ, у которых была лабораторно подтверждена коронавирусная инфекция, потребовавшая стационарного лечения. Все участницы предоставили добровольное письменное согласие на включение в исследование и использование биологического материала.

В стационарных условиях у всех включённых в исследование пациенток проводилось определение ряда ключевых лабораторных параметров: Д-димера, С-реактивного белка (СРБ), уровня интерлейкина-6 (IL-6). Мониторинг лабораторных маркеров включал последовательное измерение уровней Д-димера и СРБ в день госпитализации, на 3-й, 7-й, 10-й и 14-й сутки при условии продолжения пребывания в стационаре. IL-6 определяли только у пациенток, находящихся в ОИТ, на 3-й ($n = 37$) и 14-й ($n = 30$) день. Кроме того, на 3-7-е сутки с момента поступления пациентки в стационар однократно проводился забор венозной крови для определения ADAMTS13, её активность, концентрация специфического ингибитора ADAMTS13, а также уровень vWF. Во всех случаях производился расчёт отношения $vWF/ADAMTS13$ как интегрального маркера тяжести нарушений в системе гемостаза.

Степень поражения лёгочной ткани оценивалась на основании результатов компьютерной томографии, выполненной на оборудовании компаний Siemens (Германия), GE Healthcare (США) и Toshiba/Canon Medical Systems (Япония), с использованием визуальной шкалы, принятой в период пандемии: КТ-1 - лёгкие изменения (до 25 %), КТ-2 - поражение 25-50 %, КТ-3 - 50-75 %, КТ-4 - более 75 % лёгочной ткани.

С первого дня госпитализации пациентки с тяжёлым течением COVID-19 получали комплексную медикаментозную терапию, включавшую противовирусные средства, препараты с противовоспалительным действием, дезинтоксикационные мероприятия, а также лекарственные средства с гепатопротективными и гастропротективными свойствами. Профилактика

тромботических осложнений осуществлялась путём назначения НМГ в стандартной профилактической дозе - 4000 анти-Ха МЕ дважды в сутки. При превышении уровня Д-димера (более 2500-4000 мкг/л) осуществлялась индивидуализированная коррекция дозы (до 10000-12000 МЕ в сутки). В случае развития тромботических осложнений (ТГВ или ТЭЛА) дозировка увеличивалась до 8000 анти-Ха МЕ дважды в сутки по решению мультидисциплинарного консилиума с участием врачей отделения интенсивной терапии.

Таким образом, ретроспективно-проспективный подход к анализу позволил включить в исследование пациенток с высоким риском осложнённого течения инфекции, предварительно обследованных по онкогинекологическому профилю, что усиливает значимость полученных результатов.

2.9 Шестой этап исследования

2.9.1 Клиническая характеристика больных группы исследования шестого этапа

Для оценки влияния длительной АКТ на частоту рецидивов тромбоза у онкогинекологических пациенток, из общей совокупности наблюдаемых больных была выделена подгруппа из 66 пациенток с рецидивирующими эпизодами ВТЭО. Следует отметить, что на всём протяжении клинико-лабораторного наблюдения за пациентками с различными формами ЗНО органов репродуктивной системы (РЯ, РШМ, РТМ и РВ), именно больные с РЯ - особенно поздних (III-IV) стадий демонстрировали самую большую частоту нарушений системы гемостаза, включая гиперкоагуляцию, повышенный уровень Д-димера, снижение активности естественных антикоагулянтов, а также наибольшее количество эпизодов ВТЭО. Эти данные указывают на высокую тромбогенность и обосновывают выбор пациенток с РЯ III-IV стадии в качестве оптимальной клинической модели для исследования особенностей вторичной профилактики рецидивирующих тромбозов с использованием длительной антикоагулянтной терапии.

Данная когорта была сформирована на основании анализа тромботических событий, зарегистрированных в трёх независимых исследовательских подгруппах:

Среди 281 пациентки с РЯ, получавших хирургическое лечение (первый этап исследования), были зафиксированы 12 случаев ТГВ и 4 случая ТЭЛА;

В небольшой подгруппе из 23 пациенток с рецидивирующими тромбозами, у которых проводилось лабораторное исследование соотношения vWF/ADAMTS13 на фоне проведения ПХТ (третий этап исследования), выявлены 2 эпизода ТГВ.

В когорте из 313 пациенток с РЯ, проходивших химиотерапию (четвертый этап исследования), зарегистрировано 35 случаев ТГВ и 15 случаев ТЭЛА;

Таким образом, из всех указанных групп было выделено 66 пациенток с рецидивирующими ВТЭО. Все пациентки имели верифицированный диагноз РЯ III-IV стадии, завершили этап первичного комбинированного лечения и на момент включения в анализ находились в стабильном клиническом состоянии (ECOG 0-2). Выделенная когорта была использована в качестве основной (I) группы для последующего сравнения, в рамках исследования влияния длительной антикоагулянтной терапии (продолжительностью 60-72 месяца) на риск рецидива ВТЭО.

Для проведения сравнительного анализа была сформирована II группа (сравнения), включившая 60 пациенток с морфологически подтверждённым РЯ III-IV стадии. Отбор в данную когорту осуществлялся из общей базы наблюдаемых больных с учётом принципов сопоставимости с основной группой. Методика включения предусматривала сопоставление по ключевым клинико-прогностическим параметрам: возраст (допустимое отклонение ± 5 лет), стадия заболевания по классификации FIGO (III или IV), вид и объём полученного противоопухолевого лечения (неoadъювантную химиотерапию, циторедуктивные операции, направленные на удаление первичной опухоли, метастазов в малом тазу и большом сальнике и послеоперационную химиотерапию), а также общее функциональное состояние (оценка по шкале ECOG 0-2 баллов). В отличие от основной группы, пациентки группы сравнения не имели в анамнезе рецидивирующих ВТЭО и, соответственно, не получали длительной АКТ после

завершения основного этапа противоопухолевого лечения. Назначение профилактической АКТ в этой группе либо не требовалось, либо было ограничено краткосрочными курсами в периоперационном периоде или во время проведения ПХТ. Таким образом, данная когорта служила естественным клиническим контролем, позволяющим провести объективную оценку потенциального влияния длительной антикоагулянтной терапии на риск рецидива ВТЭО.

Всем пациенткам было проведено клинико-лабораторное обследование с целью оценки функционального состояния системы гемостаза. В исследование входило определение уровня Д-димера, а также молекулярно-генетическое тестирование на наличие наследственной тромбофилии [144, 210].

Количественное определение Д-димера выполнялось двумя методами: иммунотурбидиметрическим и иммуноферментным анализом (ИФА). Выбор конкретной методики зависел от доступности лабораторного оборудования в период обследования. За референтное значение Д-димера у здоровых лиц принималось значение <550 мкг FEU/л. При интерпретации результатов учитывались различия в аналитической чувствительности между методами, однако вариации не рассматривались как критически значимые, поскольку основным критерием являлось выявление клинически значимого повышения уровня Д-димера.

Была проведена стратификация пациенток с использованием нескольких шкал, позволяющих оценить риск ВТЭО с учётом как клинических, так и лабораторных показателей. Использовались прогностическая модель Khorana, шкала Vienna CATS (за исключением измерения уровня Р-селектина, в силу отсутствия его определения в рутинной лабораторной практике), шкала TiC-Опсо. Применение этих мультифакторных моделей позволило повысить точность индивидуального прогноза, сформировать обоснованные показания к назначению АКТ и тем самым минимизировать риск неблагоприятных сосудистых событий на фоне противоопухолевого лечения [206, 270].

В соответствии с алгоритмом расчёта по шкале Khorana, наличие злокачественного новообразования яичников у всех включённых пациенток

автоматически оценивалось в 1 балл, что исключало возможность отнесения кого-либо к группе низкого тромбогенного риска. Это обстоятельство подчёркивает необходимость применения более чувствительных и дифференцированных моделей оценки риска для индивидуализации профилактических стратегий в данной категории больных. Дополнительно при стратификации тромботического риска у пациенток учитывались четыре клинико-лабораторных параметра, обладающих доказанной прогностической значимостью: уровень тромбоцитов выше $350 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз свыше $11 \times 10^9/\text{л}$, концентрация гемоглобина менее 100 г/л или необходимость в трансфузии эритроцитарной массы, а также ИМТ, равный или превышающий 35 кг/м². Совокупность этих показателей формировала индивидуальный балльный профиль, используемый для более точной оценки вероятности развития ВТЭО.

В результате проведённой дифференцированной оценки тромботического риска, пролонгированная АКТ с целью вторичной профилактики была назначена 66 пациенткам, перенёсшим эпизоды ВТЭО в период противоопухолевого лечения. Продолжительность терапии варьировалась от 60 до 72 месяцев, что согласуется с современными международными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с рецидивирующими тромбозами. Выбор схем АКТ осуществлялся на основе комплексного анализа клинико-лабораторных параметров. В качестве препаратов пролонгированной терапии использовались ПОАК: дабигатран (селективный ингибитор тромбина) в дозировке 50 мг 2 раза в сутки; ривароксабан (ингибитор активированного фактора X) по 10 мг однократно в сутки; апиксабан (ингибитор фактора Ха) в дозе 2,5 мг дважды в сутки, вне зависимости от приёма пищи. Выбор конкретного препарата проводился с учётом клиренса креатинина и оценки риска геморрагических осложнений, что обеспечивало безопасность и эффективность терапии.

В случае появления признаков тромбоза или геморрагического синдрома проводилась оперативная корректировка терапии, включая изменение дозировки, временное прекращение приёма препарата либо его замена на альтернативный антикоагулянт. Такой подход обеспечивал максимально персонифицированное

ведение пациенток с высоким риском рецидивов ВТЭО в условиях онкологического заболевания.

Все пациентки, включённые в группу длительной АКТ (I группа), находились под наблюдением на протяжении всего периода лечения, составлявшего от 60 до 72 месяцев. Наблюдение за состоянием пациенток проводилось в рамках плановых контрольных визитов, организованных с интервалом в шесть месяцев. Во время каждого визита осуществлялась комплексная клинико-лабораторная оценка, включавшая физикальное обследование, сбор информации о возможных тромботических или геморрагических событиях, а также количественное определение уровня Д-димера в качестве маркера гиперкоагуляционного состояния. В случае появления клинических симптомов, указывающих на развитие тромбоза или кровотечения, а также при выявлении повышения концентрации Д-димера относительно предыдущих значений, пациентке назначалось внеочередное обследование. На основании полученных данных при необходимости выполнялась индивидуализированная коррекция режима АКТ, включая изменение дозировки либо замену применяемого препарата.

Такой алгоритм динамического наблюдения обеспечивал персонализированное управление остаточным тромботическим риском в условиях длительной терапии. У пациенток II группы клиническое наблюдение осуществлялось в формате ежегодного визита с проведением структурированного интервью, направленного на выявление ключевых клинических событий. Данный формат позволил минимизировать вмешательство в естественное течение заболевания в этой когорте, сохранив при этом возможность получения достоверных данных для последующего ретроспективного анализа.

2.10 Методы исследования

До момента плановой госпитализации все пациентки в амбулаторных условиях проходили стандартизированное предоперационное обследование в соответствии с действующими клиническими протоколами, включающее

определение антител к *Treponema pallidum*, выявление HBsAg, антител к вирусу гепатита С, а также диагностика ВИЧ-инфекции. Наряду с этим осуществлялся расширенный лабораторный скрининг, включающий клинический и биохимический анализ крови. В рамках общего анализа оценивались основные параметры гемограммы, включая концентрацию гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитарную формулу и уровень тромбоцитов. Биохимическое обследование включало измерение концентраций общего билирубина, креатинина, мочевины, общего белка и глюкозы. Дополнительно проводились общий анализ мочи и микроскопическое исследование влагалищного отделяемого, что позволяло исключить наличие активного воспалительного процесса [26, 83, 176].

Особое внимание уделялось оценке системы гемостаза. Определялись уровни фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ) с расчётом международного нормализованного отношения (МНО), а также количественные и функциональные характеристики тромбоцитов. Среди специализированных маркеров коагуляционного каскада исследовались концентрации Д-димера, фрагментов протромбина F1+2 и комплекса тромбин–анти тромбин (ТАТ), что позволяло более точно оценить выраженность прокоагулянтного потенциала.

В ходе предоперационного обследования всем пациенткам проводилось комплексное изучение состояния шейки матки, включавшее расширенную кольпоскопию с использованием 3% раствора уксусной кислоты и раствора Люголя (проба Шиллера). Дополнительно проводилось микробиологическое исследование вагинального содержимого для выявления условно-патогенной или патогенной микрофлоры с последующим определением антибиотикочувствительности к препаратам различных классов. Такой подход обеспечивал раннюю диагностику инфекционных процессов, потенциально способных осложнить течение основного заболевания или повлиять на исход оперативного лечения. Исключение активного воспалительного процесса на момент вмешательства являлось критически значимым для снижения риска

послеоперационных осложнений и оптимизации результатов хирургического лечения.

Клиническое обследование включало детализированный сбор анамнестических данных, касающихся менструальной и репродуктивной функции пациенток, с акцентом на акушерско-гинекологический анамнез. Особое внимание уделялось характеристикам течения предшествующих беременностей, в том числе наличию эпизодов тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Также фиксировался семейный анамнез по тромбофилическим состояниям, что позволяло выявить потенциальную генетическую предрасположенность к нарушениям в системе гемостаза.

Для оценки состояния системы гемостаза выполнялись стандартные тесты оценки:

1. Измерение уровня фибриногена с использованием коагулометрического метода по Клауссу (Clauss method) на аппарате Siemens BCS XP. Этот метод основан на измерении времени образования фибрина после добавления избытка тромбина к плазме, разведенной до стандартной концентрации. Референсные значения уровня фибриногена принимались стандартные 2,0-4,0 г/л. Повышенный уровень указывал на гиперкоагуляцию, сниженный уровень был характерен для гипокоагуляции. У пациентов с компенсированным ДВС наблюдается повышение уровня фибриногена. При субкомпенсации его уровень может снижаться, особенно при тромбоцитопатии потребления.
2. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и Протромбиновое время (ПВ) оценивалось с использованием коагулометрического метода на приборе Siemens BCS XP. Референсные значения АЧТВ были 28-40 секунд, ПВ 11-14 секунд. Для более точной оценки рассчитывалось международное нормализованное отношение (МНО), норма которого составляет 0,8-1,2 для пациентов, не получающих аниткоагулянты. Укорочение АЧТВ указывает на гиперкоагуляцию, тогда как удлинение может свидетельствовать о дефиците факторов свертывания на фоне их потребления. Эти тесты позволяют выявить динамику перехода от компенсированного к декомпенсированному ДВС.

3. Оценка количества и функциональной активности тромбоцитов. Подсчет количества тромбоцитов (автоматизированный анализатор) и тест на агрегационную способность тромбоцитов с использованием стимуляторов, таких как адреналин и аденозиндифосфат (АДФ), проводится методом оптической агрегометрии, который является "золотым стандартом" в исследованиях агрегации тромбоцитов. Этот метод базируется на измерении изменений светопропускания богатой тромбоцитами плазмы (РТПП) при добавлении стимуляторов агрегации. Для измерения агрегации тромбоцитов применялся агрегометр Chrono-Log® Aggregometer (Chrono-Log Corporation, США). Нормальная агрегация тромбоцитов в присутствии адреналина обычно составляет 50-70%, в присутствии АДФ обычно 70-100%. При агрегации тромбоцитов ниже нормы выявляются признаки тромбоцитопатии, если выше - на гиперагрегация.

4. Определение уровня Д-димера, как ключевого маркера активации коагуляционного каскада, проводилось с использованием латекс-теста (Dimertest, Agen, Australia). Этот тест позволял не только выявлять признаки тромбофилии и ДВС-синдрома, но и служил важным инструментом для контроля эффективности профилактических антикоагулянтных мероприятий [144].

5. Тест на определение фрагментов протромбина F1+2 проводится методом иммуноферментного анализа (ELISA) TECHNOZYM® F1+2 ELISA Kit (Technoclone, Австрия). Этот метод базируется на специфическом связывании антител с антигеном и последующем измерении реакции, обычно с использованием ферментного маркера, что позволяет точно определить уровень F1+2 в плазме крови. Этот метод обеспечивает высокую чувствительность и специфичность для выявления уровня F1+2, что важно для диагностики гиперкоагуляционных состояний, таких как тромбоз или ДВС-синдром.

6. Тест на определение комплекса тромбин-антитромбин (ТАТ) проводится с использованием иммуноферментного анализа (ELISA) TECHNOZYM® TAT ELISA (Technoclone, Австрия). Это высокочувствительный метод, позволяющий количественно измерить уровень комплекса ТАТ в плазме крови, что является маркером активации свертывающей системы. Комплекс ТАТ определяется по

взаимодействию специфических антител с тромбиновой и антитромбиновой компонентами комплекса.

Забор венозной крови осуществлялся с соблюдением правил асептики посредством использования стерильной одноразовой иглы из локтевой вены. Полученные образцы крови помещались в пластиковые пробирки, предварительно наполненные 3,8% раствором цитрата натрия в объёмном соотношении 9:1, что обеспечивало надёжную стабилизацию компонентов плазмы и предотвращало преждевременную активацию коагуляционного каскада. Все пробы подвергались лабораторной обработке не позднее чем через два часа с момента взятия, что соответствовало стандартам преаналитического этапа и позволяло минимизировать риск искажения результатов. Для получения плазмы, содержащей тромбоциты, применяли режим центрифугирования при скорости 1000 об/мин в течение 5 минут. В тех случаях, когда требовалась плазма с минимальным содержанием тромбоцитов, пробирки дополнительно центрифугировали при 3000 об/мин на протяжении 10 минут. Такой подход обеспечивал полное осаждение форменных элементов и получение надосадочной жидкости, пригодной для последующего анализа.

Помимо стандартного лабораторного обследования проводилось определение АФА. Для этого осуществляли забор венозной крови с последующим распределением материала в две ёмкости: одну с 3,2% раствором цитрата натрия и вторую - предназначенную для получения сыворотки. Полученные образцы РРР и сыворотки подвергались глубокой заморозке и хранились при температуре -80 °С вплоть до выполнения соответствующих анализов, что обеспечивало сохранность лабораторных параметров и воспроизводимость результатов.

Диагностический алгоритм по выявлению АФА включал количественное определение антител с использованием метода ИФА в соответствии с международными критериями диагностики АФС. Обязательными параметрами являлось определение критериальных антител к кардиолипину и β 2-гликопротеину I (β 2-GPI) изотипов IgG и IgM. Помимо этого, проводилось исследование некритериальных АФА, в том числе антител к комплексу фосфатидилсерин–

протромбин (anti-phosphatidylserine/prothrombin, anti-PS/PT) и аннексину V. Определение антител к кардиолипину, $\beta 2$ -GPI и аннексину V выполнялось с использованием коммерческих тест-систем производства Orgentec Diagnostica GmbH (Германия). Для выявления anti-PS/PT использовались наборы QUANTA Lite® ELISA от INOVA Diagnostics (Сан-Диего, США).

Оценка уровня и функциональной активности металлопротеиназы ADAMTS13 – ключевого фермента, осуществляющего расщепление ультрамультимеров фактора фон Виллебранда, – проводилась методом иммунофлуоресцентного анализа с использованием коммерческого набора TECHNOZYM® ADAMTS13 Activity/Antigen ELISA (Technoclone, Австрия). Определение включало как количественную, так и функциональную характеристику фермента, что позволяло судить о его участии в регуляции коагуляционного потенциала.

Изучение фактора фон Виллебранда (vWF). Определяли, как активность, так и количество vWF с помощью иммуноферментного анализа. Активность оценивалась по способности тромбоцитов агглютинировать в присутствии ристоцетина, что позволяет исследовать адгезивные и коагуляционные свойства vWF.

Количественное определение ингибитора ADAMTS13. Выполнялось аналогичным образом с использованием технологии TECHNOZYM®.

Концентрация СРБ определялась двумя методами: иммунотурбидиметрическим и методом иммуноферментного анализа (ELISA). Иммунотурбидиметрический анализ выполнялся на биохимических анализаторах, совместимых с латексными реагентами (Cobas Integra, AU480, ARCHITECT c4000), с применением соответствующих диагностических тест-наборов. Метод ELISA проводился с использованием планшетного анализатора и сертифицированных наборов, предназначенных для количественного определения СРБ в сыворотке крови. Согласно принятым референсным значениям, физиологический уровень СРБ у здоровых лиц составляет менее 5 мг/л.

Определение уровня IL-6 осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием специализированных наборов (Human IL-6 ELISA Kit), позволяющих количественно измерять содержание IL-6 в плазме крови. Анализ выполнялся на автоматизированных или полуавтоматических ELISA-анализаторах с соблюдением всех требований к качеству и точности процедуры. Референсные значения IL-6 для условно здоровой популяции варьируют в пределах от 0 до 7,0 пг/мл.

Для оценки роли тромбовоспаления в развитии гиперкоагуляционных состояний, дополнительно проводился анализ уровня интерлейкина-1 β (IL-1 β) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора Human IL-1 β Quantikine® ELISA Kit (R&D Systems, США). Метод основан на использовании парных моноклональных антител и хромогенного субстрата, обеспечивая высокую чувствительность (до 1 pg/ml) и специфичность к IL-1 β .

Забор крови производился натощак, с последующим центрифугированием и замораживанием сыворотки при -80°C до момента анализа.

Расчет отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) осуществлялся на основании результатов общего клинического анализа крови, выполненного на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония). Показатель NLR определялся как отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов и интерпретировался как интегральный маркер системного воспалительного ответа. Повышенные значения NLR расценивались как признак активации врождённого иммунного звена и потенциального провоспалительного статуса. Полученные данные использовались для сопоставления с клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции (уровни Д-димера, ТАТ, F1+2, агрегационная активность тромбоцитов и др.) и для оценки взаимосвязи воспалительных и коагуляционных каскадов у онкогинекологических пациенток.

2.11 Методы статистического анализа

Для статистической обработки данных применялась программа Microsoft® Excel® 2016 (Microsoft, США) и пакет статистических программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США), MedCalc (США), что обеспечивало точность расчетов и надлежащий уровень визуализации полученных результатов.

В диссертационной работе использовался комплекс методов статистического анализа, охватывающий как описательные, так и аналитические подходы, что обеспечило достоверность полученных результатов и объективность их интерпретации. Для количественных переменных рассчитывались показатели центральной тенденции и вариабельности, включая среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), медиану (Me), минимальные и максимальные значения, а также межквартильный размах.

Оценка нормальности распределения количественных данных осуществлялась посредством применения критерия Шапиро-Уилка, что позволило обоснованно определить выбор между параметрическими и непараметрическими статистическими подходами. При соблюдении условий нормального распределения для анализа различий между двумя независимыми выборками использовался t -критерий Стьюдента. В тех случаях, когда распределение отклонялось от нормального, применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Для анализа категориальных переменных и оценки частотных характеристик использовались критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Последний был предпочтителен при малом числе наблюдений или при наличии редко встречающихся признаков. Корреляционные взаимосвязи между непрерывными переменными анализировались с применением коэффициента корреляции Спирмена, особенно в условиях, не удовлетворяющих критериям нормальности распределения.

Диагностическая и прогностическая значимость ряда показателей, включая соотношение vWF/ADAMTS13, определялась с использованием ROC-анализа, в

рамках которого рассчитывались площадь под кривой (AUC), чувствительность, специфичность и определялся оптимальный порог отсечения.

Уровень статистической значимости во всех анализах устанавливался на уровне $p < 0,05$ с двухсторонней постановкой гипотезы.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка состояния системы гемостаза в периоперативный период у онкогинекологических больных

Методы исследования системы гемостаза включали оценку уровня фибриногена, АЧТВ и ПВ с расчетом МНО, количества и функциональной активности тромбоцитов (в присутствии Адреналина и АДФ). В качестве маркеров ДВС-синдрома измеряли концентрации Д-димера, ТАТ (тромбин-антитромбиновый комплекс), фрагментов протромбина F1+2.

Для более корректного представления первичных данных, они были разделены на отдельные таблицы для каждого типа нарушения гемостаза, поскольку каждая форма нарушения проявляется в специфическом изменении показателей системы гемостаза. При объединении всех данных в одну таблицу такие индивидуальные особенности сглаживаются, что может привести к потере ключевой информации, так как усреднение показателей маскирует клинически значимые отклонения. В частности, в группе с гиперфункцией тромбоцитов показатели агрегации были высокими, тогда как в группе с тромбоцитопатией потребления эти же показатели были снижены. Среднее значение по всей группе было в пределах нормы, что создавало ложное впечатление об отсутствии изменений. Уровень Д-димера при гиперкоагуляции может быть повышен, тогда как в группах без ДВС или с компенсированным состоянием он остается в норме. Усреднение опять скрывало гиперкоагуляцию. Также при объединении подгрупп доверительные интервалы становились шире, из-за чего данные были менее информативны. В рамках нашего исследования было важно понимать, какие именно нарушения системы гемостаза возникают. Таким образом, разделение данных по видам нарушения гемостаза обеспечивает: более точную диагностику каждой формы ДВС

Разделение на группы происходило по совокупности параметров системы гемостаза, которые отражают различные степени и виды нарушения свертывания

крови и тромбоцитарной функции. Ключевые показатели, которые определяли принадлежность к той или иной группе:

Субкомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия потребления

- Агрегация с адреналином/АДФ: Значительно снижена <50%
- Д-димер: Повышен, что указывает на усиленное фибринообразование и фибринолиз
- ТАТ и F1+2: повышены, что подтверждает активацию коагуляционного каскада

Субкомпенсированный ДВС, выраженная гиперкоагуляция

- Фибриноген: На верхней границе нормы или повышен (>4 г/л).
- Д-димер: Существенно повышен (>2 мкг/мл FEU), что отражает гиперкоагуляцию
- ТАТ и F1+2: Значительно повышены.
- Агрегация с адреналином/АДФ: Повышена (>70%), что свидетельствует о гиперактивации тромбоцитов.

Компенсированный ДВС, умеренная тромбоцитопатия

- Агрегация с адреналином/АДФ: Умеренное снижение (50-70%).
- Д-димер: Умеренно повышен
- Фибриноген, ТАТ, F1+2: в пределах нормы или незначительно повышены
- Признаки функциональной недостаточности тромбоцитов без выраженной гиперкоагуляции.

Компенсированный ДВС, гиперфункция тромбоцитов

- Агрегация с адреналином/АДФ: Повышена (>70%).
- Д-димер: в пределах нормы (<1.5 мкг/мл).
- ТАТ и F1+2: Умеренно повышены, отражают активацию коагуляции.
- Основной акцент на повышенной функциональной активности тромбоцитов, усиливающей агрегацию.

Отсутствие ДВС

- Все параметры находятся в референсных пределах:

В таблицах 3.1-3.4 представлены данные изученных параметров системы гемостаза до оперативного вмешательства для групп РШМ, РТМ, РЯ и РВ соответственно

Таблица 3.1 - Варианты нарушения функции системы гемостаза в группе РШМ до оперативного вмешательства

Показатель	Норма	Среднее значение (М)	Стандартная ошибка (σ)	Ошибка среднего (t)	95% Доверительный интервал
Субкомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия потребления (n=10)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,8	0,2	0,06	3.68-3.92
АЧТВ (сек)	28-40	35,6	1,8	0,57	34.5-36.7
МНО	0,8-1,2	1,15	0,05	0,016	1.13-1.17
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	120	15	4,74	115-125
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	42,5	3,2	1,01	40.5-44.5
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	65,7	4,1	1,3	63.1-68.3
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,75	0,15	0,05	1.70-1.80
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	3,8	0,2	0,06	3.68-3.92
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	2,5	0,25	0,08	2.42-2.58
Субкомпенсированный ДВС, выраженная гиперкоагуляция (n=64)					
Фибриноген (г/л)	2-4	5,2	0,25	0,079	4.9-5.5
АЧТВ (сек)	28-40	30,5	1,2	0,379	29.0-32.0
МНО	0,8-1,2	1,5	0,08	0,025	1.4-1.6
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	280	20	6,32	267-293
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	78	3	0,95	74-82
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	92	4	1,26	87-97
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	3,2	0,3	0,095	3.0-3.5
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	5,4	0,5	0,16	5.1-5.7
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	3,1	0,4	0,13	2.8-3.4
Компенсированный ДВС, умеренная тромбоцитопатия (n=6)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,6	0,5	0,2	3.2-4.0
АЧТВ (сек)	28-40	35,1	3,2	1,3	33.8-36.4
МНО	0,8-1,2	1,1	0,1	0,04	1.06-1.14
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	210	25	10,2	189-231
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	45,8	8,1	3,3	42.5-49.1
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	68,7	9,3	3,7	65.0-72.4
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,3	0,3	0,12	1.18-1.42
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	3,5	0,5	0,2	3.3-3.7
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	2,1	0,4	0,16	1.94-2.26

Продолжение таблицы 3.1

Компенсированный ДВС, гиперфункция тромбоцитов (n=85)					
Фибриноген (г/л)	2-4	4,2	0,5	0,12	4.08-4.32
АЧТВ (сек)	28-40	29,5	1,8	0,43	28.64-30.36
МНО	0,8-1,2	1,1	0,15	0,04	1.06-1.14
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	480	40	9,5	460.5-499.5
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	78	6,5	1,55	75.4-80.6
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	110	8,5	2	106-114
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,8	0,4	0,1	1.68-1.92
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	5	0,7	0,17	4.83-5.17
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	3	0,6	0,14	2.86-3.14
Отсутствие ДВС (n=111)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,2	0,5	0,05	3.1-3.3
АЧТВ (сек)	28-40	35	2,5	0,25	34.8-35.2
МНО	0,8-1,2	1,05	0,1	0,01	1.03-1.07
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	310	40	4	306-314
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	65,5	5,5	0,55	64.9-66.1
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	85	6	0,6	84.4-85.6
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	0,85	0,2	0,02	0.83-0.87
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	2,5	0,5	0,05	2.45-2.55
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1,15	0,3	0,03	1.12-1.18

Таблица 3.2 - Варианты нарушения функции системы гемостаза в группе РТМ до оперативного вмешательства

Показатель	Норма	Среднее значение (М)	Стандартная ошибка (σ)	Ошибка среднего (t)	95% Доверительный интервал
Субкомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия потребления (n=12)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,8	0,5	0,14	3,5-4,1
АЧТВ (сек)	28-40	32	3,2	0,92	30-34
МНО	0,8-1,2	1,1	0,1	0,03	1,04-1,16
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	143	20	5,77	130-150
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	42	5	1,44	40-44
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	65	7	2,02	61-69
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,8	0,3	0,09	1,6-2
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	5,2	1	0,29	4,6-5,8
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	3,1	0,6	0,17	2,8-3,4
Субкомпенсированный ДВС, выраженная гиперкоагуляция (n=70)					
Фибриноген (г/л)	2-4	4,1	0,2	0,024	4.05-4.15
АЧТВ (сек)	28-40	25,3	1,8	0,215	24.87-25.73
МНО	0,8-1,2	1,3	0,1	0,012	1.28-1.32

Продолжение таблицы 3.2

Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	294	35	4,18	281.64-298.36
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	78,2	4,1	0,49	77.22-79.18
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	85,3	5,2	0,62	84.08-86.52
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	2,4	0,3	0,036	2.33-2.47
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	5,6	0,6	0,072	5.45-5.75
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	3,2	0,4	0,048	3.11-3.29
Компенсированный ДВС, умеренная тромбоцитопатия (n=13)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,2	0,5	0,14	3.06-3.34
АЧТВ (сек)	28-40	37,5	3,8	1,05	35.4-39.6
МНО	0,8-1,2	1,15	0,1	0,03	1.09-1.21
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	182	30	8,3	173-191
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	45	8	2,2	41.6-48.4
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	62	7	1,9	58.2-65.8
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	0,9	0,3	0,08	0.82-0.98
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	2,8	0,6	0,16	2.64-2.96
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1,5	0,5	0,14	1.36-1.64
Компенсированный ДВС, гиперфункция тромбоцитов (n=88)					
Фибриноген (г/л)	2-4	4,1	0,4	0,043	4.02-4.18
АЧТВ (сек)	28-40	30,5	2,1	0,224	30.05-30.95
МНО	0,8-1,2	1,1	0,1	0,011	1.09-1.11
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	322	30	3,2	316.8-323.2
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	80	6	0,64	79.36-80.64
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	110	8	0,85	109.15-110.85
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,3	0,2	0,021	1.28-1.32
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	3,8	0,5	0,053	3.75-3.85
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	2,2	0,3	0,032	2.17-2.23
Отсутствие ДВС (n=101)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,2	0,4	0,04	3.12-3.28
АЧТВ (сек)	28-40	34,5	2,8	0,28	34.22-34.78
МНО	0,8-1,2	1,1	0,1	0,01	1.08-1.12
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	295	45	4,5	290.5-299.5
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	64	6	0,6	63.4-64.6
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	88	7	0,7	87.3-88.7
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	0,8	0,2	0,02	0.78-0.82
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	2,1	0,4	0,04	2.06-2.14
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1,1	0,3	0,03	1.07-1.13

Таблица 3.3 - Варианты нарушения функции системы гемостаза в группе РЯ до оперативного вмешательства

Показатель	Норма	Среднее значение (М)	Стандартная ошибка (σ)	Ошибка среднего (t)	95% Доверительный интервал
Субкомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия потребления (n=33)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,6	0,25	0,04	3.52-3.68
АЧТВ (сек)	28-40	34,2	2,1	0,35	33.5-34.9
МНО	0,8-1,2	1,15	0,04	0,006	1.14-1.16
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	95	8	1,5	93.5-96.5
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	30	3,5	0,6	29.4-30.6
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	48	4,2	0,7	47.3-48.7
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,8	0,2	0,03	1.77-1.83
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	5,2	0,3	0,05	5.15-5.25
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	2,35	0,15	0,02	2.33-2.37
Субкомпенсированный ДВС, выраженная гиперкоагуляция (n=93)					
Фибриноген (г/л)	2-4	5,1	0,8	0,08	4.95-5.25
АЧТВ (сек)	28-40	30,2	1,9	0,2	29.8-30.6
МНО	0,8-1,2	1,3	0,2	0,02	1.28-1.32
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	415	35	3,6	408-422
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	78,5	8,1	0,84	77.0-80.0
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	92,3	5,6	0,58	91.2-93.4
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	2,4	0,5	0,05	2.3-2.5
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	4,8	1,2	0,12	4.6-5.0
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	3,1	0,7	0,07	3.0-3.2
Компенсированный ДВС, умеренная тромбоцитопатия (n=7)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,8	0,4	0,15	3.51-4.09
АЧТВ (сек)	28-40	33,5	2,8	1,06	31.39-35.61
МНО	0,8-1,2	1,1	0,08	0,03	1.04-1.16
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	180	25	9,43	161.14-198.86
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	40	8	3,02	34.02-45.98
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	55	12	4,53	46.18-63.82
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	0,9	0,3	0,11	0.68-1.12
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	2	0,4	0,15	1.70-2.30
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1	0,3	0,11	0.77-1.23
Компенсированный ДВС, гиперфункция тромбоцитов (n=93)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,7	0,4	0,041	3.62-3.78
АЧТВ (сек)	28-40	32,5	2,5	0,26	32.2-32.8
МНО	0,8-1,2	1,1	0,1	0,01	1.08-1.12
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	385	35	3,63	377-393
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	82	8	0,83	80.3-83.7

Продолжение таблицы 3.3

Агрегация с АДФ (%)	70-100%	92	7	0,73	90.6-93.4
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,1	0,3	0,031	1.07-1.13
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	2,6	0,4	0,042	2.56-2.64
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	2,3	0,35	0,036	2.26-2.34
Отсутствие ДВС (n=55)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,1	0,3	0,04	3.02-3.18
АЧТВ (сек)	28-40	36,2	1,5	0,2	35.84-36.56
МНО	0,8-1,2	1	0,1	0,01	0.98-1.02
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	252	30	4,04	247.96-256.04
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	65,1	5,2	0,7	64.39-65.81
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	85,4	6,1	0,82	84.18-86.62
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	0,92	0,1	0,01	0.90-0.94
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	1,8	0,4	0,05	1.76-1.84
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	0,74	0,1	0,01	0.72-0.76

Таблица 3.4 - Варианты нарушения функции системы гемостаза в группе РВ до оперативного вмешательства

Показатель	Норма	Среднее значение (М)	Стандартная ошибка (σ)	Ошибка среднего (t)	95% Доверительный интервал
Субкомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия потребления (n=3)					
Фибриноген (г/л)	2-4	2,4	0,21	0,12	2.16-2.64
АЧТВ (сек)	28-40	35,1	1,8	1,04	33.0-37.2
МНО	0,8-1,2	1,03	0,05	0,03	0.97-1.09
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	120	12	6,9	113-127
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	38	5,1	2,9	33.2-42.8
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	58	6,4	3,7	52.3-63.7
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	2,1	0,23	0,13	1.87-2.33
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	5,4	0,6	0,35	5.05-5.75
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	3,1	0,4	0,23	2.87-3.33
Субкомпенсированный ДВС, выраженная гиперкоагуляция (n=8)					
Фибриноген (г/л)	2-4	5,2	0,6	0,21	4.8-5.6
АЧТВ (сек)	28-40	27,5	1,2	0,42	26.7-28.3
МНО	0,8-1,2	1,3	0,1	0,03	1.2-1.4
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	440	20	7,07	426-454
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	78,5	5,8	2,05	74.4-82.6
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	92,1	6,4	2,26	87.5-96.7
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	2,8	0,5	0,18	2.5-3.1
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	6,2	1,1	0,39	5.8-6.6
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	3,9	0,7	0,25	3.5-4.3

Продолжение таблицы 3.4

Компенсированный ДВС, умеренная тромбоцитопатия (n=4)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,5	0,3	0,15	3.35-3.65
АЧТВ (сек)	28-40	38	2,5	1,25	36.75-39.25
МНО	0,8-1,2	1,1	0,1	0,05	1.05-1.15
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	180	15	7,5	172.5-187.5
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	45	4	2	43-47
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	68	6	3	65-71
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,8	0,2	0,1	1.7-1.9
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	3,5	0,3	0,15	3.35-3.65
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1,9	0,2	0,1	1.8-2.0
Компенсированный ДВС, гиперфункция тромбоцитов (n=11)					
Фибриноген (г/л)	2-4	4,2	0,5	0,15	4.05-4.35
АЧТВ (сек)	28-40	26,8	2,1	0,63	26.17-27.43
МНО	0,8-1,2	1,1	0,1	0,03	1.07-1.13
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	330	45	13,6	316.4-343.6
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	85,4	10,2	3,1	81.91-88.89
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	93,2	8,9	2,7	89.66-96.74
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,6	0,3	0,09	1.51-1.69
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	4,8	0,9	0,27	4.53-5.07
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	2,9	0,6	0,18	2.72-3.08
Отсутствие ДВС (n=22)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,1	0,4	0,09	2.92-3.28
АЧТВ (сек)	28-40	33,2	2,3	0,49	32.22-34.18
МНО	0,8-1,2	1,1	0,12	0,03	1.04-1.16
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	258,7	35,8	7,6	251.1-266.3
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	62,4	6,2	1,3	60.3-64.5
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	85,3	8,5	1,8	82.1-88.5
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	0,8	0,15	0,03	0.77-0.83
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	2,1	0,4	0,09	2.01-2.19
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1,45	0,25	0,05	1.40-1.50

С учётом растущего интереса к роли тромбовоспаления в активации коагуляционного каскада, было проведено дополнительное исследование у случайно отобранной из общей группы 70 пациенток. В состав данной выборки вошли: 8 пациенток с РШМ, 38 с РТМ и 24 пациентки с РЯ. У всех пациенток в предоперационном периоде были определены уровни интерлейкина-1 β (IL-1 β) и рассчитано отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) - два показателя,

отражающих степень системного воспалительного ответа и вовлечённость нейтрофильного звена в патогенез опухолевого процесса.

По результатам исследования, у 49 из 70 пациенток (70 %) был выявлен повышенный уровень IL-1 β (>11 пг/мл), а у 39 пациенток (55,7 %) - высокий NLR (>3,0). В 28 случаях (40 %) одновременно наблюдалось превышение обоих показателей, что может свидетельствовать о выраженной активности врождённого иммунного ответа и формировании условий для NETs-индуцированной эндотелиальной дисфункции. Дополнительный статистический анализ показал, что у пациенток с одновременным повышением IL-1 β и NLR были достоверно выше показатели активации коагуляции. Средний уровень Д-димера в этой подгруппе составил 1860 ± 410 нг/мл, в то время как у пациенток с нормальными IL-1 β и/или NLR он составлял 980 ± 350 нг/мл ($p < 0,01$). 95% ДИ для подгруппы с повышенным уровнем воспалительных маркеров составил 1708-2012 нг/мл, а для подгруппы с нормальным уровнем IL-1 β и NLR - 874-1086 нг/мл. Стандартизированное среднее различие (SMD) между этими группами составило 2,35, что трактуется как исключительно выраженный эффект.

Уровень фрагментов протромбина F1+2 превышал верхнюю границу нормы (2,78 нмоль/л) у 18 из 28 пациенток (64,3 %) с одновременным повышением IL-1 β и NLR, тогда как среди остальных 42 пациенток аналогичное превышение наблюдалось лишь в 11 случаях (26,2 %). Относительный риск (ОР) составил 5,07 (95% ДИ: 1,80-14,28; $p < 0,01$), что указывает на почти пятикратное повышение вероятности гиперкоагуляции по F1+2 при наличии воспалительного профиля.

Средняя концентрация комплекса ТАТ в группе с повышенными IL-1 β и NLR составила $3,8 \pm 0,7$ мкг/л, тогда как в подгруппе с нормальным уровнем воспалительных маркеров - $2,9 \pm 0,5$ мкг/л ($p < 0,01$). 95% ДИ в подгруппе с повышенным уровнем воспалительных маркеров составил 3,54-4,06 мкг/л, в подгруппе с нормальным уровнем IL-1 β и NLR - 2,75-3,05 мкг/л. Стандартизированное среднее различие составило 1,53, что трактуется как очень крупный эффект.

Эти результаты подтверждают наличие тесной взаимосвязи между провоспалительным статусом (IL-1 β , NLR) и активацией коагуляционного каскада, что соответствует концепции тромбовоспаления. Особенно значимо, что сочетанное повышение IL-1 β и NLR может рассматриваться как интегральный биомаркер, отражающий активацию механизмов NETs и связанное с этим нарушение сосудистой целостности, экспрессию ТФ и склонность к формированию микротромбов. Таким образом, IL-1 β и NLR обладают не только прогностическим значением в плане оценки степени воспалительного ответа, но и клинической значимостью как потенциальные параметры стратификации риска ВТЭО у пациенток с опухолями женской репродуктивной системы.

Объем и радикальность оперативных вмешательств, выполненных у пациенток с ЗНО, оказали существенное влияние на состояние системы гемостаза. Увеличение частоты субкомпенсированного ДВС-синдрома, а также появление у части пациентов признаков декомпенсации функций системы гемостаза свидетельствуют о том, что хирургический стресс, сопровождающийся активацией коагуляционного каскада, играет ключевую роль в развитии этих нарушений.

Для группы с декомпенсированным ДВС, тромбоцитопатией, тромбоцитопенией потребления были следующие изменения в параметрах системы гемостаза:

- Фибриноген: Значительное снижение уровня (<2 г/л) из-за его потребления в процессе внутрисосудистого свертывания крови. Это ключевой маркер истощения ресурсов системы гемостаза.
- АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время): Значительное удлинение (>40 секунд), указывающее на глубокий дефицит факторов свертывания, что характерно для декомпенсации ДВС.
- МНО (международное нормализованное отношение): Повышение (>1,5) вследствие дефицита коагуляционных факторов и активации фибринолиза.
- Уровень тромбоцитов: Резкое снижение (<100×10⁹/л), что отражает их активное потребление и разрушение в процессе тромбогенеза. В тяжелых случаях уровень может снижаться до критических значений (<50×10⁹/л).

- Агрегация тромбоцитов с адреналином и АДФ: Значительное снижение (<50%) из-за истощения тромбоцитов и нарушения их функциональной способности.
- Д-димер: Резкое повышение (>3 мкг/мл FEU), свидетельствующее о массовой активации фибринолиза и деградации фибрина.
- ТАТ (тромбин-антитромбиновый комплекс): Значительное повышение, указывающее на избыточную активацию тромбина.
- Фрагменты протромбина F1+2: Высокие уровни (>3 нмоль/л), отражающие гиперактивацию коагуляционного каскада.

В таблицах 3.5-3.8 представлены данные изученных параметров системы гемостаза в течение ближайших 4 часов после оперативного вмешательства для групп РШМ, РТМ, РЯ и РВ соответственно.

Таблица 3.5 - Варианты нарушения функции системы гемостаза в группе РШМ после оперативного вмешательства

Показатель	Норма	Среднее значение (М)	Стандартная ошибка (σ)	Ошибка среднего (t)	95% Доверительный интервал
Декомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия, тромбоцитопения потребления (n=42)					
Фибриноген (г/л)	2-4	1,1	0,4	0,06	1.04-1.16
АЧТВ (сек)	28-40	48,3	2,7	0,42	47.88-48.72
МНО	0,8-1,2	1,65	0,12	0,02	1.63-1.67
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	55,2	5,8	0,9	54.3-56.1
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	22,7	3,2	0,49	22.21-23.19
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	28,9	3,5	0,54	28.36-29.44
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	5,6	1,2	0,18	5.42-5.78
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	7,4	1,6	0,25	7.15-7.65
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	5,9	1,1	0,17	5.73-6.07
Субкомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия потребления (n=17)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,1	0,6	0,145	2.81-3.39
АЧТВ (сек)	28-40	38,5	4,2	1,02	37.48-39.52
МНО	0,8-1,2	1,18	0,14	0,034	1.13-1.23
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	145	25	6,06	133-157
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	32,8	6,8	1,65	30.1-35.5
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	60,1	10,2	2,47	56.9-63.3
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	2,1	0,5	0,12	1.98-2.22
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	8,5	2,2	0,53	7.97-9.03

Продолжение таблицы 3.5

F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	5,4	1,6	0,39	5.01-5.79
Субкомпенсированный ДВС, выраженная гиперкоагуляция (n=111)					
Фибриноген (г/л)	2-4	4,5	0,5	0,05	4.4-4.6
АЧТВ (сек)	28-40	28,2	1,3	0,12	28.0-28.4
МНО	0,8-1,2	1,1	0,1	0,01	1.08-1.12
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	310	20	1,9	306-314
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	72,5	5,5	0,52	71.5-73.5
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	85,3	6,1	0,58	84.1-86.5
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	2,5	0,6	0,06	2.4-2.6
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	8,6	1,2	0,11	8.4-8.8
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	3,2	0,8	0,08	3.1-3.3
Компенсированный ДВС, гиперфункция тромбоцитов (n=80)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,21	0,46	0,051	3.11-3.31
АЧТВ (сек)	28-40	29,8	3,2	0,36	29.09-30.51
МНО	0,8-1,2	0,97	0,12	0,013	0.95-0.99
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	402,6	48,1	5,38	392.06-413.14
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	72,3	6,8	0,76	71.02-73.58
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	90,8	8,2	0,92	89.08-92.52
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,32	0,31	0,035	1.26-1.38
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	2,45	0,59	0,066	2.34-2.56
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1,76	0,37	0,042	1.70-1.82
Отсутствие ДВС (n=26)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,45	0,18	0,035	3.38-3.52
АЧТВ (сек)	28-40	35,8	1,75	0,343	35.11-36.49
МНО	0,8-1,2	1,05	0,04	0,0078	1.03-1.07
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	312,6	15,4	3,02	306.7-318.5
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	62,7	3,2	0,63	61.45-63.95
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	89,3	4,7	0,92	87.46-91.14
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	0,88	0,12	0,024	0.84-0.92
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	2,23	0,21	0,042	2.15-2.31
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1,37	0,15	0,03	1.31-1.43

Таблица 3.6 - Варианты нарушения функции системы гемостаза в группе РТМ после оперативного вмешательства

Показатель	Норма	Среднее значение (М)	Стандартная ошибка (σ)	Ошибка среднего (t)	95% Доверительный интервал
Декомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия, тромбоцитопения потребления (n=43)					
Фибриноген (г/л)	2-4	1,8	0,3	0,05	1.7-1.9
АЧТВ (сек)	28-40	45,2	5,1	0,78	44.6-45.8
МНО	0,8-1,2	1,4	0,2	0,03	1.37-1.43

Продолжение таблицы 3.6

Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	89	12	1,83	87.2-90.8
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	28,6	4,5	0,69	28.1-29.1
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	35,7	5,2	0,81	35.1-36.3
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	2,9	0,6	0,09	2.8-3.0
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	10,6	2,1	0,32	10.3-10.9
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	6,8	1,5	0,23	6.6-7.0
Субкомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия потребления (n=29)					
Фибриноген (г/л)	2-4	2,9	0,35	0,065	2.77-3.03
АЧТВ (сек)	28-40	34,2	3,2	0,59	33.04-35.36
МНО	0,8-1,2	1,05	0,12	0,022	1.01-1.09
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	148,6	12,8	2,38	143.89-153.31
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	42,8	5,3	0,98	41.07-44.53
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	65,4	8,2	1,52	62.38-68.42
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,84	0,24	0,045	1.75-1.93
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	10,2	2,1	0,39	9.43-10.97
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	5,1	0,7	0,13	4.84-5.36
Субкомпенсированный ДВС, выраженная гиперкоагуляция (n=112)					
Фибриноген (г/л)	2-4	4,35	0,43	0,04	4.27-4.43
АЧТВ (сек)	28-40	25,8	1,7	0,16	25.5-26.1
МНО	0,8-1,2	1,3	0,16	0,015	1.27-1.33
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	490	52	4,9	480-500
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	78,4	7,8	0,74	76.9-79.9
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	92,1	8,4	0,79	90.6-93.6
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	3,8	0,52	0,049	3.7-3.9
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	8,7	1,14	0,11	8.5-8.9
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	4,5	0,61	0,058	4.4-4.6
Компенсированный ДВС, гиперфункция тромбоцитов (n=77)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,87	0,42	0,048	3.77-3.97
АЧТВ (сек)	28-40	29,6	3,8	0,43	29.0-30.2
МНО	0,8-1,2	0,98	0,11	0,013	0.96-1.00
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	372,5	49,3	5,62	361.4-383.6
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	82,3	8,6	0,98	80.4-84.2
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	94,7	5,7	0,65	93.4-96.0
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	0,98	0,28	0,032	0.91-1.05
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	3,1	0,48	0,055	3.0-3.2
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	2,45	0,53	0,06	2.34-2.56
Отсутствие ДВС (n=23)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,5	0,4	0,08	3.34-3.66
АЧТВ (сек)	28-40	33,2	2,3	0,48	32.24-34.16
МНО	0,8-1,2	1,1	0,1	0,02	1.06-1.14

Продолжение таблицы 3.6

Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	275	30	6,3	262.4-287.6
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	62,4	5,7	1,19	60.02-64.78
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	85,7	4,8	1	83.65-87.75
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	0,6	0,2	0,04	0.52-0.68
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	2,5	0,5	0,1	2.30-2.70
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1,1	0,3	0,06	1.01-1.19

Таблица 3.7 - Варианты нарушения функции системы гемостаза в группе РЯ после оперативного вмешательства

Показатель	Норма	Среднее значение (М)	Стандартная ошибка (σ)	Ошибка среднего (t)	95% Доверительный интервал
Декомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия, тромбоцитопения потребления (n=43)					
Фибриноген (г/л)	2-4	1,06	0,2	0,03	1.00 - 1.12
АЧТВ (сек)	28-40	64,26	2,5	0,38	63.51 - 65.01
МНО	0,8-1,2	1,87	0,1	0,02	1.84 - 1.90
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	73,95	10	1,52	70.96 - 76.94
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	28,12	5	0,76	26.63 - 29.61
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	33,12	5	0,76	31.63 - 34.61
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	3,09	0,3	0,05	3.00 - 3.18
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	9,73	0,5	0,08	9.58 - 9.88
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	5,90	0,4	0,06	5.78 - 6.02
Субкомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия потребления (n=17)					
Фибриноген (г/л)	2-4	2,6	0,3	0,07	2.46-2.74
АЧТВ (сек)	28-40	38,5	3,1	0,75	37.0-40.0
МНО	0,8-1,2	1,25	0,08	0,02	1.21-1.29
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	142	12	2,91	138-146
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	48,2	6,4	1,55	45.1-51.3
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	63,5	7,2	1,75	60.0-66.9
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,82	0,35	0,08	1.66-1.98
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	7,8	1,1	0,27	7.3-8.3
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	3,1	0,4	0,1	2.9-3.3
Субкомпенсированный ДВС, выраженная гиперкоагуляция (n=121)					
Фибриноген (г/л)	2-4	4,6	0,42	0,038	4.53-4.67
АЧТВ (сек)	28-40	27,8	2,1	0,19	27.42-28.18
МНО	0,8-1,2	1,34	0,12	0,011	1.32-1.36
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	476	49,8	4,52	467-485
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	82,7	7,5	0,68	81.34-84.06
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	96,5	8,2	0,74	95.02-97.98

Продолжение таблицы 3.7

Д-димер (мкг/мл)	<1.5	2,9	0,34	0,031	2.86-2.94
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	6,3	0,57	0,052	6.25-6.35
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	3,7	0,44	0,04	3.66-3.74
Компенсированный ДВС, гиперфункция тромбоцитов (n=83)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,8	0,24	0,22	3.56-4.04
АЧТВ (сек)	28-40	28,5	0,9	0,8	27.7-29.3
МНО	0,8-1,2	1,1	0,05	0,04	1.06-1.14
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	410,3	18,3	16,9	393.4-427.2
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	82,7	3,7	3,4	79.3-86.1
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	105,4	4,5	4,2	100.9-109.9
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,32	0,1	0,09	1.23-1.41
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	3,85	0,4	0,36	3.45-4.25
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1,98	0,13	0,12	1.86-2.10
Отсутствие ДВС (n=17)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,4	0,12	0,03	3.28-3.52
АЧТВ (сек)	28-40	35,2	0,8	0,19	34.4-36.0
МНО	0,8-1,2	1,1	0,05	0,01	1.08-1.12
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	285	15	3,6	270-300
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	62,5	3,2	0,8	60.1-64.9
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	85,3	4,1	0,98	81.3-89.3
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	0,6	0,05	0,01	0.55-0.65
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	2,8	0,15	0,04	2.65-2.95
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1,3	0,1	0,02	1.25-1.35

Таблица 3.8 - Варианты нарушения функции системы гемостаза в группе РВ после оперативного вмешательства

Показатель	Норма	Среднее значение (М)	Стандартная ошибка (σ)	Ошибка среднего (t)	95% Доверительный интервал
Декомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия, тромбоцитопения потребления (n=3)					
Фибриноген (г/л)	2-4	1,2	0,15	0,09	1.11-1.29
АЧТВ (сек)	28-40	58,3	2,5	1,44	56.9-59.7
МНО	0,8-1,2	1,6	0,2	0,12	1.48-1.72
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	45,7	5,3	3,06	42.64-48.76
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	32,8	4,1	2,37	30.43-35.17
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	40,5	4,8	2,77	37.73-43.27
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	3,2	0,6	0,35	2.85-3.55
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	8,1	1,2	0,69	7.41-8.79
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	4,5	0,9	0,52	4.01-4.99
Субкомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия потребления (n=8)					
Фибриноген (г/л)	2-4	2,4	0,3	0,106	2.19-2.61

Продолжение таблицы 3.8

АЧТВ (сек)	28-40	36,2	3,2	1,131	34.0-38.4
МНО	0,8-1,2	1,15	0,08	0,028	1.09-1.21
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	140,7	25,6	9,062	122.6-158.8
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	43,9	5,9	2,086	40.0-47.8
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	62,4	8,2	2,897	56.6-68.2
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	2,7	0,5	0,177	2.36-3.04
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	5,4	0,7	0,248	5.02-5.78
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	3,1	0,4	0,141	2.82-3.38
Субкомпенсированный ДВС, выраженная гиперкоагуляция (n=17)					
Фибриноген (г/л)	2-4	5,1	0,5	0,12	4.86-5.34
АЧТВ (сек)	28-40	24,5	1,8	0,44	23.62-25.38
МНО	0,8-1,2	1,45	0,1	0,02	1.41-1.49
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	410	25	6,06	398.88-421.12
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	82,3	4,5	1,09	80.09-84.51
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	89,6	5,2	1,26	87.08-92.12
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	3,1	0,6	0,15	2.88-3.32
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	7,2	1,1	0,27	6.93-7.47
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	5,8	0,8	0,19	5.61-5.99
Компенсированный ДВС, гиперфункция тромбоцитов (n=14)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,2	0,2	0,053	3.10-3.30
АЧТВ (сек)	28-40	33,4	1,8	0,481	32.9-33.9
МНО	0,8-1,2	1,02	0,04	0,011	1.01-1.03
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	420	25	6,67	410-430
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	75,3	3,2	0,85	73.6-77.0
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	96,7	2,1	0,56	95.6-97.8
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,2	0,1	0,027	1.17-1.23
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	3,5	0,3	0,08	3.41-3.59
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	2,3	0,15	0,04	2.26-2.34
Отсутствие ДВС (n=6)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,1	0,4	0,16	2.78-3.42
АЧТВ (сек)	28-40	35,2	2,5	1,02	34.18-36.22
МНО	0,8-1,2	1,05	0,08	0,03	1.01-1.09
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	245,3	15,6	6,37	238.93-251.67
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	62,7	5,1	2,08	60.62-64.78
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	88,1	6,4	2,61	85.49-90.71
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	0,95	0,15	0,06	0.89-1.01
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	2,7	0,3	0,12	2.56-2.84
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1,25	0,2	0,08	1.17-1.33

3.2 Стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений в процессе периперативного ведения онкогинекологических больных

С целью оптимизации противотромботической профилактики у онкогинекологических больных было обследовано 889 женщин с различной локализацией ЗНО органов малого таза. В исследование включали пациенток с показаниями к оперативному лечению и следующими нозологическими формами:

ЗНО шейки матки - 276 пациенток

ЗНО тела матки - 284 женщины

ЗНО яичников - 281 больная

ЗНО вульвы - 48 пациенток

Первичное обследование пациентов проводилось до оперативного вмешательства. Доля субкомпенсированной формы ДВС-синдрома, в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса, варьировала от 24% до 45% (рисунок 3.1).

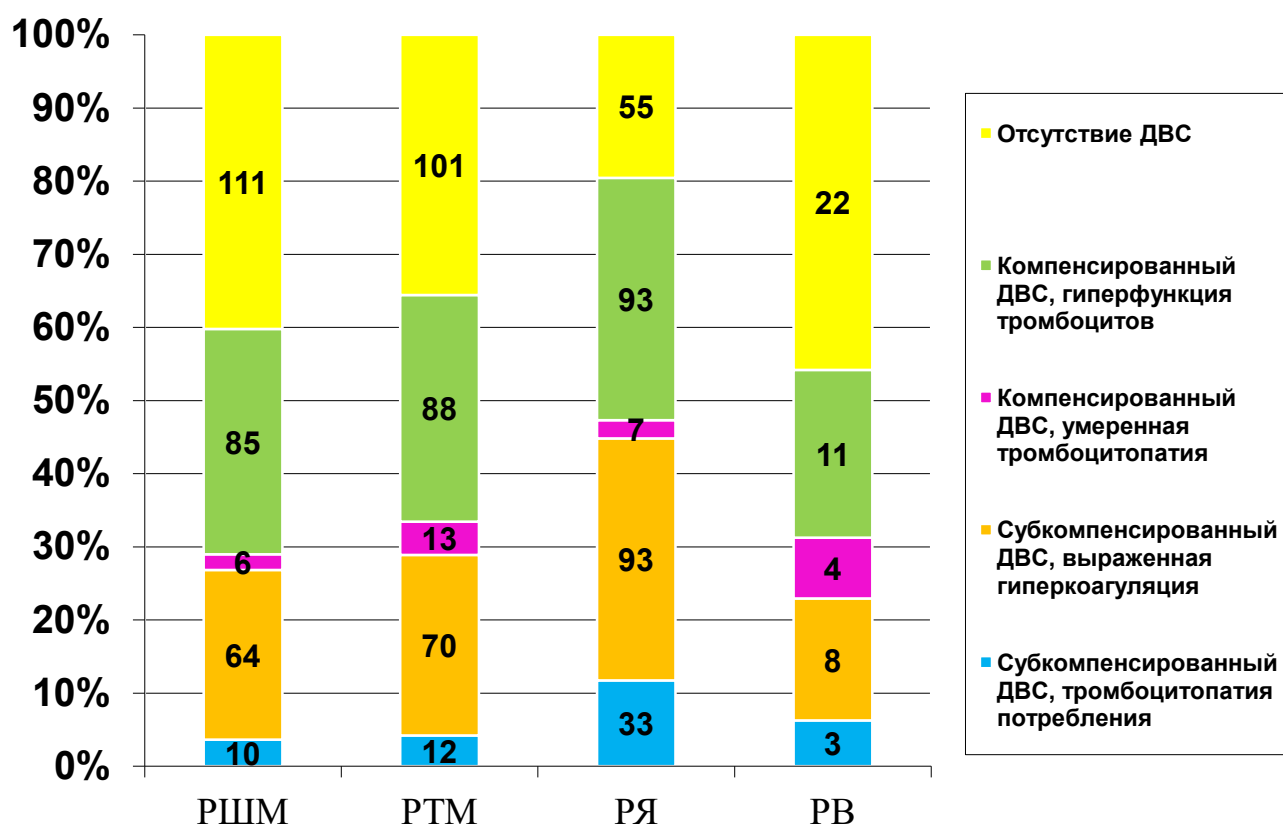


Рисунок 3.1 - Состояние системы гемостаза до оперативного вмешательства

Полученные в ходе предоперационного обследования данные убедительно свидетельствуют о выраженном влиянии ЗНО на параметры гемостаза. Характер и степень выраженности нарушений демонстрировали зависимость от топографии и распространённости опухоли: при определённых локализациях наблюдались более выраженные признаки активации свертывающей системы, тогда как при других - преобладали компенсаторные механизмы. Эти изменения обусловлены не только локализованными эффектами опухолевых клеток, включая продукцию ТФ, провоспалительных цитокинов и взаимодействие с эндотелием и тромбоцитами. Таким образом, уже на дооперационном этапе формируется патофизиологическая основа для развития тромботических осложнений, что требует соответствующего мониторинга и стратегического планирования мер профилактики.

Из 276 пациенток с плоскоклеточным РШМ у 40,2% отсутствовали признаки ДВС-синдрома, что свидетельствует об относительно стабильном состоянии гемостаза у значительной части больных. Однако у 30,8% больных имелся компенсированный ДВС с гиперфункцией тромбоцитов, что указывает на локализованное воздействие опухолевого процесса на сосудистую стенку и умеренную активацию тромбоцитов. У 23,2% (64 случая) выявлены признаки субкомпенсированного ДВС в форме выраженной гиперкоагуляции. Наибольшее число таких нарушений наблюдалось у пациенток со стадией IIА - 39 случаев, что отражает системное влияние опухоли на сосудисто-тромбоцитарный компонент гемостаза. У пациенток со стадией IV гиперкоагуляция была выявлена у 19 женщин, а на стадии IA - у 6 больных. Эти данные подтверждают усиление прокоагулянтной активности с увеличением локального и системного опухолевого влияния. Субкомпенсированный ДВС с тромбоцитопатией потребления встречался реже - в 10 случаях (3,6%), что указывает на более ограниченное снижение тромбоцитарного резерва, преимущественно при выраженном опухолевом прогрессировании.

Среди 284 больных РТМ отсутствовали признаки ДВС-синдрома у 35,6% больных, что связано с ранними стадиями заболевания и меньшим системным воздействием опухоли на гемостаз. У 31% больных диагностирован

компенсированный ДВС с гиперфункцией тромбоцитов, что указывает на активную, но локализованную активацию свёртывания. Признаки субкомпенсированного ДВС с выраженной гиперкоагуляцией наблюдались у 24,6% пациенток, что вероятно связано с системной активацией коагуляции из-за метаболического синдрома и гиперэстрогении, характерных для этой группы. Реже диагностировались субкомпенсированный ДВС с тромбоцитопатией потребления (12 случаев) и компенсированный ДВС с умеренной тромбоцитопатией (13 случаев), что отражает меньшую выраженность нарушений свёртывания.

В группе пациенток с РЯ наблюдались наиболее выраженные нарушения свёртывания. У 33,1% отмечался субкомпенсированный ДВС с выраженной гиперкоагуляцией, что связано с высоким уровнем тканевого фактора, выделяемого опухолью, и активацией коагуляции в брюшной полости. У 18,5% пациенток были выявлены признаки компенсированной формы ДВС-синдрома, сопровождающейся повышенной функциональной активностью тромбоцитов. В 11,7% случаев зарегистрирована субкомпенсированная форма ДВС, ассоциированная с признаками тромбоцитопатии потребления. У 19,6% признаков ДВС-синдрома не отмечено, что может быть обусловлено ранними стадиями опухолевого процесса и отсутствием выраженного системного воздействия на гемостаз.

Наибольшая доля пациенток без признаков ДВС была зафиксирована в группе РВ, где отсутствие коагулопатии выявлено у 45,8% случаев. Это связано с более локализованным ростом опухоли и ограниченным вовлечением системных патогенетических механизмов. Компенсированный ДВС с гиперфункцией тромбоцитов наблюдался у 22,9% больных, что отражает умеренную активацию тромбоцитов в ответ на локальное воспаление и повреждение сосудов. Субкомпенсированный ДВС с выраженной гиперкоагуляцией был выявлен у 16,7% пациенток, а субкомпенсированный ДВС с тромбоцитопатией потребления всего у 6,3%.

Объём оперативного вмешательства у пациенток с ЗНО описан в разделе "Материалы и методы". Непосредственно в раннем послеоперационном периоде

отмечено существенное увеличение числа пациенток с признаками субкомпенсированной формы ДВС, наряду с появлением случаев декомпенсированного течения синдрома. Совокупная доля женщин, у которых диагностированы указанные формы ДВС-синдрома, варьировалась в пределах 58-65%, что свидетельствует о выраженной активации коагуляционного каскада и нарушении механизмов физиологической антикоагуляции в ответ на хирургическую травму (рисунок 3.2).

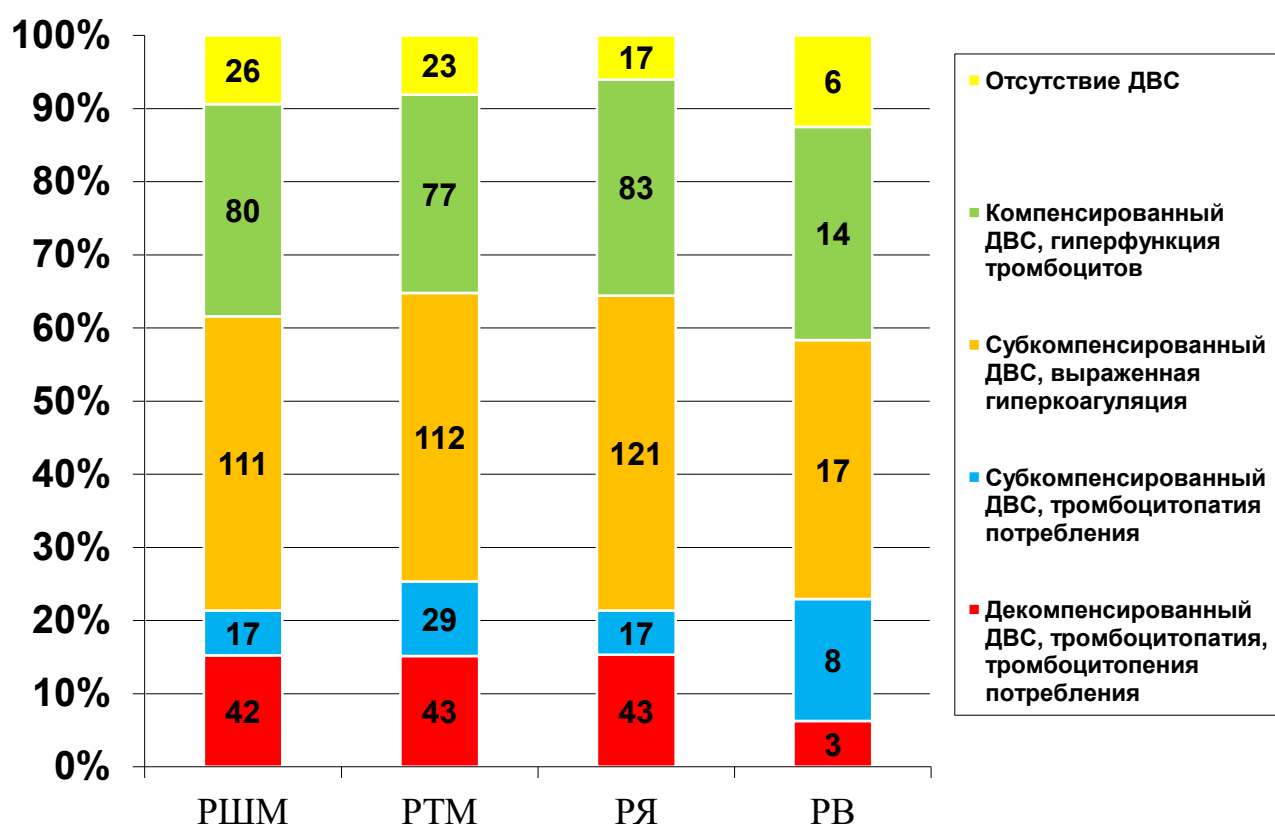


Рисунок 3.2 - Состояние системы гемостаза после оперативного вмешательства

Послеоперационное обследование пациенток с ЗНО выявляет выраженные нарушения гемостаза, обусловленные операционным стрессом, активацией ТФ и развитием реактивной гиперкоагуляции.

Наиболее тяжёлое состояние системы свёртывания было выявлено у 131 пациентки (42 - РШМ, 43 - РТМ, 43 - РЯ, 3 - РВ). Это составляет значительную долю больных, особенно в группах РШМ, РТМ и РЯ (15-16%). Декомпенсированный ДВС сопровождается тромбоцитопатией и

тромбоцитопенией потребления, что связано с истощением коагуляционных резервов на фоне системной активации гемостаза. Этот процесс усугубляется операционной травмой и высвобождением тканевого фактора из опухоли и повреждённых тканей.

Субкомпенсированный ДВС-синдром включает два подтипа: тромбоцитопатия потребления: зарегистрирована у 71 пациентки (17 - РШМ, 29 - РТМ, 17 - РЯ, 8 - РВ). Эта форма отражает начальное истощение тромбоцитарного резерва и активацию микротромбообразования. Чаще встречалась у пациенток с РТМ, что может быть связано с гиперэстрогенией и хронической активацией гемостаза. Выраженная гиперкоагуляция: наиболее частая форма субкомпенсированного ДВС, выявленная у 361 женщины (111 - РШМ, 112 - РТМ, 121 - РЯ, 17 - РВ). Она отражает реактивное состояние гиперкоагуляции, характерное для раннего послеоперационного периода.

Компенсированный ДВС-синдром выявлен у 254 больных (80 - РШМ, 77 - РТМ, 83 - РЯ, 14 - РВ) ассоциирован с гиперфункцией тромбоцитов. Эта форма связана с компенсаторной реакцией организма на операционный стресс и активностью гемостатической системы, направленной на остановку кровотечения.

Полное отсутствие признаков ДВС-синдрома наблюдалось только у 72 пациенток (26 - РШМ, 23 - РТМ, 17 - РЯ, 6 - РВ), что составляет подавляющее меньшинство. Отсутствие нарушений системы гемостаза, как правило, наблюдалось у больных с начальными стадиями опухолевого процесса и при проведении наименее травматичных хирургических вмешательств. Так, среди пациенток с РШМ объем операции ограничивался радикальной гистерэктомией с тазовой лимфодиссекцией, при РТМ выполнялась гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией без лимфодиссекции, а РЯ - гистерэктомия с сальпингоофорэктомией и оментэктомией без расширенной циторедукции. У пациенток с РВ в этой группе пациенток была выполнена простая вульвэктомия без лимфодиссекции. Эти данные подтверждают, что низкая инвазивность операции в сочетании с ограниченным распространением опухоли ассоциируется с

сохранностью коагуляционного баланса и минимальным риском развития ДВС-синдрома.

Также была дополнительно набрана группа сравнения, состоящая из 75 пациенток, которым не предполагалось назначение антикоагулянтной терапии с профилактической целью ни до, ни после оперативного вмешательства.

Основная группа из 870 пациенток и группа сравнения были сопоставимы по ключевым клинико-морфологическим характеристикам, что обеспечивало корректность проведения сравнительного анализа. В обе группы включались пациентки с одинаковыми нозологическими формами ЗНО органов малого таза - плоскоклеточным РШМ и РВ, РТМ и РЯ. Распределение пациенток по стадиям опухолевого процесса (по классификациям FIGO и TNM) было сопоставимым, ранние стадии РШМ, РТМ и РВ преобладали в выборке, среди пациенток с РЯ доминировала III стадия. Гистологические типы опухолей в обеих группах также были сопоставимыми: для РШМ и РВ включались исключительно плоскоклеточные формы, для РТМ преобладала эндометриоидная аденокарцинома, для РЯ - серозная аденокарцинома с сохранением характерного распределения менее частых гистотипов (эндометриоидная, муцинозная, светлоклеточная). Проведенные оперативные вмешательства строго соответствовали стадии заболевания и действующим клиническим рекомендациям. В обеих группах при РШМ выполнялись радикальная либо расширенная радикальная гистерэктомия; при РТМ - гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией в различных объемах в зависимости от стадии; при РЯ - оптимальная или субоптимальная циторедукция; при РВ - вульвэктомия различных объемов с/без пахово-бедренной лимфодиссекции. Структура и пропорции типов оперативных вмешательств оставались сопоставимыми между группами. Таким образом, группы были максимально сопоставимы по нозологии, распространённости опухолевого процесса, гистологической структуре и характеру проведенного хирургического лечения, что минимизировало риск систематических различий и повысило валидность исследования.

Разделение на группы с использованием различных режимов АКТ обеспечило возможность детального анализа взаимосвязи между сроками начала, длительностью и типом антикоагулянтной профилактики и её эффективностью в предотвращении тромботических осложнений в периоперативном периоде (рисунок 3.3).

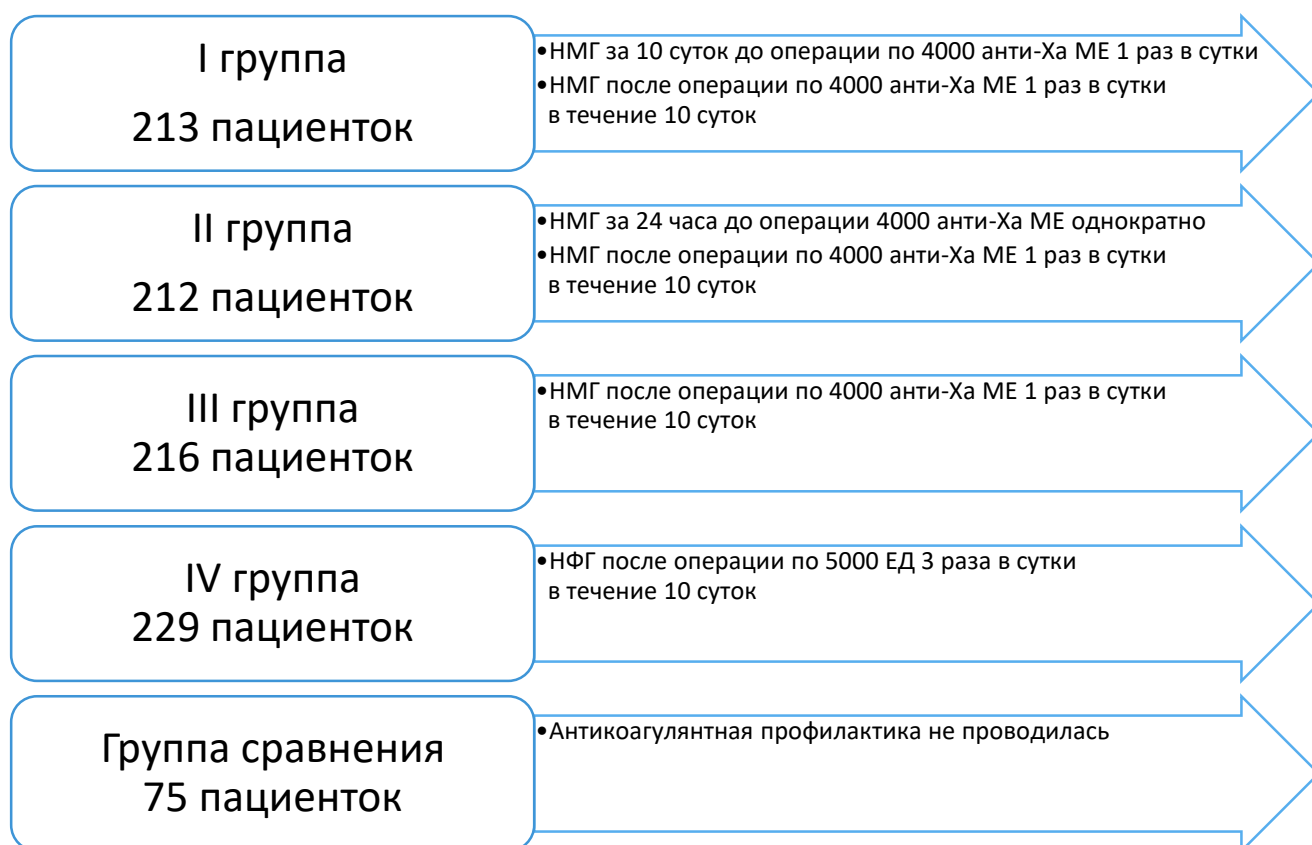


Рисунок 3.3 - Группы АКТ в периоперативном периоде

Анализ состояния системы гемостаза до оперативного вмешательства у 75 пациенток группы сравнения продемонстрировал распределение, аналогичное основной исследуемой группе, что подтверждает сопоставимость когорт и отсутствие исходных различий в коагуляционном статусе. Среди 20 пациенток с РШМ у большинства женщин (40,0%) не было выявлено признаков ДВС-синдрома, что свидетельствует о сохранности компенсаторных механизмов гемостаза на фоне ограниченного опухолевого процесса.

У 30,0% пациенток наблюдался компенсированный ДВС с гиперфункцией тромбоцитов, что типично для локализованного опухолевого воздействия на

сосудистую стенку и активации тромбоцитарного звена. У 25,0% больных регистрировался субкомпенсированный ДВС с выраженной гиперкоагуляцией, отражающий системное влияние злокачественного процесса. Субкомпенсированный ДВС с тромбоцитопатией потребления выявлен только в 5,0% случаев, а компенсированный ДВС с умеренной тромбоцитопатией не был зафиксирован ни у одной пациентки этой подгруппы (рисунок 3.4).

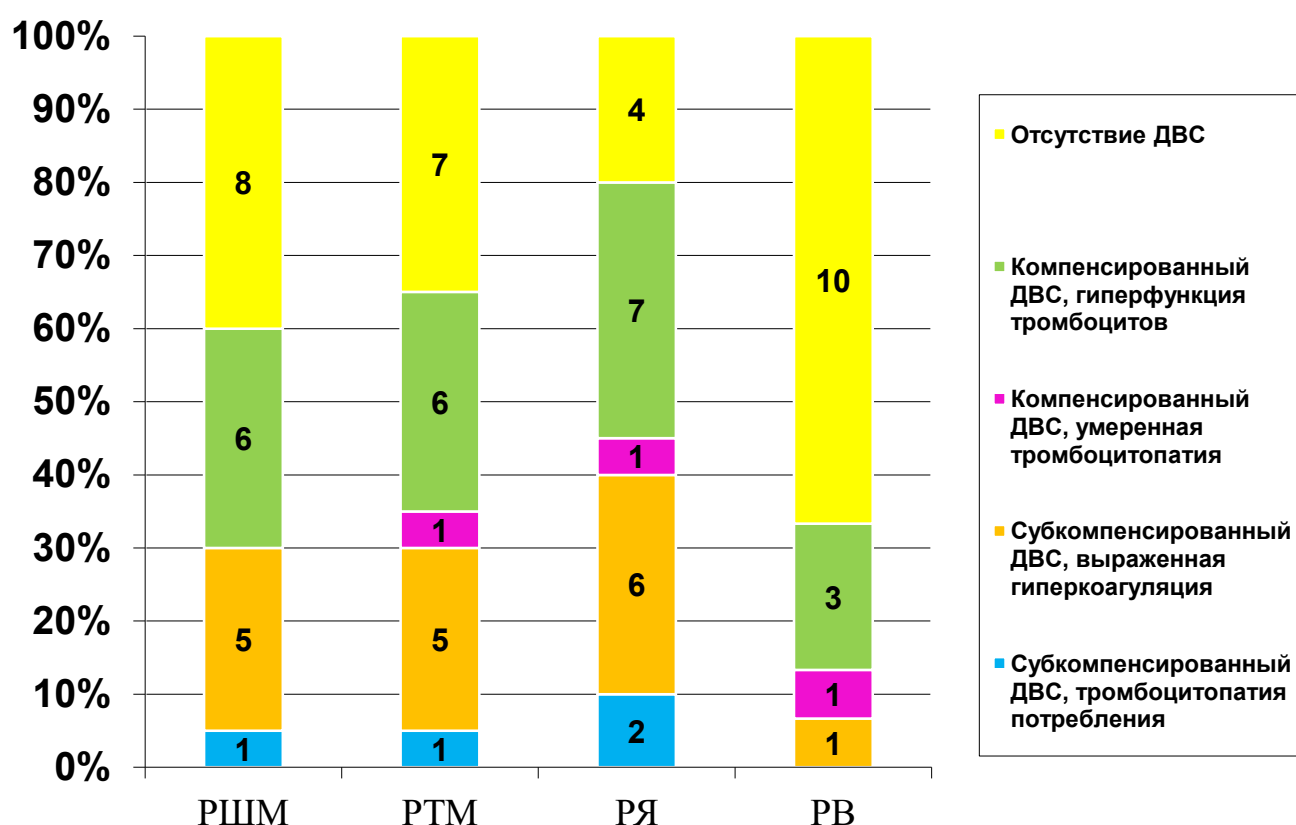


Рисунок 3.4 - Состояние системы гемостаза до оперативного вмешательства в группе сравнения

У 20 пациенток с РТМ отсутствие признаков ДВС также наблюдалось у значительной доли больных - в 35,0%, что подтверждает умеренность изменений гемостаза при этой патологии, особенно на ранних стадиях. Компенсированный ДВС с гиперфункцией тромбоцитов был диагностирован у 30,0% женщин, а субкомпенсированный ДВС с выраженной гиперкоагуляцией - у 25,0%. Незначительное количество пациенток имели признаки субкомпенсированного

ДВС с тромбоцитопатией потребления (5,0%) или умеренной тромбоцитопатии (5,0%).

Среди пациенток с РЯ наиболее часто выявлялись выраженные нарушения гемостаза: у 35,0% наблюдался компенсированный ДВС с тромбоцитарной гиперреактивностью, у 30,0% - субкомпенсированный ДВС с выраженной гиперкоагуляцией. Эти данные отражают характерные черты патогенеза РЯ, сопровождающегося значительной опухолевой массой и системным воспалительным ответом с активацией коагуляционного каскада. У 20,0% пациенток признаков ДВС не обнаружено, ещё у 10,0% диагностирован субкомпенсированный ДВС с потреблением тромбоцитов, а у 5,0% - умеренная тромбоцитопатия в рамках компенсированного ДВС.

В подгруппе пациенток с РВ до хирургического вмешательства гемостатические нарушения носили менее выраженный характер: у 66,7% не было зафиксировано признаков ДВС, что является максимальным значением среди всех исследованных групп. Компенсированный ДВС с гиперфункцией тромбоцитов был зафиксирован у 20,0% больных, тогда как субкомпенсированный ДВС с выраженной гиперкоагуляцией наблюдался лишь у 6,7%. Компенсированный ДВС с умеренной тромбоцитопатией выявлен у одной пациентки (6,7%), случаев тромбоцитопатии потребления в данной подгруппе не зарегистрировано.

Таким образом, характер нарушений системы гемостаза в когорте сравнения воспроизводил ключевые паттерны, зафиксированные в основной группе: при РЯ наблюдались наиболее выраженные проявления гиперкоагуляции и тромбоцитарного потребления, при РШМ и РТМ - умеренные гемостатические изменения, тогда как при РВ коагуляционный статус оставался преимущественно стабильным. Полученные данные подтверждают сопоставимость клинико-гемостазиологических характеристик исследуемых групп, что формирует методологически корректную основу для анализа эффективности антикоагулянтной профилактики в периоперативном периоде.

В послеоперационном периоде у пациенток группы сравнения субкомпенсированный ДВС с выраженной гиперкоагуляцией был наиболее частой

форма нарушения системы гемостаза: она была выявлена у 9 пациенток с РШМ (45,0%), 10 - с РТМ (50,0%), 11 - с РЯ (55,0%) и 7 - с РВ (46,7%) (рисунок 3.5). Это была наиболее частая форма нарушений, отражающая выраженное послеоперационное усиление коагуляционной активности крови на фоне отсутствия антикоагулянтной поддержки.

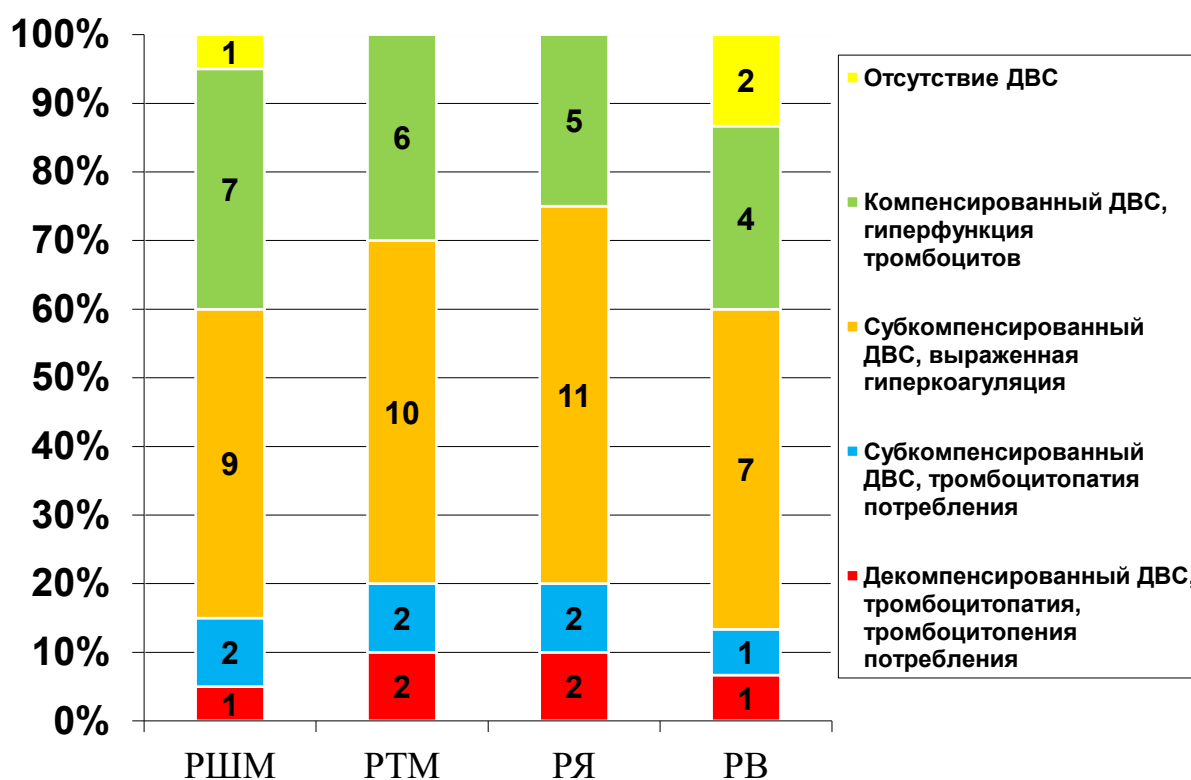


Рисунок 3.5 - Состояние системы гемостаза в группе сравнения после оперативного вмешательства

Компенсированный ДВС с гиперфункцией тромбоцитов зафиксирован у 7 больных РШМ (35,0%), 6 - РТМ (30,0%), 5 - РЯ (25,0%) и 4 - РВ (26,7%). Эта форма свидетельствует о компенсаторной активации тромбоцитарного звена без признаков глубокого потребления коагуляционных факторов. Субкомпенсированный ДВС с тромбоцитопатией потребления зарегистрирован у 2 женщин с РШМ (10,0%), 2 - с РТМ (10,0%), 2 - с РЯ (10,0%) и 1 с РВ (6,7%). Эта форма указывает на начальные признаки потребления тромбоцитов и микроциркуляторных нарушений. Декомпенсированный ДВС с тромбоцитопатией и тромбоцитопенией потребления выявлен у 1 пациентки с РШМ (5,0%), 2 - с РТМ

(10,0%), 2 - с РЯ (10,0%) и 1 пациентки с РВ (6,7%). Наличие декомпенсации гемостаза сопровождалось существенным дефицитом тромбоцитарного резерва и высоким риском кровотечений. В то время как отсутствие нарушений системы гемостаза наблюдалось только у 1 пациентки с РШМ (5,0%) и 2 - с РВ (13,3%). Эти пациентки, имели начальную стадию опухолевого процесса и оперативное вмешательство оказало минимальное влияние на сосудисто-тромбоцитарное звено и функцию гемостаза в целом.

Таким образом, у 47 из 75 пациенток (62,7%) доминировала субкомпенсированная гиперкоагуляция, что подчёркивает существенное нарушение гемостатического баланса в отсутствие профилактической АКТ. Только у 3 пациенток (4,0%) система гемостаза оставалась в пределах нормы. Эти результаты подчеркивают важность мониторинга состояния свертывающей системы и проведения антикоагулянтной профилактики у онкогинекологических больных после оперативного вмешательства. Анализ полученных данных свидетельствует о преобладании гиперкоагуляционного состояния у большинства пациенток из группы сравнения. Отсутствие АКТ, способствовало более выраженному нарушению гемостатического равновесия по сравнению с пациентками, получавшими профилактическое лечение на этапе до оперативного вмешательства.

Клиническая манифестация дисфункции системы гемостаза включала широкий спектр тромбгеморрагических осложнений, отражающих активированное состояние каскада свертывания и несоответствие между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами. Были выявлены эпизоды ТГВ и ТЭЛА преимущественно у пациенток с опухолями, обладающими высоким тромбогенным потенциалом, такими как РЯ и РТМ (таблица 3.9).

Вместе с тем, случаи умеренного кровотечения указывали на парадоксальные состояния системы гемостаза, когда активация свертывания приводила к потреблению тромбоцитов и факторов коагуляции, создавая условия для развития тромбоцитопатии, тромбоцитопении потребления и гипокоагуляции. Все случаи кровотечения были у пациенток с декомпенсированным ДВС-синдромом.

Таблица 3.9 - Тромбогеморрагические осложнения в послеоперационном периоде

Тромбогемморрагические осложнения	РШМ		РТМ		РЯ		РВ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ТГВ	9	3,3%	10	3,5%	12	4,3%	2	4,2%
ТЭЛА	3	1,1%	3	1,1%	4	1,4%	0	0,0%
Умеренное кровотечение	5	1,8%	6	2,1%	7	2,5%	1	2,1%

В случае ТГВ отмечались локализованные признаки венозной окклюзии: односторонний отёк, болезненность, гиперемия и напряжение кожных покровов поражённой конечности. При ТЭЛА преобладала дыхательная симптоматика, включающая внезапно возникшую одышку, загрудинную боль, усугубляющуюся при дыхании, а также снижение сатурации кислорода. Геморрагический синдром проявлялся в виде спонтанных кровоподтёков, кровотечений из слизистых оболочек и геморагий в зоне послеоперационных швов, что указывало на выраженное нарушение гемостатического баланса и активацию потребления факторов свёртывания.

Чаще всего ТГВ регистрировался у пациенток с РЯ - 12 случаев (4,3%), у больных РТМ и РШМ встречался несколько реже - 10 (3,5%) и 9 случаев (3,3%) соответственно. Наименьшая частота ТГВ отмечена при РВ - 2 случая (4,2%), что при малом количестве пациенток в этой группе выглядит статистически значимым.

Наибольшая частота ТЭЛА также наблюдалась у женщин с РЯ - 4 случая (1,4%). У пациенток с РТМ и РШМ - ТЭЛА регистрировалась в равной степени - по 3 случая (1,1%). В группе РВ случаев ТЭЛА выявлено не было.

Тромботические осложнения демонстрировали выраженную зависимость от объема и характера хирургического вмешательства. У пациенток с РЯ эти осложнения преимущественно возникали у больных, которым выполнялись расширенные вмешательства в виде оптимальной или субоптимальной циторедукции с резекцией перитонеальных и кишечных очагов, а также лимфодиссекцией. Подобные операции отличаются высокой травматичностью, значительной продолжительностью и риском послеоперационной гиподинамии, что создаёт условия для активации тромбообразования. У пациенток с РТМ тромботические события развивались после гистерэктомии с двусторонней

сальпингофорэктомией и парааортальной лимфодиссекцией, выполняемой при распространённых стадиях. При РШМ тромбозы чаще наблюдались у пациенток, которым была проведена расширенная радикальная гистерэктомия с тазовой и парааортальной лимфодиссекцией, особенно при стадии ПА. У больных с РВ тромботические осложнения встречались при выполнении радикальной вульвэктомии с двусторонней пахово-бедренной лимфодиссекцией, что подтверждает важность оценки травматичности вмешательства и объема лимфатической диссекции как факторов риска тромботических событий. Таким образом, выявлена чёткая ассоциация между развитием ВТЭО и объемом хирургических вмешательств, что подчёркивает необходимость индивидуализированной профилактики тромбозов у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями.

Умеренные кровотечения в раннем послеоперационном периоде развились у пациенток с РЯ в 7 (2,5%) случаях, РТМ - в 6 (2,1%) и РШМ - в 5 (1,8%) соответственно. В группе РВ был зафиксирован всего 1 случай умеренного кровотечения (2,1%).

Следует отметить, что ни одного эпизода умеренного кровотечения в послеоперационном периоде не было зарегистрировано у пациенток, которым проводилась предоперационная АКТ. Этот результат свидетельствует о безопасности и обоснованности профилактического применения антикоагулянтов в предоперационном периоде при тщательном контроле параметров системы гемостаза. Предоперационное использование НМГ в дозе 4000 анти-Ха МЕ за 10 суток до операции с отменой за 24 часа до оперативного вмешательства позволило минимизировать риск геморрагических осложнений, при этом обеспечив устойчивую антикоагулянтную защиту от тромботических событий. Применение данного подхода обеспечило оптимальный баланс между рисками геморрагических и тромботических осложнений, что особенно значимо у онкологических пациенток с субкомпенсированными и компенсированными формами ДВС-синдрома, характеризующимися выраженной активацией системы гемостаза и высоким тромбогенным потенциалом.

В группе сравнения, тромбгеморрагические осложнения в послеоперационном периоде регистрировались существенно чаще, чем в основной группе, несмотря на сопоставимость по нозологической структуре, стадиям и объёму вмешательства (таблица 3.10).

Таблица 3.10 - Тромбгеморрагические осложнения в послеоперационном периоде в группе сравнения

Тромбгемморрагические осложнения	РШМ		РТМ		РЯ		РВ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ТГВ	2	10,0%	3	15,0%	4	20,0%	1	6,7%
ТЭЛА	1	5,0%	2	10,0%	2	10,0%	0	0,0%
Умеренное кровотечение	0	0,0%	1	5,0%	2	10,0%	0	0,0%

Наиболее частым осложнением, как и в основной группе, являлся ТГВ, зарегистрированный у 10 пациенток (13,3%), что достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в основной группе, где ТГВ развился у 33 из 889 больных (3,7%). Наибольшее число случаев ТГВ зафиксировано у пациенток с РТМ и РЯ - по 3 случая (15,0%), что соответствует наиболее выраженному нарушению системы гемостаза при данных нозологиях. У пациенток с РШМ и РВ ТГВ отмечался реже - 10,0% и 6,7% соответственно, что, тем не менее, также превышает показатели основной группы (3,3% и 4,2% соответственно).

ТЭЛА развилась у 5 пациенток (6,7%), 1 (5%) случай в группе РШМ и по 2 случая при РТМ и РЯ (по 10,0% в каждой). В основной группе пациенток ТЭЛА была 1,1% (всего 10 случаев на 889 пациенток), что подчёркивает значительное повышение риска жизнеугрожающих ВТЭО при отсутствии периоперативной антикоагулянтной профилактики.

Умеренное послеоперационное кровотечение наблюдалось только у 3 пациенток (4,0%) - у двух больных с РЯ (10,0%) и у одной пациентки с РТМ (5,0%). Все эти случаи были связаны с обширными оперативными вмешательствами, включавшими оментэктомию и лимфодиссекцию. В основной группе частота умеренных кровотечений составила 2,1% (19 случаев), несмотря на проводимую АКТ. Это подтверждает безопасность адекватной профилактики, при которой даже

при системной антикоагуляции частота геморрагических осложнений остаётся низкой.

Таким образом, частота ТГВ и ТЭЛА в группе без антикоагулянтной профилактики была достоверно выше ($p < 0,01$) по сравнению с основной группой, а умеренные кровотечения не носили массового характера и были обусловлены не профилактической терапией, а объёмом вмешательства. Эти данные подчёркивают необходимость антикоагулянтной профилактики в периоперативном периоде у онкогинекологических пациенток как средства снижения тромботических рисков при сохранении приемлемого уровня безопасности.

В I группе снижение уровня маркеров ДВС-синдрома (Д-димер, ТАТ, F1+2) наблюдалась уже на 1-3 сутки после оперативного вмешательства (рисунок 3.6). В целом, пациенты I группы, получавшие НМГ за 10 дней до операции и в послеоперационном периоде, демонстрируют постепенную нормализацию параметров свёртывающей системы крови, что свидетельствует о стабилизирующем эффекте данной схемы АКТ.

На первые сутки послеоперационного периода уровень Д-димера составляет 3,1 мкг/мл, что в два раза превышает верхнюю границу нормы. Это отражает реактивную гиперкоагуляцию, характерную для раннего послеоперационного периода, когда высвобождение тканевого фактора из повреждённых тканей усиливает образование тромбов. К 3-м суткам послеоперационного периода отмечено снижение уровня до 2,5 мкг/мл, что свидетельствует о начале восстановления баланса между коагуляцией и фибринолизом. К 5-м суткам показатель продолжает снижаться до 2,3 мкг/мл, демонстрируя умеренное уменьшение активности фибринолиза. На 7 сутки Д-димер достигает 2 мкг/мл, что близко к верхней границе нормы, к 9-м суткам снижается до 1,8 мкг/мл, а к 11-м - в среднем достигает нормального значения 1,5 мкг/мл. Это отражает полное восстановление системы фибринолиза. Полная нормализация показателя произошла за 10 дней, что указывает на эффективность предоперационной подготовки и послеоперационной АКТ.

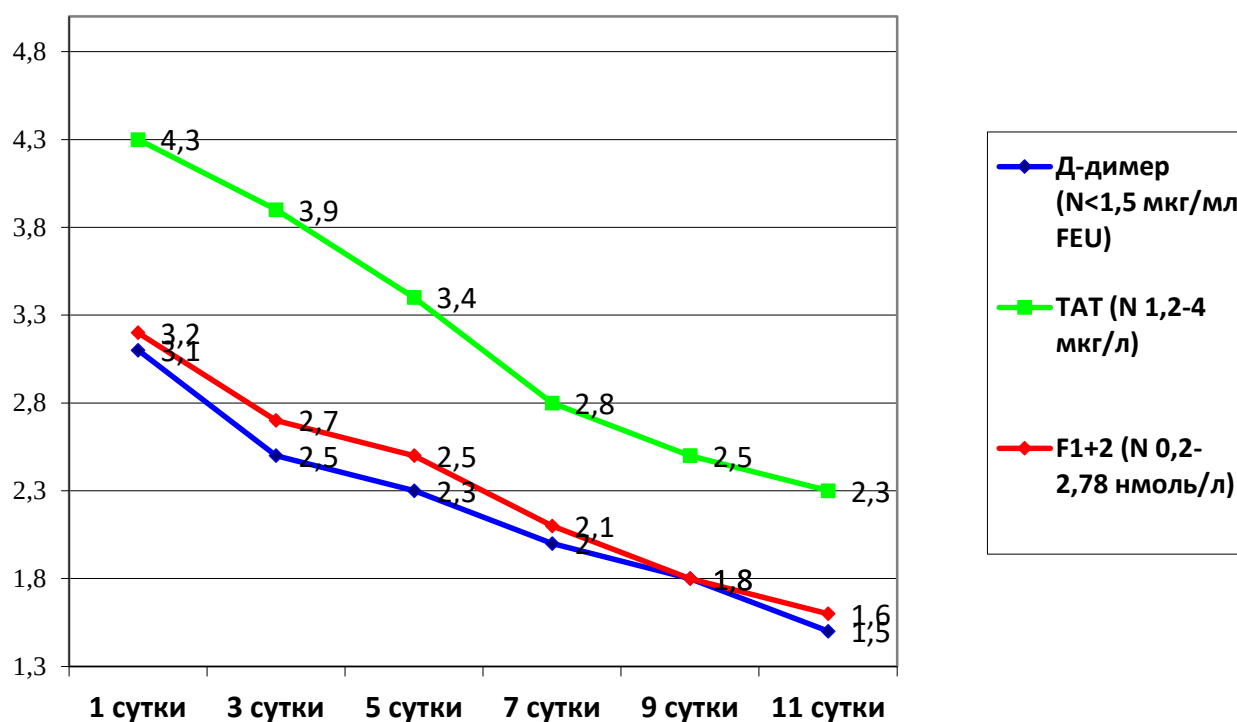


Рисунок 3.6 - Динамика маркеров ДВС-синдрома в послеоперационном периоде у пациенток I группы

Комплекс тромбин-антитромбин является маркером генерации тромбина и отражает активацию коагуляционного каскада. На первые сутки уровень ТАТ достигает 4,3 мкг/л, что незначительно превышает верхнюю границу нормы. Это указывает на гиперкоагуляцию, характерную для послеоперационного периода. Нормализация этого показателя происходит на 3 сутки, когда уровень ТАТ снижается до 3,9 мкг/л, оставаясь в пределах нормы. Это демонстрирует начальное подавление активности тромбина благодаря АКТ. На 5-е сутки показатель уменьшается до 3,4 мкг/л, что указывает на продолжение нормализации, на 7-е уровень ТАТ составляет 2,8 мкг/л, приближаясь к средним значениям нормы. На 9-й день ТАТ снижается до 2,5 мкг/л, а к 11-м суткам достигает 2,3 мкг/л, что отражает завершение активации тромбинового пути. Таким образом, ТАТ стабилизировался в пределах нормы уже к 3 суткам, а полная нормализация продолжалась до 7-9 суток.

Фрагменты F1+2 отражают активацию протромбина и начальную активацию коагуляционного каскада. В первый день после операции уровень F1+2 составляет

3,2 нмоль/л, что превышает верхнюю границу нормы. Это связано с усиленной генерацией тромбина в ответ на операционную травму. На 3-й день его уровень снижается до 2,7 нмоль/л, входя в границы нормы. Это раннее снижение свидетельствует об эффективном подавлении активации протромбина благодаря АКТ. На 5-е сутки показатель достигает 2,5 нмоль/л, продолжая уменьшаться и к 7-му дню уровень F1+2 составляет 2,1 нмоль/л, что отражает стабилизацию протромбиназы. На 9-е сутки значение снижается до 1,8 нмоль/л, что демонстрирует полную нормализацию активации коагуляции.

Нормализация уровня Д-димера происходила медленнее по сравнению с другими маркерами, что связано с длительным периодом активности фибринолиза. Полная стабилизация наступила на 10-11 сутки. Уровень ТАТ начал нормализацию уже на 3 сутки, с полным восстановлением к 7-9 суткам. Это подтверждает эффективность подавления гиперкоагуляции при помощи АКТ. Самым чувствительным маркером явился F1+2, продемонстрировавший раннюю стабилизацию уже на 3 сутки и полное восстановление к 7 суткам.

У пациентов I группы нормализация параметров гемостаза происходила в чёткой последовательности, отражая влияние АКТ как на начальную активацию коагуляционного каскада (F1+2), так и на последующие этапы гиперкоагуляции (ТАТ) и фибринолиза (Д-димер). Наиболее выраженная динамика наблюдалась у маркеров F1+2 и ТАТ, что подтверждает своевременное подавление гиперкоагуляции. Замедленная нормализация Д-димера подчёркивает необходимость продолжения АКТ для предотвращения поздних осложнений. Такой подход обеспечивает снижение риска тромбоэмболий и улучшение прогнозов у пациентов данной группы.

Пациенты II группы, получившие НМГ однократно за 24 часа до операции и продолжавшие её в послеоперационном периоде, демонстрируют более медленную нормализацию параметров свёртывающей системы крови по сравнению с пациентами I группы. Это связано с поздним началом профилактики гиперкоагуляции, что позволило операционному стрессу и активации коагуляции более активно повлиять на систему гемостаза (рисунок 3.7).

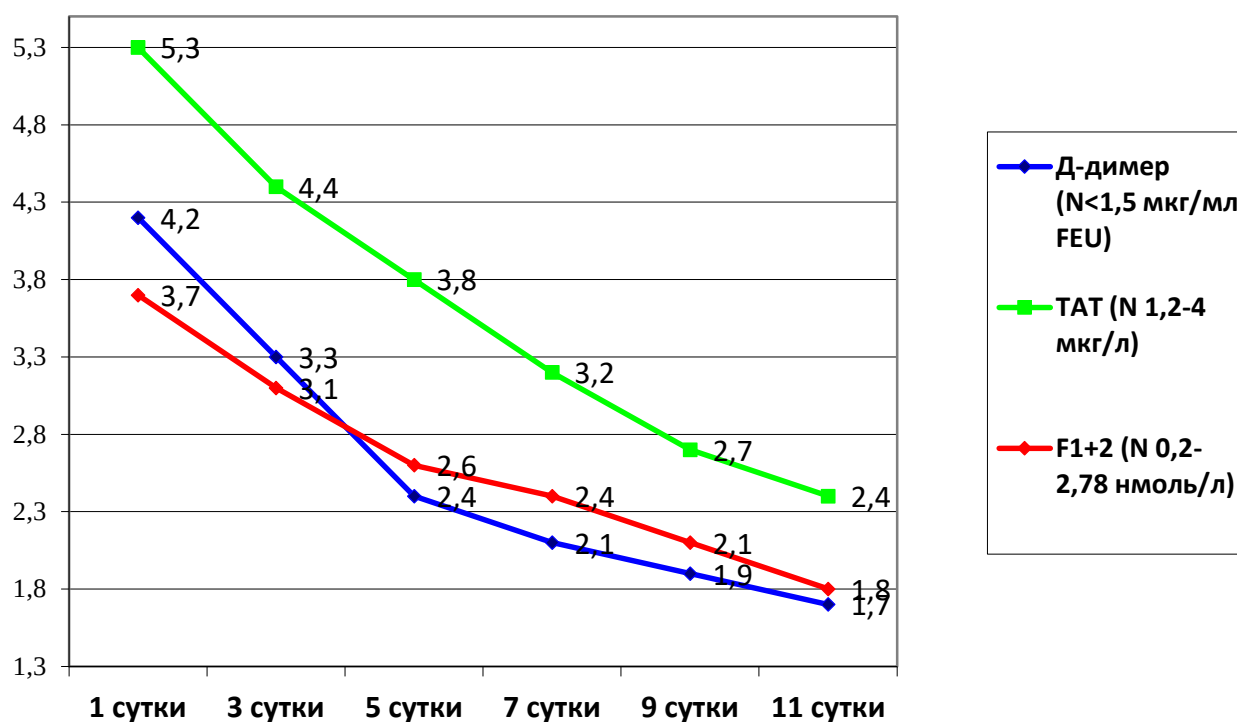


Рисунок 3.7 - Динамика маркеров ДВС-синдрома в послеоперационном периоде у пациенток II группы

Однократное введение НМГ за 24 часа до операции, как это было реализовано у пациентов II группы, не смогло в достаточной мере скомпенсировать активацию системы гемостаза, вызванную операционным стрессом и последующей иммобилизацией. Это проявилось в более медленной нормализации ключевых параметров гемостаза: уровень Д-димера оставался повышенным даже к 11 суткам, что указывает на затянувшийся процесс фибринолиза и повышенную активность тромбообразования в ранний послеоперационный период, уровни ТАТ и F1+2 демонстрировали медленное снижение, что свидетельствует о затянувшейся генерации тромбина и активации коагуляционного каскада.

Результаты подчёркивают, что однократное введение НМГ перед операцией не способно эффективно снизить гиперкоагуляцию, обусловленную высвобождением тканевого фактора, воспалительным ответом на операцию и снижением физической активности в ранний послеоперационный период. Это подчёркивает необходимость использования более продолжительных и ранних схем антикоагулянтной профилактики, чтобы снизить риски ВТЭО.

На первые сутки послеоперационного периода уровень Д-димера составил 4,2 мкг/мл, что почти в 3 раза превышает норму. Это связано с выраженной активацией коагуляции и фибринолиза в ответ на операционную травму и позднее начало АКТ. На 3-й день показатель снижается до 3,3 мкг/мл, оставаясь значительно выше нормы. Это указывает на продолжающуюся активность фибринолиза и лишь частичное воздействие АКТ. К 5-м суткам уровень Д-димера достигает 2,4 мкг/мл, что демонстрирует прогрессирующее, но недостаточное, снижение гиперкоагуляции. На 7-й день показатель составляет 2,1 мкг/мл, оставаясь выше верхней границы нормы. Лишь к девятым суткам концентрация Д-димера уменьшилась до 1,9 мкг/мл, приближаясь к референсным значениям, хотя и не достигая их. На одиннадцатый день показатель составил 1,7 мкг/мл, демонстрируя дальнейшую тенденцию к снижению, однако оставаясь выше нормы. Полной нормализации уровня Д-димера к этому сроку не отмечалось. Замедленная динамика указывает на необходимость продолжения АКТ для предотвращения поздних ВТЭО.

Маркер активации коагуляционного каскада и генерации тромбина ТАТ на первые сутки составлял 5,3 мкг/л, превышая норму, что свидетельствует о значительной генерации тромбина в ранний послеоперационный период. На 3-й день показатель снижается до 4,4 мкг/л, всё ещё находясь выше верхней границы нормы, что указывает на активное, но замедленное подавление гиперкоагуляции. К 5-м суткам его уровень достигает 3,8 мкг/л на верхних границах референсного значения. Далее с 7 по 11 сутки происходит снижение уровня с 3,2 до 2,4 мкг/л, что отражает почти полную нормализацию активности тромбина. В этой группе пациентов нормализация ТАТ происходит медленно, показатели достигают стабильных значений лишь к 9-11 суткам, что подтверждает необходимость более раннего начала АКТ.

Фрагменты протромбина F1+2 на 1-е сутки составляли 3,7 нмоль/л, что превышает норму и отражает активную генерацию тромбина в ответ на операционную травму. К 3-му дню показатель снижается до 3,1 нмоль/л, оставаясь выше нормы. Это указывает на продолжающуюся активацию коагуляционного

каскада. На 5-е сутки уровень достигает 2,6 нмоль/л, входя в границы нормы. К 9-м суткам F1+2 снижается до 2,1 нмоль/л, что указывает на восстановление начальной активации коагуляции и к 11-м составляет 1,8 нмоль/л, полностью нормализуясь. Таким образом, нормализация F1+2 начинается на 5 сутки, а полная стабилизация достигается к 7-9 суткам.

В данной группе пациентов нормализация уровня Д-димера происходит медленно, показатель остаётся незначительно повышенным даже к 11 суткам. Это свидетельствует о затянувшемся фибринолизе и необходимости продолжения АКТ. Медленное снижение уровня ТАТ отражает затянувшуюся активацию коагуляции. Показатель достигает нормальных значений только к 9 суткам. F1+2 демонстрирует раннее снижение и полную стабилизацию к 7 суткам.

У пациентов II группы нормализация параметров гемостаза происходила медленнее по сравнению с I группой. Позднее начало АКТ (за 24 часа до операции) привело к выраженной гиперкоагуляции в ранний послеоперационный период. Это отразилось на значениях всех маркеров гемостаза, особенно Д-димера, который оставался повышенным даже к 11 суткам.

Полученные данные подтверждают необходимость более раннего начала антикоагулянтной профилактики для эффективного подавления гиперкоагуляции и предотвращения ВТЭО.

В III группе, где АКТ начиналась только после операции, выявлены заметные отличия в динамике восстановления параметров свёртывающей системы. Уровни ключевых маркеров, таких как Д-димер, комплекс ТАТ и фрагменты протромбина F1+2, снижались медленнее по сравнению с I и II группами, что свидетельствует о значительных последствиях позднего начала антикоагулянтной профилактики (рисунок 3.8).

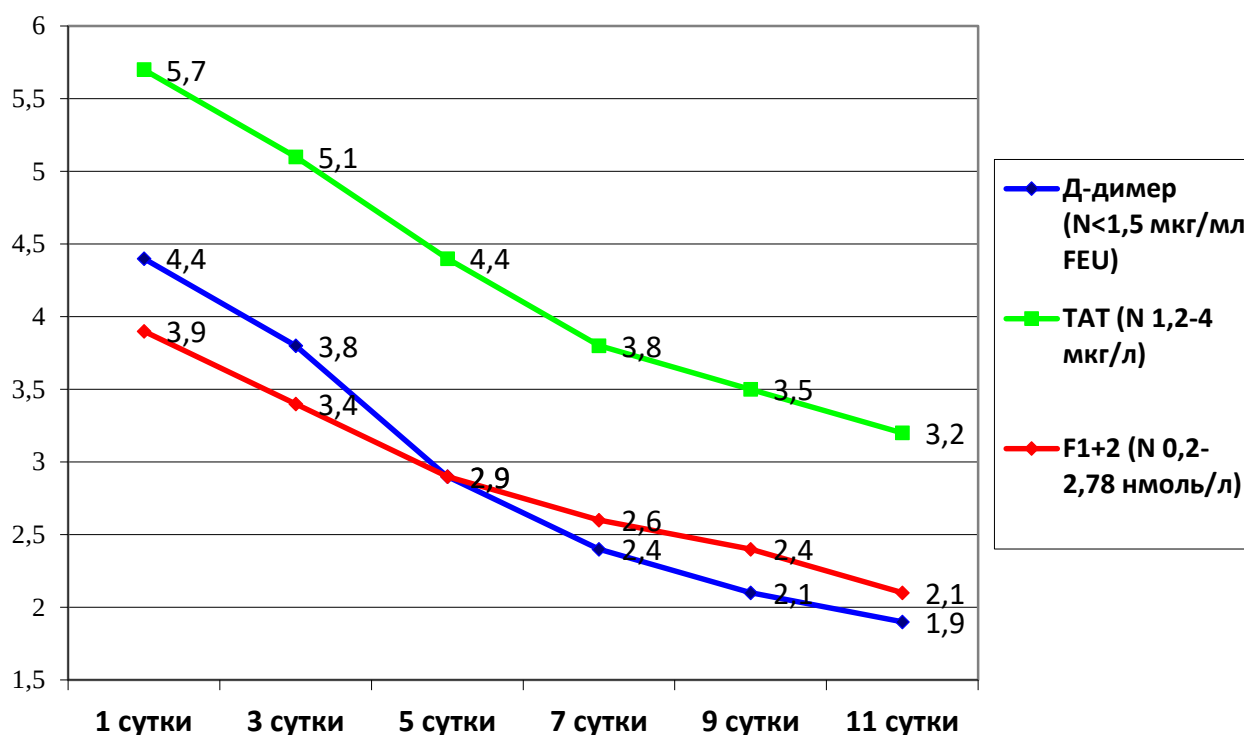


Рисунок 3.8 - Динамика маркеров ДВС-синдрома в послеоперационном периоде у пациенток III группы

Динамика Д-димера подчёркивает выраженную гиперкоагуляцию, развившуюся в первые сутки после операции: уровень достигал 4,4 мкг/мл, что демонстрировало резкую активацию фибринолиза. В отсутствие предоперационного подавления гиперкоагуляции этот показатель оказался выше, чем в I группе (3,1 мкг/мл), и несколько превосходил данные II группы (4,2 мкг/мл). На 3-и сутки хотя уровень снизился до 3,8 мкг/мл, он всё ещё оставался существенно выше нормы. Это отражает неспособность НМГ быстро компенсировать последствия операционного стресса. К 5-му дню показатель достиг 2,9 мкг/мл, демонстрируя лишь умеренное улучшение. Для сравнения, в I группе к этому моменту значение уже было близко к норме. На 11-е сутки финальное значение составило 1,9 мкг/мл, что, хотя и указывает на стабильное снижение, всё ещё превышает референсный уровень. Задержка нормализации Д-димера объясняется как отсутствием предоперационной профилактики, так и замедленной реакцией на начатую поздно АКТ. В сравнении с I и II группами, у пациентов III группы процесс восстановления оказался наиболее продолжительным.

ТАТ демонстрирует интенсивность генерации тромбина, которая оказалась наиболее выраженной в первые сутки после операции: значение было 5,7 мкг/л, что значительно превышает референсный уровень. Этот показатель выше, чем в I (4,3 мкг/мл) и II (5,3 мкг/мл) группах, что подчеркивает более интенсивную активацию тромбина. К 3-му дню уровень снизился до 5,1 мкг/л, но оставался выше верхней границы нормы. Это подтверждает замедленное подавление активности тромбина при позднем начале терапии. К финальному моменту уровень ТАТ составил 3,2 мкг/л, что хоть и вошло в пределы нормы, осталось выше, чем у пациентов I группы на аналогичном этапе. Задержка снижения ТАТ связана с выраженным воздействием операционной травмы и запоздалым началом терапии. Медленная динамика восстановления подтверждает ограниченную эффективность поздней антикоагулянтной профилактики в купировании гиперкоагуляции.

Уровни F1+2 в III группе подтвердили затяжную активацию начальных этапов коагуляционного каскада. Так на первые сутки значение составило 3,9 нмоль/л, что оказалось выше, чем в I (3,2 нмоль/л) и II (3,7 нмоль/л) группах. Это подчеркивает выраженную активацию протромбина в отсутствие предоперационного контроля. К 5-му дню уровень достиг 2,9 нмоль/л, впервые войдя в пределы нормы, но с запозданием по сравнению с I группой. К концу наблюдения уровень составил 2,1 нмоль/л, отражая завершение нормализации, но с задержкой на несколько суток. Поздняя стабилизация F1+2 указывает на длительное воздействие операционной травмы на коагуляционный каскад, что объясняется отсутствием профилактики до операции.

Результаты наблюдения подтверждают, что отсроченное начало АКТ у пациентов III группы приводит к затяжной гиперкоагуляции и медленной нормализации гемостаза. В сравнении с I и II группами, у этих пациентов наблюдались более выраженные и длительные нарушения, что подчёркивает необходимость предоперационной профилактики для эффективного контроля системы гемостаза.

В IV группе, где нефракционированный гепарин (НФГ) применялся только в послеоперационном периоде, наблюдается более замедленное снижение

параметров даже по сравнению с III группой, использовавшей НМГ. Эти различия подчёркивают особенности воздействия двух типов антикоагулянтов на систему гемостаза (рисунок 3.9).

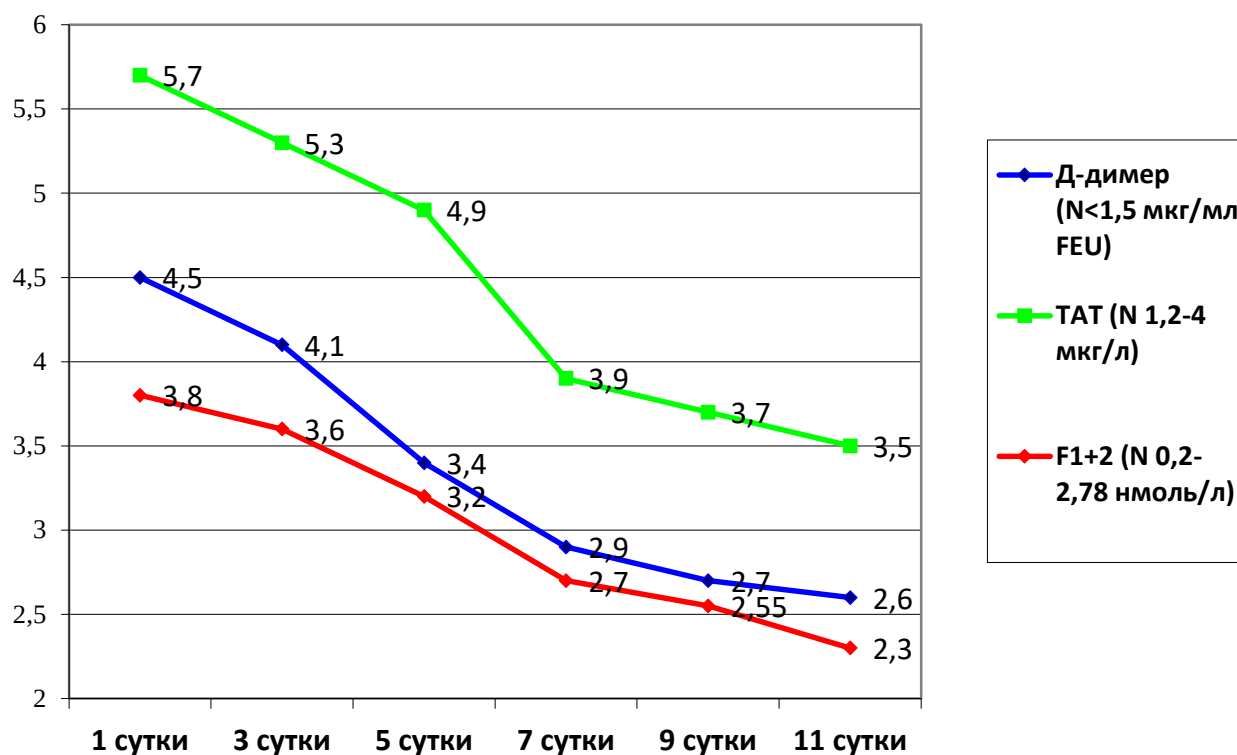


Рисунок 3.9 - Динамика маркеров ДВС-синдрома в послеоперационном периоде у пациенток IV группы

Уровень Д-димера на 1-е сутки достигал 4,5 мкг/мл, что сравнимо с показателем в III группе (4,4 мкг/мл). Это указывает на схожий уровень активации фибринолиза после операции, вызванный отсутствием предоперационной антикоагуляции. Однако, к 3-му дню Д-димер снижается только до 4,1 мкг/мл, то есть темп его снижения менее выражен по сравнению с III группой (3,8 мкг/мл). Это связано с меньшей эффективностью НФГ в стабилизации фибринолиза. На 7-е сутки его уровень составляет 2,9 мкг/мл, что также выше аналогичного показателя в группе III (2,4 мкг/мл). Задержка в снижении отражает недостаточную эффективность НФГ в подавлении гиперкоагуляции. На 11-й день уровень Д-димера достигает 2,6 мкг/мл, оставаясь выше как нормы, так и значений в III группе (1,9 мкг/мл). Замедленная нормализация показателя в IV группе подчёркивает

ограниченную способность НФГ эффективно снижать активность фибринолиза по сравнению с НМГ.

Также и ТАТ, как маркер генерации тромбина, демонстрирует более длительную гиперкоагуляцию у пациентов IV группы. В первый день значение составляет 5,7 мкг/л, что идентично показателю в III группе. Это подтверждает одинаково интенсивную генерацию тромбина сразу после операции в условиях отсутствия противотромботической профилактики до операции. К 5-м суткам ТАТ достигает 4,9 мкг/л, оставляя IV группу на более высокой отметке по сравнению с III группой (4,4 мкг/л). И даже к 11-му дню показатель снижается только до 3,5 мкг/л, оставаясь выше как нормы, так и значений в III группе (3,2 мкг/л). Снижение генерации тромбина у пациентов IV группы идёт медленнее, что может быть связано с кратковременным эффектом НФГ и необходимостью его более частого введения.

F1+2 демонстрируют начальную активацию коагуляции, на 1-е сутки уровень составляет 3,8 нмоль/л, что даже немного ниже уровня III группы (3,9 нмоль/л), но остаётся значительно выше нормы. К 3-му дню показатель снижается до 3,6 нмоль/л, оставаясь недостоверно выше уровня в III группе (3,4 нмоль/л). К 7-м суткам уровень F1+2 достигает 2,7 нмоль/л, входя в границы нормы, сравнимо с темпом снижения относительно III группы (2,6 нмоль/л). На 11-й день значение составляет 2,3 нмоль/л, что указывает на финальную стабилизацию, но с задержкой. Поздняя нормализация отражает замедленное подавление начальной активации коагуляции при использовании НФГ.

В IV группе темпы снижения всех показателей (Д-димер, ТАТ, F1+2) были медленнее, чем в III группе. Это связано с более коротким периодом действия НФГ, требующим частого введения, и меньшей эффективностью в подавлении гиперкоагуляции по сравнению с НМГ. Однако, в первые сутки после операции значения маркеров в IV группе были сопоставимы с III группой, что объясняется отсутствием предоперационной антикоагуляции в обеих группах. И даже к 11-м суткам у пациентов IV группы параметры оставались выше как нормы, так и

значений в III группе, что свидетельствует о более выраженной остаточной гиперкоагуляции.

Использование НФГ только в послеоперационном периоде в IV группе привело к более длительному и менее эффективному подавлению гиперкоагуляции по сравнению с III группой, где применялся НМГ. Эти данные подтверждают, что НМГ превосходит НФГ в обеспечении стабильного антикоагулянтного эффекта, особенно в условиях операционного стресса и повышенной активации коагуляции. Таким образом, выбор АКТ и время её начала имеют решающее значение для нормализации системы гемостаза у онкологических больных.

У пациенток группы сравнения, не получавших АКТ, на протяжении всего послеоперационного периода наблюдалась стойкая и волнообразная гиперкоагуляция, отражённая в динамике ключевых маркеров свёртывающей системы крови (рисунок 3.10).

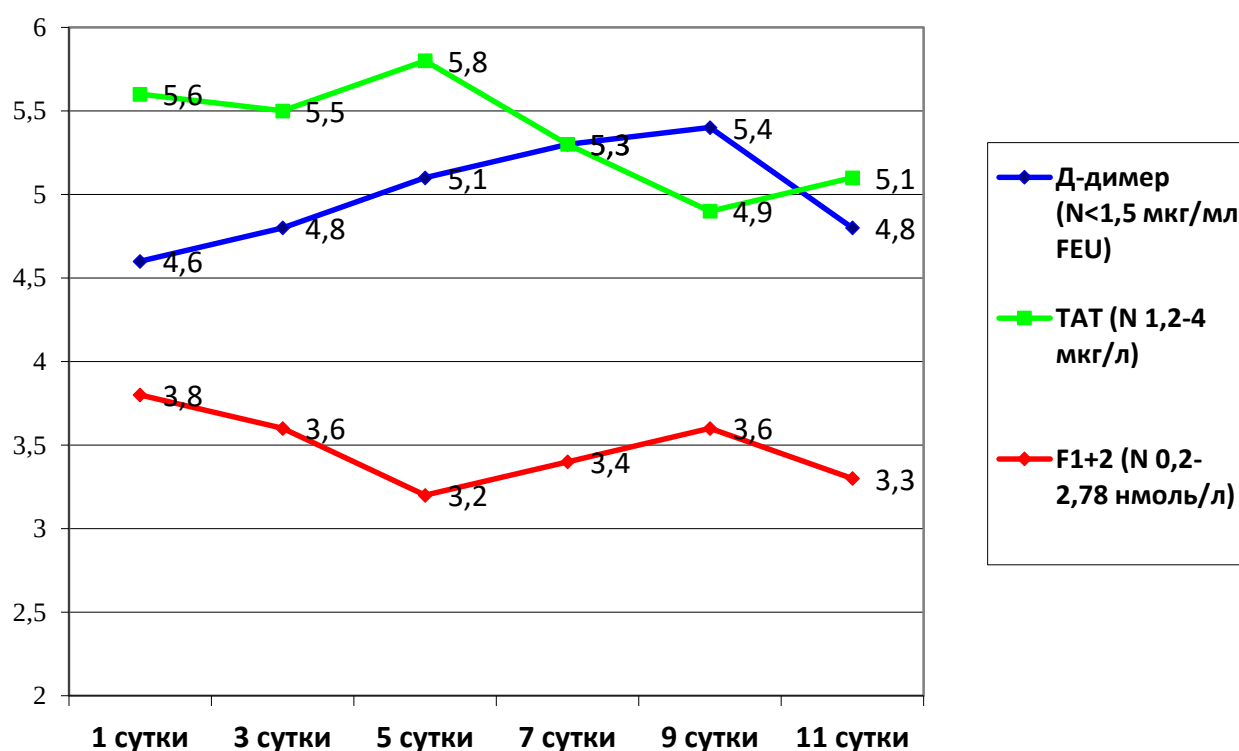


Рисунок 3.10 - Динамика маркеров ДВС-синдрома в послеоперационном периоде у пациенток группы сравнения

Уже на первые сутки уровень Д-димера составлял 4,6 мкг/мл при норме $<1,5$ мкг/мл, что указывает на выраженную активацию фибринолиза в ответ на хирургическое вмешательство. К 3-м суткам показатель вырос до 4,8 мкг/мл, а к 5-м - до 5,1 мкг/мл. Максимальное значение отмечено на 9 сутки - 5,4 мкг/мл. Даже к 11 суткам, когда в других группах наблюдалась нормализация, уровень Д-димера составил 4,8 мкг/мл, что более чем в три раза превышает верхнюю границу нормы. Подобная динамика свидетельствует о непрекращающейся активации фибринолиза и гиперкоагуляции, что коррелирует с высоким уровнем тромботических осложнений в группе.

Комплекс тромбин-анти тромбин (ТАТ), отражающий генерацию тромбина, на 1-е сутки составлял 5,6 мкг/л, при норме до 4 мкг/л. Несмотря на небольшое снижение на 3 сутки до 5,5 мкг/л, далее наблюдался новый подъём до 5,8 мкг/л на 5-е сутки, с последующим нерегулярным снижением ($5,3 \rightarrow 4,9 \rightarrow 5,1$ мкг/л к 11 суткам). Данный показатель оставался стабильно выше нормы на протяжении всех точек наблюдения, указывая на продолжающуюся активацию коагуляционного каскада и недостаточность компенсаторных механизмов в отсутствии антикоагулянтной коррекции.

Уровень фрагментов F1+2 на 1-е сутки составлял 3,8 нмоль/л (норма до 2,78 нмоль/л), что также подтверждает интенсивную активацию протромбина. Дальнейшая динамика носила волнообразный характер: после кратковременного снижения до 3,2 нмоль/л к 5-м суткам, к 9 суткам показатель вновь увеличился до 3,6 нмоль/л, и к 11 суткам незначительно снизился до 3,3 нмоль/л. Эти колебания свидетельствуют о нестабильности системы гемостаза, с периодической реактивацией протромбиназы на фоне отсутствия профилактики.

Сопоставление с основными группами показывает существенные различия в динамике показателей. В I группе, где НМГ назначались за 10 дней до оперативного вмешательства, уже на пятые сутки уровень Д-димера снижался до 2,3 мкг/мл, а к 11 дню достигал нормальных значений (1,5 мкг/мл). Показатели ТАТ и F1+2 в этой группе приходили к норме к седьмым суткам.

Во II группе, в которой НМГ начинали вводить лишь за 24 часа до операции, восстановление параметров было менее выраженным: к 11 дню уровень Д-димера сохранялся повышенным (1,7 мкг/мл), хотя значения ТАТ и F1+2 к этому времени нормализовывались. В III группе, где НМГ назначались только после операции, показатели снижались медленно, к 11 суткам Д-димер составлял 1,9 мкг/мл, ТАТ - 3,2 мкг/л, F1+2 - 2,1 нмоль/л, что также указывает на частичную нормализацию. В IV группе, получавшей нефракционированный гепарин после операции, нормализация была ещё более медленной: на 11 сутки Д-димер оставался на уровне 2,6 мкг/мл, ТАТ - 3,5 мкг/л, F1+2 - 2,3 нмоль/л. В сравнении с группой без терапии, у всех групп с антикоагулянтами наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровней всех трёх маркеров, особенно выраженное в I и II группах по сравнению с III и IV. Различия между группой сравнения и группами I и II по Д-димеру к 11 суткам достигали в среднем 3,1 мкг/мл, по ТАТ - 2 мкг/л, по F1+2 - 1,5 нмоль/л, что статистически значимо ($p < 0,01$). Таким образом, у пациенток группы сравнения, не получавших АКТ, наблюдалась персистирующая гиперкоагуляция и активный фибринолиз, подтверждённые лабораторно и клинически. Волнообразный характер изменения маркеров отражает отсутствие контроля над активацией гемостаза.

3.3 Роль генетической и приобретенной тромбофилии в патогенезе тромбоэмболических осложнений у онкогинекологических больных

Проведённое исследование позволило выявить значительные различия в частоте встречаемости генетических и приобретённых форм тромбофилии между основными группами наблюдения (I и II) и контрольной группой (рисунки 3.11 и 3.12). Эти различия подчёркивают ключевую роль факторов тромбофилии в развитии ВТЭО у пациентов с различными клиническими состояниями.

В I группе зафиксирована наибольшая распространённость как приобретённых, так и наследственных форм тромбофилии. У 55,8% пациенток выявлялась циркуляция АФА, включая антитела к β 2-гликопротеину I (55,8%),

протромбину (39,5%) и аннексину V (11,6%), что свидетельствует об активном вовлечении аутоиммунных механизмов в патогенез нарушений коагуляции. Наследственные тромбофилии также преобладали в этой когорте: мутация FV Leiden была обнаружена у 20,6% пациенток, из них у 8 (5,2%) - в гетерозиготной форме, что ассоциируется со значительным повышением риска венозных тромботических осложнений.

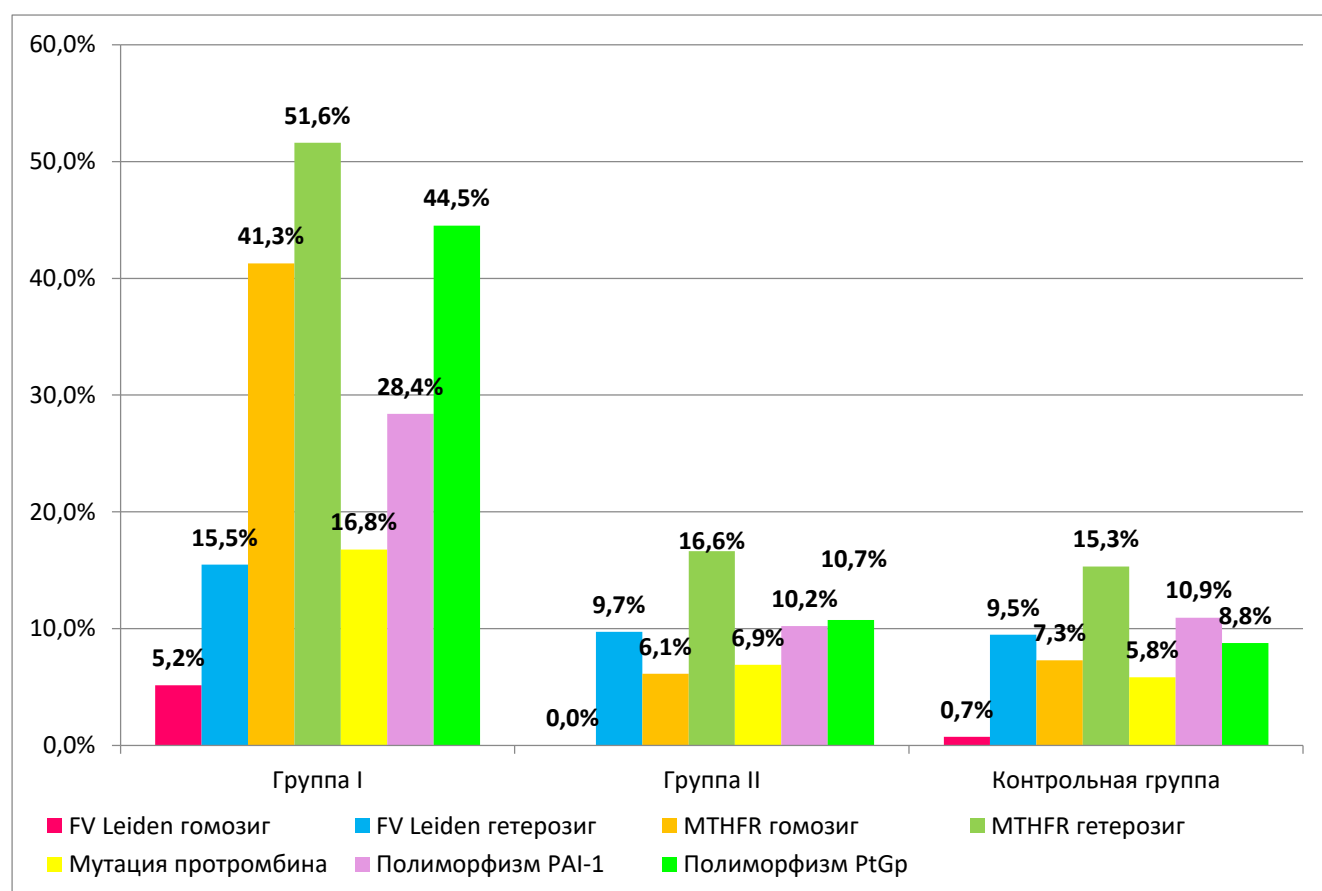


Рисунок 3.11 - Спектр генетических форм тромбофилии

Мутации гена MTHFR: гомозиготная форма выявлена у 41,3%, гетерозиготная у 52,3%, что подчёркивает значимость метаболических нарушений фолатного цикла. Мутация протромбина была обнаружена у 16,8% пациентов. Полиморфизм гена PAI-1 и тромбоцитарных гликопротеинов встречались в 28,4% и 44,5% случаев соответственно, что свидетельствует о повышенной активности фибринолитической системы и нарушении адгезивных функций тромбоцитов.

Во II группе выявлено умеренное повышение частоты выявления тромбофилии по сравнению с контрольной группой, однако показатели достоверно ($p < 0,05$) ниже таковых в I группе: циркуляция АФА зарегистрирована у 23,6% пациентов, включая антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I (13,1%), аннексину V (2,6%) и протромбину (7,8%). Эти показатели почти вдвое ниже, чем в I группе, что указывает на менее выраженные аутоиммунные механизмы. Мутация фактора FV Leiden встречалась у 9,7% пациентов, причем только в гетерозиготной форме, что абсолютно сопоставимо с показателями контрольной группы.

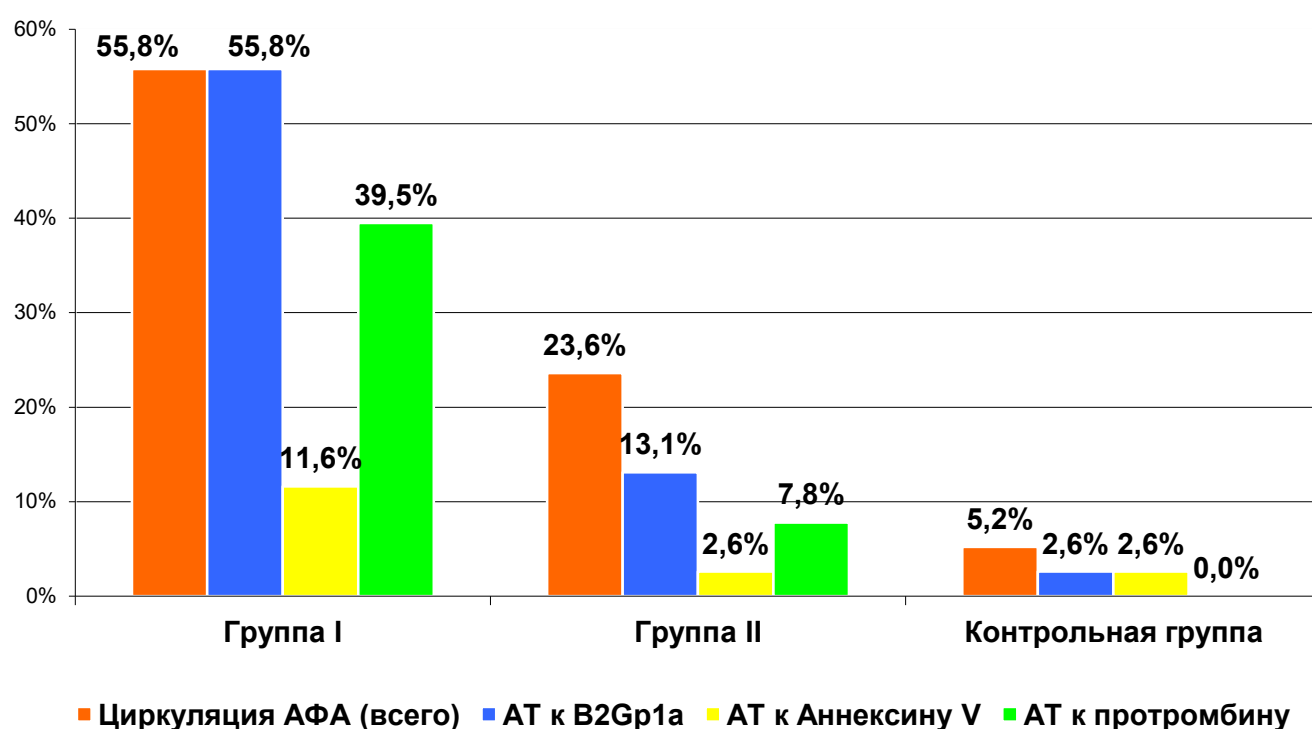


Рисунок 3.12 - Спектр антифосфолипидных антител

Гомозиготная и гетерозиготная формы мутации гена MTHFR выявлены у 6,1% и 16,6% соответственно. Полиморфизм гена PAI-1 зафиксирован в 9,7% случаев, а полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов - у 10,2% пациентов. Эти данные свидетельствуют о менее выраженном тромбофилическом потенциале по сравнению с I группой, однако частота изменений превышает показатели контрольной группы.

Контрольная группа демонстрирует минимальные показатели уровня выявления тромбофилии, что соответствует популяционным данным: АФА обнаружены у 5,2% пациентов, включая антитела к β 2-гликопротеину I (2,6%) и аннексину V (2,6%). Антитела к протромбину в данной группе не выявлены. Генетические мутации FV Leiden зарегистрированы у 10,2% пациентов, что сопоставимо с общепопуляционной частотой. Гомозиготная и гетерозиготная формы мутации гена MTHFR выявлена у 7,3% и 15,3% пациентов соответственно. Полиморфизм гена PAI-1 зафиксирован у 10,9%, а полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов - у 8,8%. Эти данные подтверждают, что пациенты с доброкачественными новообразованиями характеризуется значительно меньшей склонностью к тромбофилическим изменениям по сравнению с основными группами.

Частота циркуляции АФА в I группе превышает показатели II группы более чем в два раза и достоверно ($p < 0,01$) отличается от контрольной группы. Это указывает на выраженный аутоиммунный компонент тромбофилии в группе I. Мутации гена MTHFR и полиморфизм гена PAI-1 наиболее часто выявлены в I группе, что подчёркивает их вклад в формирование высокого риска тромбозов. Частота мутации FV Leiden в I группе значительно выше, чем во II и контрольной группах, что коррелирует с увеличением тромбофилического риска. Низкая частота изменений в контрольной группе подтверждает её использование как референс для оценки частоты тромбофилических факторов в общей популяции.

Анализ выявил достоверные различия в частоте тромбофилии между основными группами и контрольной группой. В I группе наблюдается значительное преобладание как генетических, так и приобретённых форм тромбофилии, что подчёркивает их роль в развитии ВТЭО ($p < 0,05$). Группа II демонстрирует умеренный риск, а контрольная группа отражает популяционные значения. Эти данные подчёркивают необходимость индивидуализированного подхода к диагностике и профилактике тромбозов, особенно у пациентов с высоким тромбофилическим потенциалом.

Таким образом, полученные данные позволяют учитывать спектр гематологических и генетических факторов, влияющих на тромботические риски, для оптимизации схемы профилактической АКТ у онкологических гинекологических пациенток.

3.4 Клиническое значение соотношения vWF/ADAMTS13 как прогностического параметра в оценке риска тромбозов у онкогинекологических пациентов

Проведённый анализ был направлен на оценку диагностической значимости уровней ADAMTS13 и vWF у пациенток с ЗНО, относящихся к группе повышенного риска развития тромботических осложнений. В исследование включены 74 женщины с ЗНО репродуктивной системы на стадиях I–III. I группу составили 34 пациентки, у которых были зафиксированы эпизоды ВТЭО: 23 женщины с РЯ и у 11 была верифицирована аденокарцинома шейки матки. II группа была сформирована из 40 пациенток без осложненного анамнеза ВТЭО: 20 больных РЯ и 20 - РШМ. Контрольную когорту составили 25 здоровых женщин без признаков онкопатологии, что позволило использовать их данные для валидного сопоставления параметров системы гемостаза. При формировании выборок учитывались возрастные характеристики, стадия опухолевого процесса и особенности противоопухолевой терапии, что позволило исключить влияние потенциальных искажений, обусловленных сторонними клиническими факторами. С целью стратификации риска ВТЭО у всех пациенток была проведена оценка с применением трёх признанных в международной клинической практике прогностических моделей: шкалы Khorana, Vienna CATS и TiC-Onco.

При анализе по шкале Khorana, основанной на совокупности клинических и гематологических параметров (локализация опухоли, уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и тромбоцитов, индекс массы тела), было установлено следующее распределение (таблица 3.11).

Среди 74 пациенток, включённых в исследование, у 23 женщин суммарный балл по шкале оценки риска ВТЭО составил ≥ 3 , что соответствует высокому уровню тромбогенного риска. Из этого числа 18 пациенток относились к группе с верифицированными тромботическими осложнениями, тогда как у 5 женщин клинические проявления тромбозов отсутствовали. Умеренный уровень риска (1-2 балла) был выявлен у 33 пациенток. При этом у 14 из них в анамнезе имелись подтверждённые эпизоды ВТЭО, тогда как у оставшихся 19 случаев тромботических осложнений ранее не регистрировалось. В группу низкого риска (0 баллов) были включены 18 женщин; среди них лишь у 2 пациенток отмечались эпизоды ВТЭО, в то время как у остальных 16 каких-либо признаков тромбообразования в анамнезе не наблюдалось.

Таблица 3.11 - Стратификация рисков ВТЭО по шкале Khorana

Группа	Баллы по шкале Khorana					
	≥ 3		1-2		0	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Группа I (пациентки с ВТЭО)	18	52,94%	14	41,18%	2	5,88%
Группа II (пациентки без ВТЭО)	5	12,50%	19	47,50%	16	40,00%

Более дифференцированную оценку продемонстрировала шкала Vienna CATS, в которую включён показатель уровня Д-димера как одного из ключевых биомаркеров активации системы гемостаза. Среди 34 пациенток с тромбозами 20 (58,8%) были отнесены к высокому риску, 12 (35,3%) - к промежуточному, и лишь 2 (5,9%) - к низкому. В группе без тромботических осложнений 6 пациенток (15%) попали в категорию высокого риска, 17 (42,5%) - в средний, и 17 (42,5%) - в низкий (таблица 3.12).

Таблица 3.12 - Стратификация рисков ВТЭО по шкале Vienna CATs

Группа	Риск по шкале Vienna CATs					
	Высокий		Средний		Низкий	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Группа I (пациентки с ВТЭО)	20	58,82%	12	35,29%	2	5,88%
Группа II (пациентки без ВТЭО)	6	15,00%	17	42,50%	17	42,50%

Наиболее чувствительной среди применённых инструментов оказалась шкала TiC-Onco, учитывающая генетические предикторы тромбофилии (в частности, наличие мутаций FV Leiden, FII G20210A, MTHFR, PAI-1 и других), а также особенности противоопухолевой терапии. Среди пациенток с ВТЭО 23 (67,6%) были отнесены к группе высокого риска, 9 (26,5%) - к среднему, и 2 (5,9%) - к низкому. В группе без тромбозов 7 пациенток (17,5%) имели высокий риск, 24 (60%) - средний и 9 (22,5%) - низкий риск (таблица 3.13).

Таблица 3.13 - Стратификация рисков ВТЭО по шкале TiC-Onco

Группа	Риск по шкале TiC-Onco					
	Высокий		Средний		Низкий	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Группа I (пациентки с ВТЭО)	23	67,65%	9	26,47%	2	5,88%
Группа II (пациентки без ВТЭО)	7	17,50%	24	60,00%	9	22,50%

Комплексный анализ уровней ADAMTS13 и vWF в крови у женщин с ЗНО женских половых органов позволил выявить значительные различия между группами пациентов, дифференцированными по наличию или отсутствию тромботических осложнений. До начала проведения химиотерапевтического лечения наиболее выраженные изменения лабораторных параметров системы гемостаза в рамках I группы наблюдались среди пациенток с РЯ. В I группе среднее значение ADAMTS13 составило 1188 МЕ/л. Минимальный уровень - 803 МЕ/л, отмечен у пациентки с РЯ III стадии и эпизодом рецидивирующего ТГВ в анамнезе, тогда как максимальный показатель, равный 1650 МЕ/л, зарегистрирован у пациентки с I стадией заболевания, также имевшей тромбоз в прошлом (таблица 3.14).

Аналогичная тенденция выявлена у больных РШМ: в этой подгруппе наибольшее значение ADAMTS13 достигало 1723 МЕ/л при I стадии процесса, а минимальное - 1012 МЕ/л при II стадии. Среднее значение показателя составило 1317 МЕ/л.

Во II группе, куда входили женщины без эпизодов тромбозов в анамнезе, самые низкие уровни ADAMTS13 выявлены у пациенток с РЯ, тогда как максимальные значения фиксировались у больных РШМ. В подгруппе рака яичников средний уровень ADAMTS13 составил 1402 МЕ/л, минимальный - 1201 МЕ/л, зарегистрирован у пациентки с III стадией заболевания, тогда как максимальный показатель (1824 МЕ/л) наблюдался при локализованном опухолевом процессе I стадии [176].

Таблица 3.14 - Лабораторные показатели в I и II группе после оперативного этапа лечения, и в контрольной группе

Показатель	I группа		II группа		Контрольная группа (n=25)
	Пациентки с РЯ (n=23)	Пациентки с РШМ (n=11)	Пациентки с РЯ (n=20)	Пациентки с РШМ (n=20)	
Уровень ADAMTS13 МЕ/л (норма 400-1400)	1188 (803-1650)*#	1317 (1012-1723)*#	1402 (1201-1824)#	1511 (1257-2032)	1572 (1397-2239)
Активность ADAMTS13 (норма 0,4-1,3)	0,815±0,256#	0,992±0,187#	0,908±0,179#	1,126±0,185	1,256±0,137
Ингибитор ADAMTS13 (норма <0,4 МЕ/мл)	6,35±2,76*#	4,91±1,78*#	2,14±0,63#	1,62±0,78#	0,25±0,17
Уровень vWF МЕ/л (норма 500-1500)	1892 (1239-2369)*#	1763 (1013-2092)*#	1428 (902-1681)#	1272 (1087-1648)#	1014 (726-1486)
Соотношение vWF/ADAMTS13	1,59*#	1,34*#	1,02#	0,84#	0,65
Примечание: * - наличие достоверного (p<0,05) различия между показателями I и II групп # - наличие достоверного (p<0,05) различия между показателями групп исследования и контроля					

У пациенток с РШМ отмечалась сходная стадийно-обусловленная вариабельность показателя: минимальное значение ADAMTS13 - 1257 МЕ/л регистрировалось при III стадии заболевания, тогда как наиболее высокий уровень, достигающий 2032 МЕ/л, выявлялся у пациентки с опухолевым процессом I стадии.

Контрольная группа, характеризовалась более высоким средним уровнем ADAMTS13 - 1572 МЕ/л, при этом значения варьировали от 1397 до 2239 МЕ/л,

что укладывается в рамки допустимой физиологической вариации и подтверждает сохранность эндотелиальной функции в данной популяции.

При оценке активности ADAMTS13 установлено, что минимальные показатели характерны для женщин с РЯ и тромботическим анамнезом, у которых средний уровень активности составил $0,815 \pm 0,256$, оставаясь при этом в пределах референсных значений, а у женщин с РШМ - $0,892 \pm 0,187$. В группе онкологических пациенток без тромботических осложнений выявлены сопоставимые закономерности: наименьшая активность ADAMTS13 ($0,908 \pm 0,179$) зарегистрирована у женщин с РЯ, тогда как в подгруппе РШМ средние значения достигали $1,112 \pm 0,143$ соответственно. В контрольной группе активность ADAMTS13 была достоверно выше только по сравнению с группами РЯ и подгруппой I РШМ и составила $1,256 \pm 0,137$, что свидетельствует о выраженных нарушениях у онкологических пациенток.

Анализ концентрации ингибитора ADAMTS13 выявил у женщин с онкопатологией и тромботическими осложнениями существенно более высокие значения по сравнению с группой сравнения и контрольной. Максимальные титры ингибитора ($6,35 \pm 2,76$ МЕ/л) обнаружены у больных с РЯ и тромботическим анамнезом, тогда как среди пациенток с РШМ показатели составили $4,91 \pm 1,78$ МЕ/л соответственно. В группе сравнения у женщин с РЯ средний уровень ингибитора достигал $2,14 \pm 0,83$ МЕ/л, у пациенток РШМ - $1,62 \pm 0,78$ МЕ/л. В контрольной группе концентрация ингибитора ADAMTS13 была минимальной ($0,25 \pm 0,17$ МЕ/л), оставаясь в пределах нормальных значений.

Анализ уровня vWF выявил его значительное повышение у пациенток, имеющих в анамнезе эпизоды тромботических осложнений, особенно в когорте больных с РЯ. В этой подгруппе средний уровень vWF достиг 1892 МЕ/л, демонстрируя широкую амплитуду колебаний: от 1239 МЕ/л у пациентки с I стадией и перенесённым ТГВ до 2369 МЕ/л у женщины с III стадией и рецидивирующим венозным тромбозом. Сходная динамика была зафиксирована и среди больных с РШМ, где наибольшее значение (2092 МЕ/л) определялось у пациентки с III стадией, а минимальное (1013 МЕ/л) - при I стадии опухоли.

Полученные результаты указывают на достоверную связь между прогрессированием злокачественного процесса, отягощённым тромботическим анамнезом и повышением уровня vWF как индикатора активации эндотелия. Эти данные подкрепляют гипотезу о нарастающем тромбогенном потенциале по мере утяжеления течения онкопроцесса, отражая вовлечённость сосудистого эндотелия в патогенез злокачественных новообразований и ассоциированных нарушений гемостаза.

Во II группе, включавшей пациенток без зарегистрированных тромботических эпизодов, также была отмечена тенденция к увеличению концентрации vWF в зависимости от степени распространённости опухолевого процесса. Однако, несмотря на выраженность онкопатологии, абсолютные значения vWF у данных пациенток сохранялись в пределах физиологического диапазона. В подгруппе больных с РЯ средний уровень vWF составил 1428 МЕ/л при варьировании значений от 902 до 1861 МЕ/л. У пациенток с РШМ средняя концентрация достигала 1272 МЕ/л, с колебаниями от 1087 до 1648 МЕ/л.

В контрольной группе уровень vWF оставался в пределах нормы, составляя в среднем 1014 МЕ/л, при индивидуальных значениях от 726 до 1486 МЕ/л. Указанные данные подтверждают наличие устойчивой связи между повышением продукции vWF и злокачественным опухолевым процессом, особенно при отягощённом тромботическом анамнезе.

Анализ соотношения vWF/ADAMTS13 продемонстрировал наибольшие значения у пациенток с наличием тромботических эпизодов в анамнезе. У больных РЯ этот индекс достиг 1,59, что статистически значимо превышало показатели как во II группе (1,02), так и в контрольной (0,65) ($p < 0,01$). Сходная закономерность наблюдалась и при РШМ: соотношение у пациенток с тромботическим анамнезом составило 1,34, достоверно превосходя значения у пациенток без тромбозов (0,84) и в контрольной группе (0,65) ($p < 0,01$).

Таким образом, у онкогинекологических пациенток с предшествующими тромботическими осложнениями выявлены выраженные нарушения со стороны системы гемостаза, характеризующиеся увеличением концентрации vWF и

снижением активности ADAMTS13. Эти изменения указывают на наличие коагуляционного дисбаланса и подтверждают необходимость индивидуализированного подхода к профилактике и ведению тромботических рисков.

В последующем все пациентки были направлены на проведение ПХТ, являющейся обязательным компонентом комплексного лечения. В зависимости от стадии заболевания и нозологической формы, в обеих исследуемых группах назначалось от 4 до 8 курсов химиотерапии в соответствии с клиническими стандартами и принятыми онкологическими протоколами (таблица 3.15).

Таблица 3.15 - Количество курсов ПХТ в обследуемых группах

Количество назначенных курсов ПХТ	I группа				II группа			
	Пациентки с РЯ (n=23)		Пациентки с РШМ (n=11)		Пациентки с РЯ (n=20)		Пациентки с РШМ (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
4 курса	4	17,39%	1	9,09%	3	15%	1	5%
6 курсов	5	21,74%	8	72,73%	4	20%	16	80%
8 курсов	14	60,87%	2	18,18%	13	65%	3	15%

После выполнения 1-2 курсов ПХТ в послеоперационном периоде у всех пациенток повторно оценивали лабораторные показатели, характеризующие функциональное состояние системы vWF/ADAMTS13 [176]. В рамках данного этапа анализу подвергались концентрация и активность ADAMTS13, уровень его эндогенного ингибитора, а также vWF. Дополнительно рассчитывалось соотношение vWF/ADAMTS13, что позволяло объективно отслеживать изменения в системе гемостаза и оценивать степень коагуляционного дисбаланса под влиянием цитостатической терапии. Такой подход обеспечивал возможность раннего выявления признаков сохраняющейся или нарастающей гиперкоагуляции, потенциально ассоциированной с риском тромботических осложнений (таблица 3.16).

На фоне проведения ПХТ во всех анализируемых группах отмечалось изменение показателей гемостаза: снижались уровень и активность ADAMTS13,

одновременно возрастала концентрация его ингибитора. Существенное увеличение уровня vWF сопровождалось ростом соотношения vWF/ADAMTS13, наиболее выраженным у пациенток I группы, имевших тромботические эпизоды в анамнезе.

У больных РЯ, включённых в I группу, среднее значение ADAMTS13 составило 943 МЕ/л. Минимальный показатель - 756 МЕ/л зарегистрирован у пациентки с III стадией опухоли и повторным эпизодом ТГВ, тогда как максимальный (1532 МЕ/л) отмечен при I стадии заболевания. Сходная стадийная дифференциация уровня ADAMTS13 прослеживалась и в подгруппе аденокарциномы шейки матки: наиболее высокий показатель - 1627 МЕ/л выявлен при I стадии, а минимальный - 813 МЕ/л при III стадии; среднее значение составило 1084 МЕ/л [176].

Во II группе также сохранялась чёткая связь показателей с распространённостью опухолевого процесса. При РЯ средний уровень ADAMTS13 составлял 1337 МЕ/л, колеблясь от 1154 МЕ/л при III стадии до 1761 МЕ/л при I стадии. У пациенток с РШМ значения варьировали от 1265 до 1803 МЕ/л, демонстрируя аналогичную тенденцию [176].

Таблица 3.16 - Лабораторные показатели в I и II группе на фоне проводимой химиотерапии, и в контрольной группе

Показатель	I группа		II группа		Контрольная группа (n=25)
	Пациентки с РЯ (n=23)	Пациентки с РШМ (n=11)	Пациентки с РЯ (n=20)	Пациентки с РШМ (n=20)	
Уровень ADAMTS13 МЕ/л (норма 400-1400)	943 (756-1532)*#	1084 (813-1627)*#	1337 (1154-1761)#	1371 (1265-1803)#	1572 (1397-2239)
Активность ADAMTS13 (норма 0,4-1,3)	0,711±0,352#	0,773±0,310*#	0,876±0,204#	1,106±0,197#	1,256±0,137
Ингибитор ADAMTS13 (норма <0,4 МЕ/мл)	7,58±3,52*#	5,18±2,71*#	2,64±1,04*#	2,13±0,89*#	0,25±0,17
Уровень vWF МЕ/л (норма 500-1500)	1923 (1321-2517)*#	1791 (1178-2259)*#	1513 (1126-2141)*#	1396 (1027-2064)*#	1014 (726-1486)
Соотношение vWF/ADAMTS13	2,04*#	1,65*#	1,13*#	1,02*#	0,65
Примечание: * - наличие достоверного (p<0,05) различия между показателями I и II групп # - наличие достоверного (p<0,05) различия между показателями групп исследования и контроля					

Под влиянием ПХТ отмечалось снижение активности ADAMTS13, причём в I группе её значения опускались ниже референсных пределов. У пациенток с РЯ средний уровень активности составил $0,711 \pm 0,352$, тогда как в подгруппе РШМ этот показатель достигал $0,773 \pm 0,313$. Во II группе активность фермента у пациенток с РЯ составила $0,876 \pm 0,204$, а при РШМ - $1,076 \pm 0,197$, при этом все значения оставались в пределах нормы.

Концентрация ингибитора ADAMTS13 демонстрировала рост, особенно у пациенток с РЯ из I группы - $7,58 \pm 3,52$ МЕ/мл. У женщин с РШМ этот показатель составлял $5,18 \pm 2,71$ МЕ/мл. Во II группе аналогичные показатели были ниже - $2,64 \pm 1,04$ МЕ/мл (РЯ) и $2,13 \pm 0,89$ МЕ/мл (РШМ).

Параллельно с уменьшением уровня и активности ADAMTS13 отмечалось повышение уровня vWF, что отражает активацию эндотелия и рост протромботического потенциала. У пациенток с РЯ из I группы средняя концентрация vWF составила 1923 МЕ/л при индивидуальных колебаниях от 1321 до 2517 МЕ/л. В подгруппе женщин с аденокарциномой шейки матки значения варьировали от 1178 до 2259 МЕ/л, демонстрируя аналогичную тенденцию. Во II группе также регистрировался прирост показателя: при РЯ средний уровень vWF составил 1513 МЕ/л (в интервале от 1126 до 2114 МЕ/л), при РШМ - от 1027 до 2064 МЕ/л. Эти данные подтверждают взаимосвязь между выраженностью опухолевого процесса, наличием тромботических осложнений и степенью эндотелиальной дисфункции.

Анализ соотношения vWF/ADAMTS13 показал его значительное увеличение у пациенток I группы: при РЯ оно составило 2,04, при РШМ - 1,65, что достоверно ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) превышало показатели II группы (1,13 и 1,02) и контрольной (0,65).

Таким образом, проведение ПХТ у онкогинекологических пациенток сопровождалось выраженными сдвигами в системе гемостаза, особенно при наличии тромботического анамнеза. Эти нарушения включали снижение уровня и активности ADAMTS13, рост его ингибитора и увеличение концентрации vWF,

отражая прогрессирующую эндотелиальную дисфункцию и активацию коагуляционного каскада.

Учитывая повышенную вероятность рецидивирования тромботических осложнений, пациенткам I группы была назначена профилактическая терапия НМГ (надропарином кальция). Препарат вводили подкожно в дозировках, адаптированных к массе тела и ряду лабораторных параметров, включая уровень Д-димера:

при массе тела <70 кг - 0,4 мл (3800 анти-Ха МЕ) один раз в сутки;

при массе тела >70 кг - 0,6 мл (5700 анти-Ха МЕ) один раз в сутки.

Применение такой индивидуализированной схемы позволило существенно уменьшить риск тромботических событий и предотвратить развитие выраженных нарушений коагуляции у пациенток, относящихся к группе высокого риска (таблица 3.17) [176].

Таблица 3.17 - Начальная дозировка НМГ в I группе на фоне ПХТ

Доза надропарина кальция	Пациентки с РЯ (n=23)		Пациентки с РШМ (n=11)	
	Абс.	%	Абс.	%
0,4 мл 1 раз в сутки	14	60,9%	7	63,6%
0,6 мл 1 раз в сутки	9	39,1%	4	36,4%

Выбор НМГ был обусловлен результатами многочисленных проспективных и ретроспективных исследований, включая данные систематических обзоров и метаанализов. Совокупность этих данных демонстрирует, что у пациентов, получавших НМГ, частота венозных тромбозмболических осложнений и общая летальность были статистически достоверно ниже по сравнению с когортами, получавшими нефракционированный гепарин либо антагонисты витамина К, в частности варфарин.

Согласно утверждённому исследовательскому протоколу, применение НМГ в профилактических целях инициировалось за 6 часов до начала курса ПХТ. Введение препарата осуществлялось однократно в сутки на протяжении всего курса лечения и завершалось через 72 часа после его окончания. Такой режим

обеспечивал устойчивое ингибирование тромбогенеза в условиях повышенного риска тромбообразования, связанного как с прогрессирующим злокачественным процессом, так и с повреждающим действием цитотоксических препаратов.

При снижении числа тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ выполнялась коррекция терапии: профилактическая доза НМГ уменьшалась до 2850 анти-Ха МЕ (0,3 мл). Необходимость такой адаптации возникла у 6 пациенток (17,65%). При дальнейшем уменьшении уровня тромбоцитов ниже $25 \times 10^9/\text{л}$ АКТ временно прекращалась из-за возрастающего риска геморрагических осложнений; эта тактика была применена у 2 пациенток (5,88%). Важно отметить, что случаев ГИТ не зарегистрировано [176].

Анализ динамики лабораторных показателей гемостаза продемонстрировал стабилизирующее влияние профилактического применения НМГ. Нормализация показателей коагуляции, как правило, наблюдалась в течение 2-3 суток после завершения очередного курса ПХТ (таблица 3.18).

Таблица 3.18 - Динамика лабораторных показателей функции системы гемостаза у пациенток I группы на фоне профилактического приема НМГ

Показатель	До НМГ: Пациентки с РЯ (n=23)	До НМГ: Пациентки с РШМ (n=11)	После НМГ: Пациентки с РЯ (n=23)	После НМГ: Пациентки с РШМ (n=11)
Уровень ADAMTS13 МЕ/л (норма 400-1400)	943 (756-1532)*	1084 (813-1627)*	1325 (1278-1641)	1426 (1212-1842)
Активность ADAMTS13 (норма 0,4-1,3)	0,711±0,352	0,773±0,313	0,843±0,121	0,952±0,163
Ингибитор ADAMTS13 (норма <0,4 МЕ/мл)	7,58±3,52*	5,18±2,71*	1,73±0,57	1,48±0,51
Уровень vWF МЕ/л (норма 500-1500)	1923 (1321-2517)*	1791 (1178-2259)*	1684 (1252-1845)	1567 (1234-1623)
Соотношение VWF/ADAMTS13	2,04*	1,65*	1,30	1,14
Д-димер (норма <550 нг/мл)	2783±953*	2613±1021*	512±73	497±98
Примечание: * - наличие достоверного ($p < 0,05$) различия между показателями до и после применения НМГ				

Во всех подгруппах пациенток, получавших НМГ, была зафиксирована положительная динамика параметров системы гемостаза. В частности, установлено

статистически значимое повышение уровня и функциональной активности ADAMTS13, сопровождавшееся снижением концентрации её эндогенного ингибитора. Одновременно отмечалось достоверное уменьшение уровня vWF и выраженное снижение интегрального показателя протромботического потенциала - соотношения vWF/ADAMTS13.

Полученные результаты позволяют рассматривать профилактическое применение НМГ как эффективную стратегию коррекции нарушений коагуляционного гомеостаза, развивающихся у онкологических больных в условиях химиотерапевтической нагрузки. Позитивные сдвиги в сторону восстановления эндотелиального баланса и снижения гиперкоагуляционного статуса подтверждают роль НМГ не только в тромбопрофилактике, но и в модуляции ключевых компонентов системы гемостаза.

Применение АКТ на фоне противоопухолевого лечения сопровождалось достоверным улучшением параметров системы гемостаза, особенно у пациенток с отягощённым тромботическим анамнезом. Так, у больных с РЯ по завершении курса профилактики с использованием НМГ средняя концентрация ADAMTS13 достигла 1325 МЕ/л, что статистически значимо превышало исходный уровень до терапии, составивший 943 МЕ/л ($p < 0,01$). Сходная положительная динамика отмечена у пациенток с РШМ: уровень ADAMTS13 увеличился до 1426 МЕ/л по сравнению с базовым значением в 1084 МЕ/л, также с достоверной статистической значимостью ($p < 0,01$).

Параллельно оценивалась функциональная активность фермента ADAMTS13. У пациенток с РЯ среднее значение данного показателя после курса АКТ составило 0,843, что превышало исходный уровень (0,711), однако статистическая значимость различий в данном случае не была достигнута ($p = 0,1$). Аналогичные результаты получены в подгруппе пациенток с РШМ: активность ADAMTS13 после терапии составила 0,921 против 0,773 до начала профилактики, при этом различие также оказалось статистически недостоверным ($p = 0,12$), что может быть обусловлено индивидуальными вариациями ответа на терапию и ограниченным размером подгруппы.

Значимые изменения наблюдались при оценке концентрации ингибитора ADAMTS13, отражающего наличие аутоиммунных и воспалительных процессов, способствующих снижению активности протеазы. У пациенток с РЯ уровень ингибитора снизился с 7,58 МЕ/мл до 1,73 МЕ/мл ($p<0,01$), а у больных с РШМ – с 5,18 МЕ/мл до 1,48 МЕ/мл ($p<0,01$), что подтверждает эффективность НМГ в стабилизации активационного звена коагуляционного каскада.

Дополнительную информацию о характере гемостатических нарушений позволило получить определение концентрации Д-димера, рассматриваемого как чувствительный маркер гиперкоагуляционного состояния. У пациенток с РЯ до начала АКТ средний уровень Д-димера составлял 2783 ± 953 мкг/мл, а соотношение $vWF/ADAMTS13$ достигало 2,04, что указывало на выраженную эндотелиальную активацию и высокий тромботический риск. Назначение профилактических доз НМГ приводило к статистически значимому снижению концентрации Д-димера до 512 ± 73 мкг/мл, что отражало уменьшение фибринолитической активности и общей тромбогенной нагрузки. Параллельно наблюдалась нормализация соотношения $vWF/ADAMTS13$ до значения 1,23, что отражает восстановление эндотелиального баланса и уменьшение прокоагулянтного потенциала [176].

У пациенток с аденокарциномой шейки матки прослеживалась схожая динамика: исходный уровень Д-димера составлял 2613 ± 1021 мкг/мл при соотношении $vWF/ADAMTS13$, равном 1,65, что указывает на исходно выраженный гиперкоагуляционный профиль и активацию эндотелия. По завершении курса АКТ концентрация Д-димера снизилась до 497 ± 98 мкг/мл, а соотношение указанных факторов – до 1,10. Полученные данные подтверждают высокую клинико-лабораторную эффективность профилактического применения НМГ у онкогинекологических пациенток с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Несмотря на эффективность профилактической АКТ, в группе пациенток с РЯ зарегистрировано 2 случая (8,7%) ТГВ и 1 случай ТМА, а среди больных РШМ – 1 случай (9,1%) ТГВ нижних конечностей (рисунок 3.13).

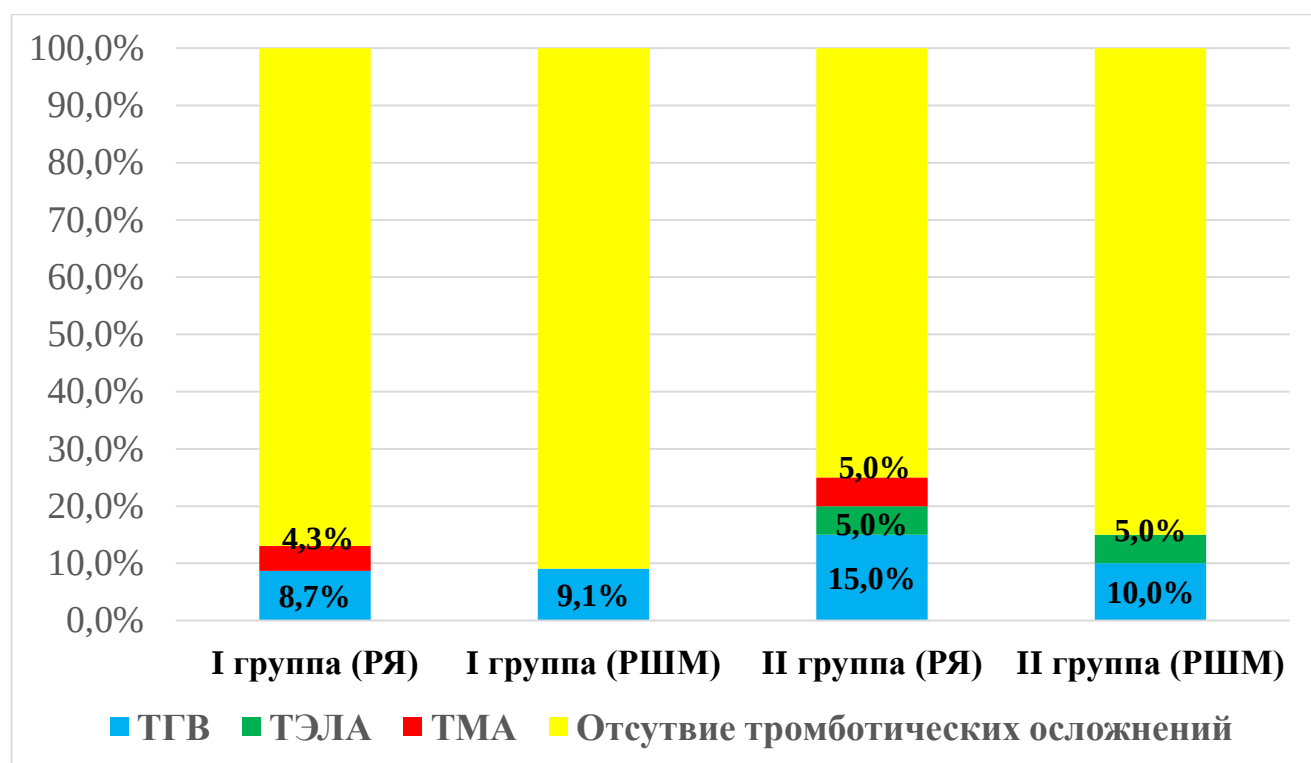


Рисунок 3.13 - Частота тромботических осложнений у пациенток I и II групп на фоне проведения ПХТ

У 40 пациенток II группы, получавших ПХТ без назначения профилактической АКТ, несмотря на менее выраженную экспрессию vWF, как у пациенток I группы было выявлено достоверное повышение соотношения vWF/ADAMTS13 по сравнению с контрольной группой: при РЯ средний показатель составил 1,13, а при РШМ - 1,02, что достоверно превышало аналогичный индекс в контрольной группе (0,65, $p < 0,01$). При отсутствии НМГ среди больных РЯ было зарегистрировано 3 случая (15,0%) ТГВ, 1 случай ТЭЛА (5,0%) и 1 случай ТМА (5,0%), что в совокупности составило 25,0% осложнений. Во II группе у пациенток с РШМ зафиксировано 2 случая ТГВ (10,0%) и 1 случай ТЭЛА (5,0%), совокупная частота тромботических осложнений составила 15,0%. Эти данные подчёркивают сохраняющийся риск ВТЭО даже при умеренном повышении оси vWF/ADAMTS13, а также значение ранней АКТ при проведении системной ПХТ.

Во всех случаях развития ВТЭО и ТМА профилактическая доза НМГ была заменена на лечебную, продолжительность лечения составила 7-21 день [176].

3.5 Стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений в процессе химиотерапевтического лечения

Для комплексной оценки состояния системы гемостаза использовались широкий спектр лабораторных тестов: оценка уровня фибриногена, АЧТВ и ПВ с расчетом МНО. Агрегационная способность тромбоцитов изучалась с использованием стимуляторов, таких как адреналин и АДФ. В качестве маркеров гиперкоагуляции исследовали уровни Д-димера, комплексов тромбин-антитромбин (ТАТ) и фрагментов протромбина F1+2. Эти данные позволили более детально изучить влияние АКТ на гемостазиологические показатели у пациенток с РЯ на фоне химиотерапии.

Для более точного и наглядного представления исходных данных было принято решение разделить их на отдельные таблицы для каждого типа нарушения гемостаза. Это объясняется тем, что каждая форма дисфункции системы гемостаза имеет специфические изменения лабораторных показателей. Объединение всех данных в одну таблицу приводит к усреднению значений, что может скрыть клинически значимые отклонения и исказить реальную картину состояния гемостаза. Например, в группе пациентов с гиперфункцией тромбоцитов показатели агрегации были завышенными, тогда как у пациентов с тромбоцитопатией потребления они оказались резко снижены. Среднее значение для всей группы оказывалось в норме, что создавало ложное впечатление об отсутствии изменений.

Аналогичная ситуация наблюдалась при анализе уровня Д-димера: в подгруппе с выраженной гиперкоагуляцией он был значительно повышен, тогда как у пациентов с компенсированным состоянием или без признаков ДВС оставался в пределах нормы. Усреднение показателей нивелировало значительные различия, что затрудняло выявление гиперкоагуляции. Кроме того, объединение подгрупп расширяло доверительные интервалы, снижая информативность данных.

В нашем исследовании было принципиально важно точно выявить и охарактеризовать каждый тип нарушений системы гемостаза. Разделение данных

по формам ДВС позволило достичь следующих целей: обеспечить точную диагностику каждой формы ДВС-синдрома, улучшить ясность интерпретации результатов, сохранить клиническую значимость выявленных нарушений для различных групп пациентов.

Разделение пациентов на группы происходило на основе совокупности ключевых лабораторных показателей, отражающих различные степени и типы нарушений коагуляционной и тромбоцитарной функции.

Принадлежность к конкретной группе определялась по следующим критериям:

Отсутствие ДВС

- Фибриноген: 2-4 г/л.
- Д-димер: менее 1,5 мкг/мл FEU.
- ТАТ и F1+2: в пределах нормы.
- Агрегация с адреналином/АДФ: 50-70%.

Компенсированный ДВС, гиперфункция тромбоцитов

- Агрегация с адреналином повышена >70%, с АДФ >100%, что свидетельствует о повышенной функциональной активности тромбоцитов
- Количество тромбоцитов в пределах нормы
- Д-димер: В пределах нормы (<1.5 мкг/мл), близко к верхней границе.
- ТАТ и F1+2: Умеренно повышены, что отражает умеренную активацию коагуляции.
- Основной признак - усиленная агрегация тромбоцитов при сохранении других параметров в норме.

Субкомпенсированный ДВС, выраженная гиперкоагуляция

- Фибриноген: На верхней границе нормы или повышен (>4 г/л).
- Д-димер: Существенное повышение (>2 мкг/мл FEU), что отражает гиперкоагуляционное состояние.
- ТАТ и F1+2: Значительно повышены, подтверждая активный коагуляционный процесс.

- Агрегация с адреналином значительно повышена $>70\%$, с АДФ $>100\%$, что свидетельствует о резко повышенной функциональной активности тромбоцитов
- Декомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия, тромбоцитопения потребления
- Фибриноген <2 г/л, что связано с его интенсивным потреблением в процессе образования микротромбов.
- Резкое снижение уровня тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$, что связано с их массовым потреблением в процессе тромбообразования.
- Значительное угнетение агрегации тромбоцитов $<30\%$, что свидетельствует о выраженной тромбоцитопатии на фоне истощения функциональных резервов тромбоцитов.
- Резкое повышение Д-димера >4 мкг/мл FEU, что указывает на массивное фибринообразование и активный фибринолиз в рамках диссеминированного внутрисосудистого свертывания.
- ТАТ и F1+2: увеличение уровней, что отражает высокую активацию коагуляционного каскада с одновременным снижением естественных антикоагулянтов.

Декомпенсированный ДВС характеризуется неконтролируемым тромбообразованием, которое приводит к истощению свертывающих и противосвертывающих факторов, нарушению микроциркуляции и, как следствие, кровотечениям по типу коагулопатии потребления. Такая форма ДВС часто сопровождается клиническими проявлениями, включая:

Таким образом, принадлежность пациенток к определенной группе определялась на основании совокупности лабораторных показателей, а не одного параметра. Такое детальное разделение обеспечило возможность точной диагностики каждой формы ДВС-синдрома, исключая искажения данных при усреднении показателей и расширении доверительных интервалов.

В таблицах 3.19-3.21 представлены данные изученных параметров системы гемостаза до начала проведения химиотерапии для I, II и III групп соответственно.

Таблица 3.19 - Варианты нарушения функции системы гемостаза в I группе до начала химиотерапии

Показатель	Норма	Среднее значение (М)	Стандартная ошибка (σ)	Ошибка среднего (t)	95% Доверительный интервал
Субкомпенсированный ДВС, выраженная гиперкоагуляция (n=36)					
Фибриноген (г/л)	2-4	4,6	0,4	0,07	4.46-4.74
АЧТВ (сек)	28-40	29,5	1,2	0,2	29.1-29.9
МНО	0,8-1,2	1	0,05	0,008	0.98-1.02
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	360	30	5	350-370
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	82,3	5,5	0,92	80.5-84.1
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	110,5	7,2	1,2	108.1-112.9
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	2,6	0,4	0,07	2.46-2.74
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	5,8	0,8	0,13	5.54-6.06
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	3,9	0,6	0,1	3.76-4.04
Компенсированный ДВС, гиперфункция тромбоцитов (n=45)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,5	0,3	0,05	3.4-3.6
АЧТВ (сек)	28-40	32,1	1,5	0,2	31.8-32.4
МНО	0,8-1,2	1,1	0,05	0,01	1.08-1.12
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	285	12	1,8	283-287
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	78,5	4,2	0,6	77.3-79.7
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	102,3	5,1	0,8	101.2-103.4
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,4	0,1	0,02	1.38-1.42
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	3,6	0,3	0,05	3.55-3.65
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1,8	0,2	0,03	1.75-1.85
Отсутствие ДВС (n=23)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,2	0,3	0,06	3.08-3.32
АЧТВ (сек)	28-40	32,4	1,8	0,37	31.68-33.12
МНО	0,8-1,2	1	0,08	0,016	0.97-1.03
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	310	25	5	300-320
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	68	5	1	66-70
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	85	6	1,2	83-87
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	0,9	0,15	0,03	0.84-0.96
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	2,5	0,4	0,08	2.42-2.58
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1	0,3	0,06	0.94-1.06

Таблица 3.20 - Варианты нарушения функции системы гемостаза во II группе до начала химиотерапии

Показатель	Норма	Среднее значение (М)	Стандартная ошибка (σ)	Ошибка среднего (t)	95% Доверительный интервал
Субкомпенсированный ДВС, выраженная гиперкоагуляция (n=34)					
Фибриноген (г/л)	2-4	4,2	0,35	0,06	4.08-4.32
АЧТВ (сек)	28-40	27,8	1,1	0,19	27.42-28.18
МНО	0,8-1,2	1,1	0,08	0,01	1.08-1.12
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	290	25	4,29	281.42-298.58
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	78,4	6,4	1,1	76.20-80.60
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	112,3	9,2	1,58	109.14-115.46
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	2,7	0,4	0,07	2.56-2.84
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	5,8	1,1	0,19	5.42-6.18
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	3,2	0,7	0,12	3.08-3.32
Компенсированный ДВС, гиперфункция тромбоцитов (n=46)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,6	0,4	0,06	3.48-3.72
АЧТВ (сек)	28-40	33,8	3,2	0,47	33.0-34.6
МНО	0,8-1,2	1,05	0,1	0,01	1.03-1.07
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	325	30	4,42	320-330
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	75	8	1,18	73-77
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	102	9	1,32	100-104
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,2	0,3	0,04	1.16-1.24
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	2,8	0,4	0,06	2.74-2.86
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1,5	0,2	0,03	1.47-1.53
Отсутствие ДВС (n=24)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,2	0,5	0,1	3.0-3.4
АЧТВ (сек)	28-40	33,5	2,1	0,4	32.7-34.3
МНО	0,8-1,2	1	0,08	0,016	0.98-1.02
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	300	50	10	290-310
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	60	5	1	58-62
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	85	10	2	83-87
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	0,9	0,2	0,04	0.86-0.94
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	2,5	0,3	0,06	2.44-2.56
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1,1	0,15	0,03	1.07-1.13

Таблица 3.21 - Варианты нарушения функции системы гемостаза в III группе до начала химиотерапии

Показатель	Норма	Среднее значение (М)	Стандартная ошибка (σ)	Ошибка среднего (t)	95% Доверительный интервал
Субкомпенсированный ДВС, выраженная гиперкоагуляция (n=37)					
Фибриноген (г/л)	2-4	4,12	0,4	0,066	3.99 - 4.25
АЧТВ (сек)	28-40	34,8	3,5	0,575	33.67 - 35.93
МНО	0,8-1,2	1,05	0,08	0,013	1.02 - 1.08
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	275	50	8,22	258.89 - 291.11
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	72,5	6,2	1,019	70.5 - 74.5
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	103,2	8,1	1,332	100.59 - 105.81
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	2,4	0,45	0,074	2.25 - 2.55
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	5,5	0,6	0,099	5.31 - 5.69
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	3,1	0,7	0,115	2.87 - 3.33
Компенсированный ДВС, гиперфункция тромбоцитов (n=46)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,8	0,3	0,04	3.72-3.88
АЧТВ (сек)	28-40	32,5	1,8	0,26	31.98-33.02
МНО	0,8-1,2	1,1	0,05	0,007	1.09-1.11
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	365	25	3,7	357.6-372.4
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	82	6	0,88	80.3-83.7
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	105	8	1,2	103.6-106.4
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	1,3	0,2	0,03	1.27-1.33
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	3,2	0,4	0,06	3.14-3.26
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	2,1	0,3	0,04	2.06-2.14
Отсутствие ДВС (n=22)					
Фибриноген (г/л)	2-4	3,1	0,4	0,09	2.92-3.28
АЧТВ (сек)	28-40	35,8	2,2	0,47	35.13-36.47
МНО	0,8-1,2	1,1	0,05	0,01	1.08-1.12
Уровень тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150-450	290	15	3,2	283.6-296.4
Агрегация с Адреналином (%)	50-70%	61,3	5,6	1,2	59.1-63.5
Агрегация с АДФ (%)	70-100%	85,2	7,3	1,6	82.0-88.4
Д-димер (мкг/мл)	<1.5	0,8	0,2	0,04	0.76-0.84
ТАТ (мкг/л)	1.2-4	2,3	0,4	0,09	2.21-2.39
F1+2 (нмоль/л)	0.2-2.78	1,15	0,3	0,06	1.09-1.21

Таким образом, анализ исходных данных состояния гемостаза показывает, что три группы пациенток сопоставимы по всем основным показателям. Такое

равномерное распределение свидетельствует о гомогенности групп до начала проведения химиотерапии, что обеспечивает возможность объективного сравнения результатов исследования эффективности различных режимов антикоагулянтной профилактики.

В результате проведенной химиотерапии, в зависимости от используемой схемы антикоагулянтной профилактики, система гемостаза пациенток претерпела существенные изменения, которые различались в группах I (НМГ), II (ПОАК) и III (без антикоагулянтной профилактики) (таблица 3.22).

Таблица 3.22 - Варианты нарушения функции системы гемостаза после начала химиотерапии

Выраженность нарушения функции системы гемостаза	Группа I (n=104)		Группа II (n=104)		Группа III (n=105)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Отсутствие ДВС	18	17,3%	17	16,3%	2	1,9%
Компенсированный ДВС, гиперфункция тромбоцитов	29	27,9%	33	31,7%	16	15,2%
Субкомпенсированный ДВС, выраженная гиперкоагуляция	45	43,3%	39	37,5%	51	48,6%
Декомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия, тромбоцитопения потребления	12	11,5%	15	14,4%	36	34,3%

У пациенток I группы при снижении уровня тромбоцитов до $50 \cdot 10^9/\text{л}$ проводилась коррекция дозы НМГ до 2500 анти-Ха МЕ один раз в сутки. Такая необходимость возникла у 7 больных (6,7%). При дальнейшем снижении количества тромбоцитов ниже критического порога в $25 \cdot 10^9/\text{л}$ АКТ временно прекращалась с целью минимизации риска тяжёлых геморрагических осложнений, что потребовалось у 3 пациенток (2,9%). Следует отметить, что случаев ГИТ, как одного из наиболее осложнений НМГ, зарегистрировано не было.

Во II группе при снижении уровня тромбоцитов до $50 \cdot 10^9/\text{л}$ проводилась немедленная отмена терапии ввиду высокого риска неконтролируемых кровотечений. Такая тактика обусловлена отсутствием специфического антидота для большинства ПОАК, за исключением дабигатрана, обратимое действие

которого возможно при использовании идаруцизумаба. Полная отмена препарата потребовалась у 12 пациенток (11,5%).

Группа I: 18 пациенток (17,3%) сохранили нормальное состояние системы гемостаза, что свидетельствует о минимальном влиянии химиотерапии на данную подгруппу пациенток, благодаря профилактическому использованию НМГ.

Группа II: сопоставимое количество женщин - 17 (16,3%) - также сохранили нормокоагуляцию. Это подтверждает эффективность ПОАК в профилактике выраженных изменений гемостаза.

Группа III: лишь у 2 (1,9%) больные сохранили нормальное состояние гемостаза. Достоверная разница с I и II группами ($p < 0,05$) подтверждает негативное влияние отсутствия профилактики.

Компенсированный ДВС, гиперфункция тромбоцитов

Группа I: у 29 женщин (27,9%) была выявлена компенсированная форма ДВС, что свидетельствует о гиперактивности тромбоцитов в ответ на химиотерапию. НМГ частично компенсировали эти изменения, что соответствует механизму их действия, направленному на снижение агрегации тромбоцитов.

Группа II: в этой группе компенсированный ДВС был выявлен у 33 (31,7%) больных, что сопоставимо с группой I. ПОАК, благодаря ингибированию тромбина (дабигатран) и фактора Ха (ривароксабан и апиксабан), также смогли минимизировать выраженную гиперфункцию тромбоцитов. Различия между группами I и II недостоверны.

Группа III: доля пациенток с компенсированным ДВС в III группе составила 16 (15,2%), что значительно меньше, чем в I и II группах ($p < 0,05$). Это связано с отсутствием антикоагулянтной защиты, что приводит к прогрессированию нарушений.

Субкомпенсированный ДВС, выраженная гиперкоагуляция

Группа I: у 45 (43,3%) женщин было выявлено субкомпенсированное состояние, характеризующееся выраженной гиперкоагуляцией. НМГ частично нивелировали этот процесс, но влияние химиотерапии (активация тканевого фактора, повреждение эндотелия) преобладало.

Группа II: У 39 (37,5%) больных была выявлена субкомпенсированная гиперкоагуляция. ПОАК показали схожую эффективность с НМГ (различия с I группой недостоверны).

Группа III: Наибольшее количество случаев субкомпенсированного ДВС 51 (48,6%) наблюдалось в III группе, где профилактика не проводилась. Достоверная разница ($p < 0,05$) с I и II группами подтверждает необходимость АКТ для предотвращения прогрессирования нарушений.

Декомпенсированный ДВС, тромбоцитопатия, тромбоцитопения потребления

Группа I: Лишь 12 пациенток (11,5%) достигли стадии декомпенсации, что связано с тяжелым влиянием химиотерапии. Использование НМГ смогло предотвратить у большинства пациенток развитие тромбоцитопении потребления.

Группа II: У 15 пациенток (14,4%) развилась декомпенсированная форма ДВС. ПОАК оказались чуть менее эффективны, чем НМГ, в предотвращении тромбоцитопении. Однако различия между I и II группами недостоверны.

Группа III: Самая высокая доля декомпенсации наблюдалась в III группе (36 пациенток, или 34,3%). Достоверные различия ($p < 0,05$) с I и II группами подтверждают, что отсутствие профилактики способствует прогрессированию нарушений системы гемостаза.

В исследуемой группе были сопоставлены частота тромботических и геморрагических осложнений в зависимости от наличия и вида АКТ, однако выявлены достоверные ($p < 0,05$) различия при ее отсутствии (таблица 3.23).

ТГВ был зарегистрирован у 10 пациенток (9,6%) в I группе, у 8 (7,7%) – во II и у 17 (16,2%) – в III группе. Частота ТЭЛА составила 2,9% в группе I (3 случая), 1,9% в группе II (2 случая) и 7,6% (8 случаев) в группе III. Умеренные кровотечения, не потребовавшие гемотрансфузии, но имеющие клиническое значение, наблюдались у 5 пациенток (4,8%) в группе I, у 7 пациенток (6,7%) в группе II и у 19 пациенток (18,1%) в группе III. Таким образом, наибольшая совокупная частота тромботических осложнений наблюдалась в группе, не получавшей профилактики, при этом группы с АКТ продемонстрировали

достоверно ($p < 0,05$) значительное снижение как ТГВ, так и ТЭЛА. Несмотря на применение антикоагулянтов, частота умеренных кровотечений в группах I и II оставалась существенно ниже по сравнению с группой III, что свидетельствует о безопасности и профилактической эффективности обоих режимов антикоагулянтной терапии.

Таблица 3.23 - Тромбогеморрагические осложнения у пациенток с РЯ на фоне ПХТ

Осложнение	Группа I		Группа II		Группа III	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ТГВ	10	9,6%	8	7,7%	17	16,2%
ТЭЛА	3	2,9%	2	1,9%	8	7,6%
Умеренные кровотечения	5	4,8%	7	6,7%	19	18,1%

Антикоагулянтная профилактика на фоне химиотерапии является критически важной для предотвращения нарушений системы гемостаза. НМГ и ПОАК показали схожую эффективность, минимизируя выраженность нарушений и снижая риск декомпенсации. Однако отсутствие профилактики приводит к значительному увеличению доли пациенток с субкомпенсированными и декомпенсированными нарушениями, что подтверждает необходимость рутинного применения антикоагулянтов в клинической практике.

3.6 Клинические особенности тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у онкогинекологических пациентов

В ходе анализа клинических данных было изучено тяжелое течение COVID19 у 72 пациенток с онкогинекологической патологией, находившихся на стационарном лечении. Среди них диагностировались следующие нозологические формы: РТМ (n=22), РШМ (n=19), РЯ (n=24), а также РВ (n=7) (рисунок 3.14).

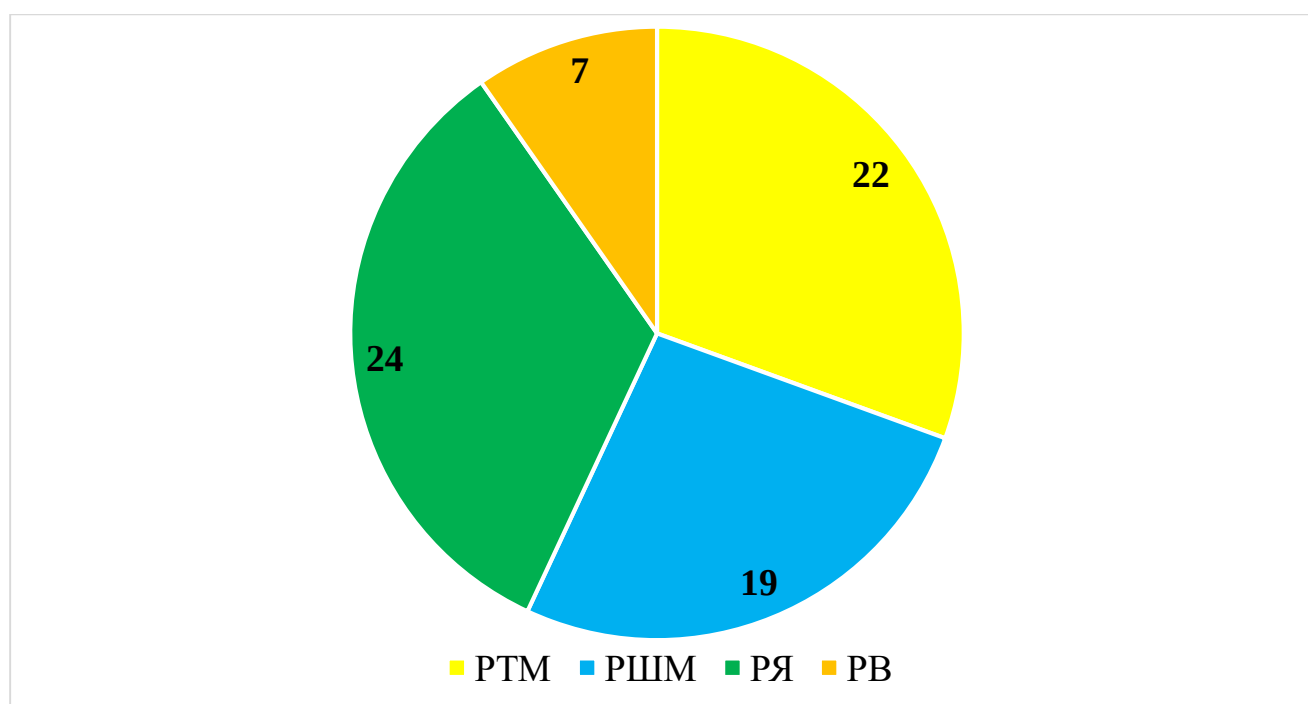


Рисунок 3.14 - Структура ЗНО женских половых органов у пациенток с тяжелым течением COVID-19

Средний возраст исследуемой когорты составил $56,96 \pm 7,55$ лет. Продолжительность госпитализации варьировала от 7 до 19 дней, при среднем значении $13,0 \pm 3,79$ суток. Распределение длительности пребывания в стационаре было следующим: 7 дней - 5,56 %, 8 дней - 12,50 %, 9 дней - 11,11 %, 10 и 11 дней - по 2,78 %, 12 дней - 11,11 %, 13 дней - 4,17 %, 14 дней - 8,33 %, 15 дней - 12,50 %, 16 дней - 8,33 %, 17 дней - 5,56 %, 18 дней - 8,33 % и 19 дней - 6,94 % (таблица 3.24).

Оценка тяжести состояния пациенток осуществлялась по совокупности признаков, включавших объём поражения лёгочной ткани, определённый с помощью КТ, наличие признаков дыхательной недостаточности, а также выраженность синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). При поступлении 46 пациенток (63,9 %) соответствовали категории КТ-2, а у 26 (36,1 %) была диагностирована степень КТ-3. В отделение интенсивной терапии (ОИТ) было переведено 37 женщин, что составило 51,4 % от общего числа госпитализированных.

Таблица 3.24 - Сроки госпитализации пациенток с тяжелым течением COVID-19

Срок госпитализации	Число пациентов	
	Абс.	%
7 дней	4	5,56%
8 дней	9	12,50%
9 дней	8	11,11%
10 дней	2	2,78%
11 дней	2	2,78%
12 дней	8	11,11%
13 дней	3	4,17%
14 дней	6	8,33%
15 дней	9	12,50%
16 дней	6	8,33%
17 дней	4	5,56%
18 дней	6	8,33%
19 дней	5	6,94%

Мониторинг лабораторных маркеров включал последовательное измерение уровней Д-димера и СРБ в день госпитализации, на 3-й, 7-й, 10-й и 14-й сутки при условии продолжения пребывания в стационаре. IL-6 определяли только у пациенток, находящихся в ОИТ, на 3-й (n = 37) и 14-й (n = 30) день (таблица 3.25).

Таблица 3.25 - Динамика уровней Д-димера, СРБ и IL-6 у пациенток с тяжелым течением COVID-19

Показатель М ± σ	День госпитализации				
	1-й n = 72	3-й n = 72	7-й n = 68	10-й n = 49	14-й n = 30
Д-димер, мкг/л	2825,60 ± 1366,5	2439,22 ± 1204,00	4011,01 ± 1027,10	4563,64 ± 2645,40	3640,32 ± 1641,60
СРБ, мг/л	11,18 ± 2,40	14,82 ± 4,30	20,95 ± 11,07	13,47 ± 7,90	20,83 ± 8,70
IL-6, пг/мл	-	19,94 ± 7,95	-	-	17,91 ± 9,25

При этом на 3-е сутки достоверных различий в уровне Д-димера (p = 0,089) и СРБ (p = 0,062) установлено не было. Вместе с тем, к 7-му дню выявлялось достоверное нарастание обоих показателей (p < 0,01). На 10-е и 14-е сутки динамика Д-димера не достигала статистической значимости (p = 0,103 и p = 0,072).

соответственно). В отношении СРБ зафиксировано его достоверное снижение на 10-й день ($p=0,033$), за которым следовало значительное повторное повышение к 14-му дню ($p=0,027$), что может быть обусловлено тяжестью состояния оставшихся в стационаре пациенток. Концентрация IL-6 не демонстрировала значимых колебаний ($p=0,14$), вероятно вследствие ограниченности выборки и исходной высокой выраженности воспалительного ответа у всех включённых в этот анализ пациенток.

Несмотря на проведение АКТ, в 9 случаях (12,5 %) был выявлен клинически значимый ТГВ, а у 4 пациенток (5,6 %) - ТЭЛА. Из них 6 эпизодов ТГВ и 3 случая ТЭЛА привели к летальному исходу. Всего по причине острой сердечно-лёгочной недостаточности скончались 14 пациенток (19,44 %), из них трое - на 16-е сутки, трое - на 17-е, трое - на 18-е и четверо - на 19-е сутки от момента госпитализации (рисунок 3.15)

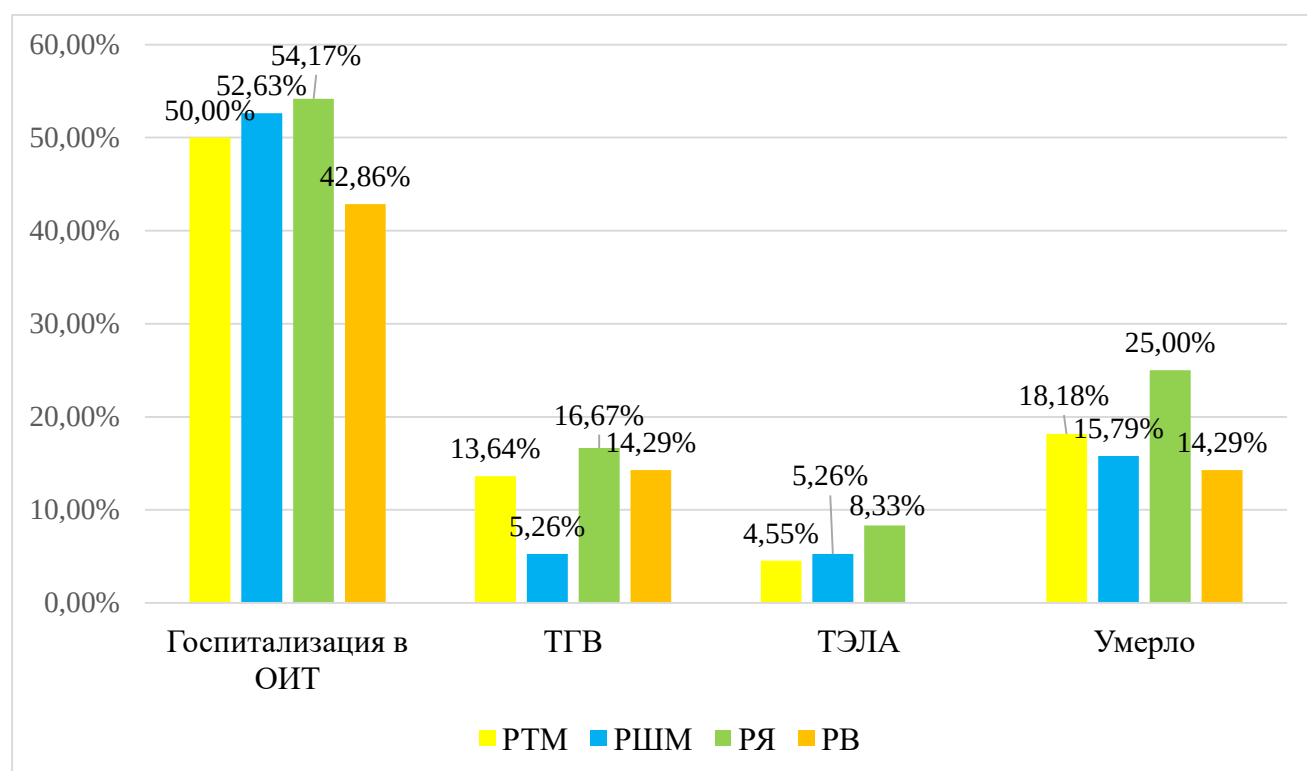


Рисунок 3.15 - Неблагоприятные исходы тяжелого течения COVID-19 у пациенток с ЗНО женских половых органов

Одним из приоритетных направлений исследования явилась попытка определить прогностическое значение нарушений в системе гемостаза, в частности

по параметрам оси vWF/ADAMTS13. Для этого на 3-7-й день у всех пациенток проводилось измерение уровня ADAMTS13, его активности, концентрации специфического ингибитора ADAMTS13, а также уровня vWF. (таблица 3.26).

Таблица 3.26 - Показатели оси vWF/ADAMTS13 у пациенток с тяжелым течением COVID-19

Показатель	Референсные значения	М ± σ
Уровень ADAMTS13, МЕ/л	410-1410	889,60 ± 186,31
Активность ADAMTS13, МЕ/мл	0,5-1,6	0,68 ± 0,40
Ингибитор ADAMTS13, МЕ/мл	< 0,4	6,72 ± 3,41
Уровень vWF, МЕ/л	500-2000	1935,57 ± 382,92
Соотношение vWF/ADAMTS13		2,38 ± 0,99

По результатам расчёта соотношения vWF/ADAMTS13 средние значения составили: уровень ADAMTS13 - 889,60±186,31 МЕ/л, активность - 0,68±0,40 МЕ/мл, ингибитор ADAMTS13 - 6,72±3,41 МЕ/мл, vWF - 1935,57±382,92 МЕ/л, соотношение vWF/ADAMTS13 - 2,38±0,99

Следует подчеркнуть, что показатели оси vWF/ADAMTS13 в целом по группе отличались высокой вариабельностью. Однако при анализе подгруппы пациенток, находившихся в ОИТ (n = 37), разброс показателей значительно снижался, а уровень нарушений возрастал (таблица 3.27).

Таблица 3.27 - Показатели оси vWF/ADAMTS13 у пациенток ОИТ

Показатель	Референсные значения	М ± σ
Уровень ADAMTS13, МЕ/л	410-1410	738,35 ± 107,88
Активность ADAMTS13, МЕ/мл	0,5-1,6	0,35 ± 0,16
Ингибитор ADAMTS13, МЕ/мл	< 0,4	9,45 ± 2,03
Уровень vWF, МЕ/л	500-2000	2258,16 ± 182,61
Соотношение vWF/ADAMTS13		3,16 ± 0,74

У этих пациенток средние значения составили: уровень ADAMTS13 - 738,35±107,88 МЕ/л, активность - 0,35±0,16 МЕ/мл, ингибитор - 9,45±2,03 МЕ/мл, vWF - 2258,16±182,61 МЕ/л, соотношение vWF/ADAMTS13 - 3,16±0,74. Все

параметры данной оси достоверно различались по сравнению с показателями у пациенток, не нуждавшихся в интенсивной терапии ($p < 0,01$).

Таким образом, у онкогинекологических пациенток с тяжёлым течением COVID-19 наблюдалось одновременное снижение как уровня, так и активности ADAMTS13 при выраженном повышении vWF, что отражает дисбаланс в системе гемостаза. На основании полученных данных можно предположить, что соотношение vWF/ADAMTS13 выше 2,1 может рассматриваться как ранний маркёр неблагоприятного течения заболевания, поскольку именно такой уровень был зарегистрирован у всех пациенток, находившихся в ОИТ. Более того, у 13 пациенток, у которых на фоне лечения развились ТГВ или ТЭЛА, значение этого индекса на 3-7-е сутки превышало 3,3 и составляло в среднем $4,0 \pm 0,48$, что может свидетельствовать о предиктивной значимости данного показателя.

Особое внимание заслуживают результаты, полученные при анализе подгруппы пациенток с летальным исходом ($n=14$) (таблица 3.28).

Таблица 3.28 - Показатели оси vWF/ADAMTS13 у скончавшихся от COVID-19 пациентов

Показатель	Референсные значения	$M \pm \sigma$
Уровень ADAMTS13, МЕ/л	410-1410	$648,3 \pm 67,4$
Активность ADAMTS13, МЕ/мл	0,5-1,6	$0,2 \pm 0,1$
Ингибитор ADAMTS13, МЕ/мл	$< 0,4$	$11,2 \pm 1,4$
Уровень vWF, МЕ/л	500-2000	$2407,9 \pm 130,9$
Соотношение vWF/ADAMTS13		$3,8 \pm 0,6$

У этой когорты ось vWF/ADAMTS13 демонстрировала наиболее выраженные сдвиги: уровень ADAMTS13 - $648,3 \pm 67,4$ МЕ/л, активность - $0,2 \pm 0,1$ МЕ/мл, ингибитор - $11,2 \pm 1,4$ МЕ/мл, vWF - $2407,9 \pm 130,9$ МЕ/л, соотношение vWF/ADAMTS13 - $3,8 \pm 0,6$. Эти параметры достоверно отличались как от показателей пациенток, находившихся на обычном стационарном лечении, так и от выживших пациенток из ОИТ ($p < 0,01$). Таким образом, полученные данные подтверждают не только клиническую значимость оценки оси vWF/ADAMTS13, но и возможность её использования для ранней стратификации риска,

прогнозирования тромботических осложнений и летального исхода при COVID-19 у онкологических пациенток.

3.7 Стратегия ведения онкогинекологических пациенток с рецидивирующими тромбозами

В рамках 6 этапа исследования была проведена оценка клинических исходов у пациенток с РЯ III-IV стадии, у которых в ходе противоопухолевого лечения развились рецидивирующие эпизоды ВТЭО. Группа I включала 66 пациенток, получавших длительную АКТ с целью вторичной профилактики тромбозов. Для сопоставления эффективности АКТ была сформирована группа сравнения (группа II), в которую вошли 60 пациенток, сопоставимых по ключевым клиничко-прогностическим характеристикам, но не получавших АКТ в отдалённом периоде. Сравнительный анализ между группами позволил оценить эффективность АКТ и частоту рецидивов ВТЭО.

По результатам стратификации по шкале Khorana, высокий ВТЭО (≥ 3 баллов) был зарегистрирован у 38 пациенток I группы (57,6%), в то время как среди пациенток II группы аналогичный показатель отмечен лишь у 14 женщин (23,3%). Напротив, промежуточный уровень риска (1-2 балла) достоверно чаще встречался во II группе, достигая 76,7% по сравнению с 42,4% в I группе ($p < 0,01$) (таблица 3.29).

Интеграция показателя Д-димера в алгоритм оценки риска позволила уточнить стратификацию пациенток при использовании модифицированной версии шкалы Vienna-CATs (с исключением показателя уровня Р-селектина, недоступного в условиях рутинной практики). При таком подходе выявлены более выраженные различия между когортами. Высокий риск развития ВТЭО был диагностирован у 41 пациентки (62,1 %) из основной группы, включающей женщин с ранее зарегистрированными тромбозами, тогда как среди пациенток контрольной группы аналогичный уровень риска отмечался лишь в 11 случаях (18,3 %). Напротив, в категории среднего риска преобладали лица без

тромботических эпизодов: 81,7 % по сравнению с 37,9 % в основной группе, что подтверждено статистически значимым различием ($p < 0,01$).

Таблица 3.29 - Стратификация рисков ВТЭО по шкалам Khorana, Vienna-CATs и TiC-Onco

Шкала	Риск ВТЭО		I группа n = 66	II группа n = 60
Khorana	≥ 3 баллов	n	38	14
		%	57,6	23,3
	1-2 балла	n	28	46
		%	42,4	76,7
Vienna-CATs	Высокий риск	n	41	11
		%	62,1	18,3
	Средний риск	n	25	49
		%	37,9	81,7
TiC-Onco	Высокий риск	n	48	16
		%	72,7	26,7
	Средний риск	n	18	44
		%	27,3	73,3

Сходная закономерность прослеживалась и при применении шкалы TiC-Onco, учитывающей молекулярно-генетические маркеры. В I группе высокий риск по данной шкале был установлен у 48 пациенток (72,7%), тогда как среди женщин II группы – только у 16 пациенток (26,7%) ($p < 0,01$). При этом средний риск достоверно преобладал у больных без эпизодов ВТЭО, достигая 73,3% против 27,3% в когорте с тромботическим анамнезом. Полученные данные подчёркивают значимость генетически детерминированных факторов в формировании тромботического риска у больных онкогинекологического профиля.

Для проведения дифференцированной оценки генетически обусловленного тромботического риска всем участницам исследования был выполнен молекулярно-генетический анализ, направленный на выявление наиболее клинически значимых наследственных форм тромбофилии (таблица 3.30).

Таким образом, включение показателя Д-димера в модифицированную версию шкалы Vienna-CATs, а также использование шкалы TiC-Onco, учитывающей молекулярно-генетические предикторы, позволили повысить

чувствительность стратификации и подтвердили важную роль наследственных факторов в формировании тромботического риска у онкогинекологических пациенток.

Таблица 3.30 - Распределение генетических мутаций, ассоциированных с тромбофилией, в исследуемых группах

Вид мутации		I группа n = 66	II группа n = 60
V Leiden гомозиготная	Абс.	3	0
	%	4,5%	0,0%
FV Leiden гетерозиготная	Абс.	8	3
	%	12,1%	5,0%
MTHFR гомозиготная	Абс.	13*	2
	%	19,7%	3,3%
MTHFR гетерозиготная	Абс.	16*	4
	%	24,2%	6,7%
Мутация протромбина	Абс.	8	2
	%	12,1%	3,3%
Полиморфизм PAI-1	Абс.	11	4
	%	16,7%	6,7%
Полиморфизм тромбоцитарных ГП	Абс.	12*	1
	%	18,2%	1,7%
Примечание: * - наличие достоверной разницы между группами ($p < 0,05$)			

У пациенток I группы наличие хотя бы одной тромбофилической мутации было установлено у 48 женщин (72,7%), что указывает на высокий уровень генетической предрасположенности к тромбозам в данной когорте. Наиболее распространёнными генетическими мутациями оказались следующие: у 24,2% пациенток выявлен гетерозиготный вариант полиморфизма гена MTHFR, гомозиготная форма - в 19,7% случаев. Полиморфизм гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов обнаружен у 18,2% обследованных, мутация гена PAI-1 - у 16,7% пациенток. Гетерозиготная форма мутации фактора V Leiden - у 12, % женщин. Аналогичная частота (12,1%) была у мутации гена протромбина.

В противоположность этому, во II группе у подавляющего большинства пациенток (73,3 %) мутации, ассоциированные с тромбофилией, не были выявлены. Генетические изменения, включая патогенные варианты гена фактора V и протромбина, обнаруживались существенно реже, а гомозиготные формы

практически отсутствовали. Это подчёркивает различие в профиле генетической предрасположенности между группами и подтверждает обоснованность выделения генетических факторов в качестве ключевых маркеров тромботического риска.

Межгрупповой сравнительный анализ продемонстрировал статистически значимое превышение частоты выявления полиморфизмов гена MTHFR в обеих формах (гетерозиготной и гомозиготной) у пациенток основной группы ($p < 0,01$). Также была установлена достоверная ассоциация полиморфизмов тромбоцитарных гликопротеинов с наличием тромботических осложнений ($p < 0,01$). Для остальных маркеров, включая мутации факторов V и II, а также вариации гена PAI-1, зафиксирован тренд к большей распространённости среди пациенток с ВТЭО, однако уровень статистической значимости в данных подгруппах не был достигнут, что может быть обусловлено ограниченным объёмом выборки или смешанным влиянием модифицирующих факторов внешней среды.

У пациенток I группы с рецидивирующими проводилась длительная АКТ, направленная на вторичную профилактику тромбозов. Продолжительность терапии составляла от 60 до 72 месяцев, в зависимости от клинической динамики, лабораторных параметров и индивидуального риска осложнений. Все пациентки получали препараты из группы ПОАК, в соответствии с современными рекомендациями и с учётом функционального состояния почек, показателей гемостаза и общего соматического статуса. Использовались следующие схемы: дабигатран в дозировке 50 мг дважды в сутки, ривароксабан - 10 мг однократно в день, апиксабан - по 2,5 мг дважды в сутки. Назначение конкретного препарата осуществлялось с учётом клиренса креатинина и текущих значений Д-димера, который рассматривался как индикатор остаточной гиперкоагуляции. При появлении признаков рецидива ВТЭО либо развитии геморрагических проявлений проводилась адаптация терапии: осуществлялась коррекция дозы, временная приостановка или смена антикоагулянта. Такой алгоритм позволил реализовать персонифицированный и безопасный подход к контролю тромботического риска в условиях длительного лечения. Полученные клинические результаты впоследствии были подвергнуты сравнительному анализу с когортой пациенток, не

получавших антикоагулянтной профилактики, что позволило оценить потенциальное влияние терапии на частоту рецидивов ВТЭО.

Выбор препарата для длительной АКТ в основной группе осуществлялся индивидуально с учётом общего соматического статуса, оценки риска геморрагических осложнений и функции почек (рисунок 3.16).

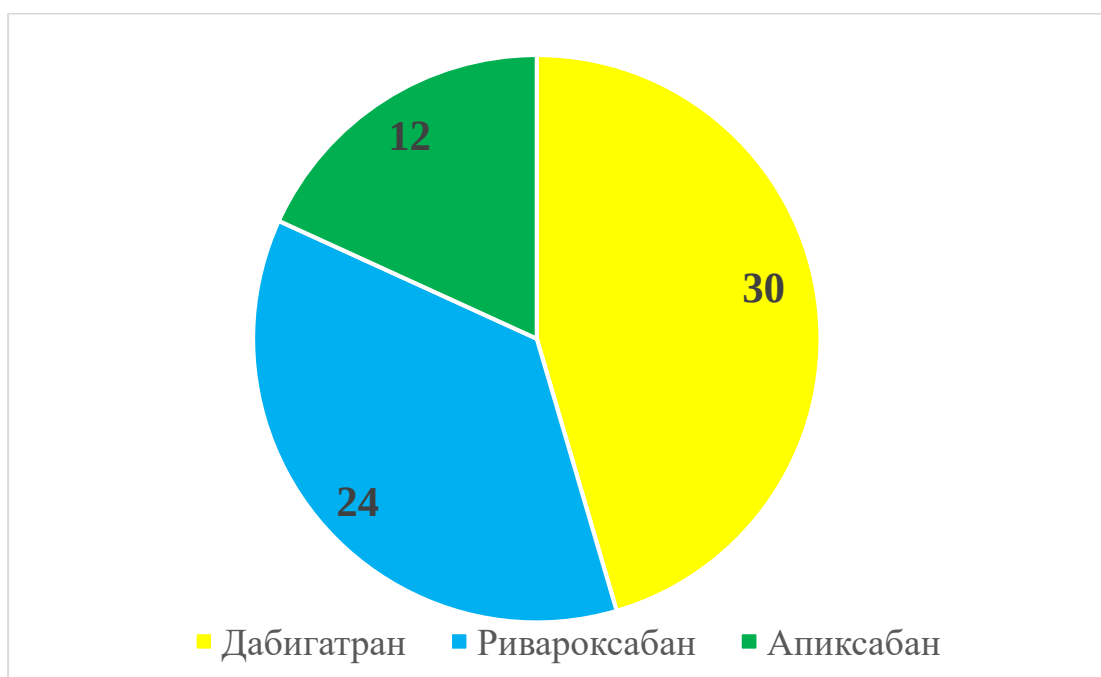


Рисунок 3.16 - Вид назначенной АКТ профилактики для длительной ВТЭО в I группе

Дабигатран был назначен 30 пациенткам (45,5%) преимущественно при удовлетворительном клиренсе креатинина и низкой вероятности кровотечений со стороны желудочно-кишечного тракта. Ривароксабан, обладающий высокой биодоступностью и удобством дозирования, использовался у 24 пациенток (36,4%) в качестве базового средства длительной профилактики ВТЭО. Апиксабан, обладающий оптимальным профилем безопасности в онкологической популяции и демонстрирующий низкую частоту желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с другими представителями группы прямых оральных антикоагулянтов, был назначен 12 пациенткам (18,1 %). Основными клиническими показаниями к выбору именно этого препарата служили наличие сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, включая хронический гастрит, язвенную болезнь в

стадии ремиссии, а также лабораторно или клинически подтверждённая склонность к геморрагическим проявлениям. Такой выбор обеспечивал снижение риска осложнений и соответствовал принципам индивидуализированного подбора антикоагулянтной терапии с учётом профиля безопасности препарата и общего соматического состояния пациентки.

В ходе длительного проспективного наблюдения, продолжавшегося от 60 до 72 месяцев, в I группе, получавшей пролонгированную АКТ, были зафиксированы рецидивы ВТЭО у 12 пациенток (18,2 %). Из них у 8 женщин (12,1 %) развился ТГВ, а у 4 пациенток (6,1 %) диагностирована ТЭЛА. В то же время, во II группе, где длительная антикоагулянтная профилактика не проводилась, ВТЭО были зарегистрированы у 10 пациенток (16,7 %), включая 7 случаев ТГВ (11,7 %) и 3 эпизода ТЭЛА (5,0 %) (рисунок 3.17)

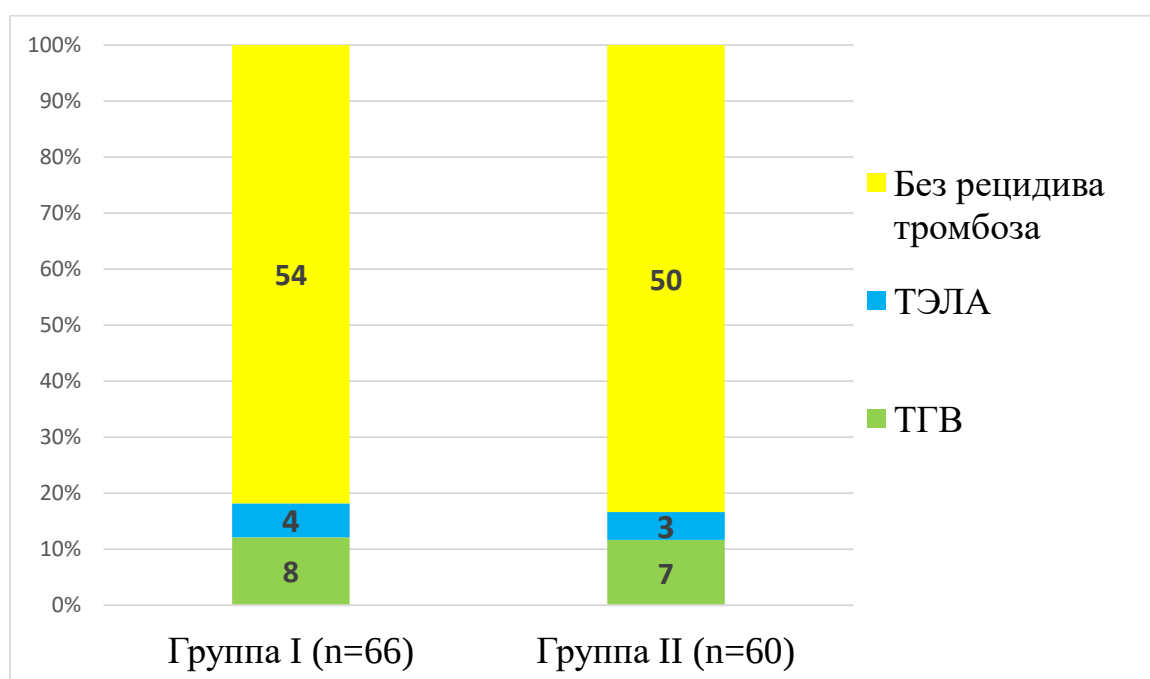


Рисунок 3.17 - Эпизоды ВТЭО в ходе длительного наблюдения

Несмотря на эффективность антикоагулянтной профилактики, в основной группе были также зафиксированы нежелательные явления, связанные с геморрагическим компонентом: у 4 пациенток (6,1 %) развились массивные кровотечения, потребовавшие интенсивной терапии, а у 14 пациенток (21,2 %) отмечены клинически значимые, но умеренные геморрагии, не потребовавшие

экстренной госпитализации. Таким образом, суммарный профиль безопасности длительной антикоагулянтной терапии в онкогинекологической популяции может быть расценён как удовлетворительный при условии строгого соблюдения принципов индивидуализации лечения и динамического мониторинга параметров системы гемостаза.

Ни в дизайн, ни в задачи нашего исследования не входил анализ онкологических исходов, в частности частоты рецидивов основного заболевания. Основное внимание было сосредоточено на оценке эффективности длительной АКТ как стратегии вторичной профилактики ВТЭО у пациенток с РЯ III-IV стадии. Однако в ходе многомесячного наблюдения выявился неожиданный, но чрезвычайно значимый феномен: на фоне длительного приёма ПОАК существенно снижалась частота рецидивов РЯ в основной группе по сравнению с когортой пациенток, не получавших продолжительной АКТ.

Это наблюдение носит не просто статистический характер - оно представляет собой потенциально новую клиническую парадигму. Ранее в литературе обсуждались отдельные аспекты связи между системой гемостаза и опухолевым ростом: участие тромбоцитов, тромбина и фактора Ха, NETs в инвазии, ангиогенезе, миграции опухолевых клеток, взаимодействии с внеклеточным матриксом. Однако именно в условиях длительного, непрерывного ингибирования этих ключевых звеньев коагуляционного каскада мы впервые получили убедительные данные, что подобное вмешательство может влиять не только на тромботический риск, но и на риск рецидива злокачественного процесса у больных с тяжёлым, агрессивным течением заболевания.

Таким образом, мы не просто наблюдаем «побочный» эффект терапии, а, возможно, фиксируем новую терапевтическую перспективу в онкогинекологии. Эти результаты требуют дальнейшей верификации, но уже сейчас они открывают обоснованную гипотезу о двойной роли антикоагулянтов в ведении пациенток с РЯ: как средств профилактики ВТЭО и как возможных модуляторов опухолевой регрессии и предотвращения рецидивирования.

В I группе рецидив РЯ был зарегистрирован у 21 (31,8 %) женщины в течение периода наблюдения. Во II группе, не получавшей АКТ и сопоставимой по возрасту, стадии заболевания и объёму проведённого лечения, частота рецидивов составила 39 случаев (66,0%), что вдвое превышает аналогичный показатель основной группы. Полученные различия были статистически значимыми ($p < 0,05$), подтверждая наличие достоверной связи между применением АКТ и снижением вероятности рецидива опухоли (рисунок 3.18).

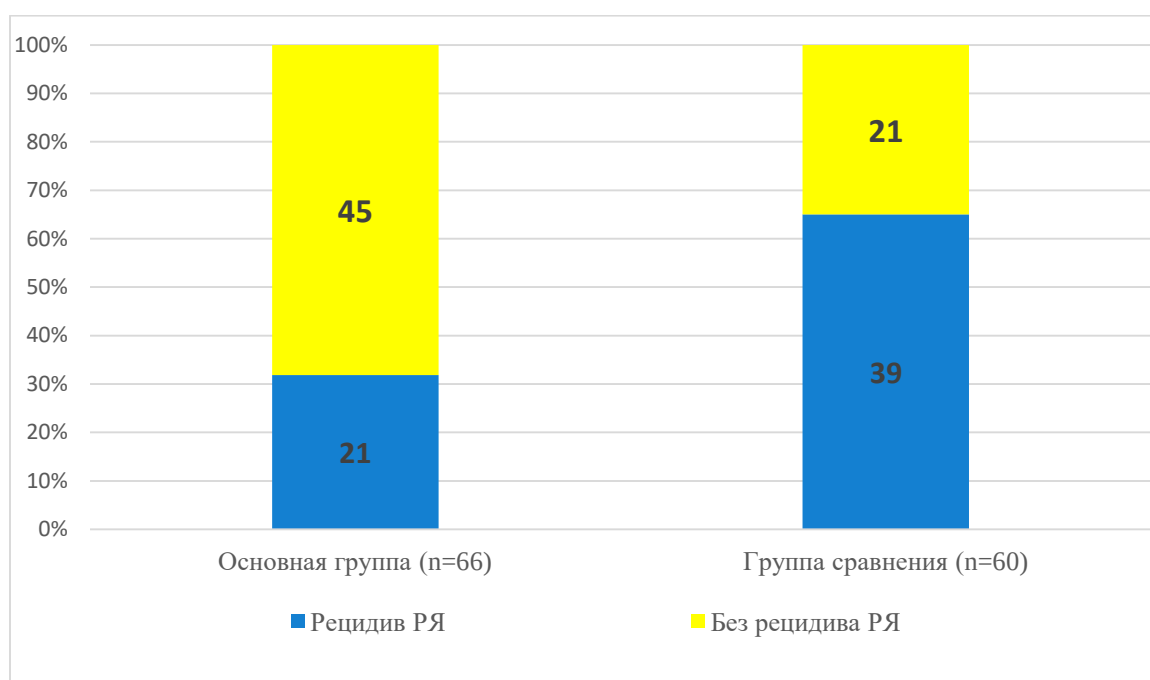


Рисунок 3.18 - Частота рецидивов РЯ в ходе длительного наблюдения

При анализе временных характеристик рецидивирования было установлено, что в I группе медианное время до развития рецидива составила 21,4 месяца (межквартильный размах: 18,1-25,9), тогда как во II группе данный показатель составил 13,7 месяца (межквартильный размах: 9,2-18,5), что свидетельствует не только о снижении частоты рецидивирования, но и о его более позднем наступлении на фоне длительной АКТ.

Таким образом, длительное применение АКТ у пациенток с РЯ, назначенное из-за наличия рецидивирующих ВТЭО, может рассматриваться не только как эффективный инструмент профилактики ВТЭО, но и как потенциально значимый

фактор, способный модифицировать биологическое поведение опухоли и влиять на темпы её прогрессирования.

3.8 Клинические особенности тромбозов редких форм и локализаций у онкогинекологических больных

Тромбозы сосудов редкой локализации, включая поражение печёночных вен (синдром Бадда-Киари), мезентериальных, селезёночных, яичниковых вен, вен сетчатки, синусов твёрдой мозговой оболочки, а также тромбоз воротной вены, представляют собой сложную клинико-диагностическую задачу, обусловленную неспецифичностью клинических проявлений, риском отсроченной диагностики и высокой вероятностью жизнеугрожающих осложнений. Их течение нередко характеризуется малоспецифичными симптомами или субклинической манифестацией, что затрудняет своевременную диагностику.

Формирование тромбозов редкой локализации обусловлено воздействием множественных факторов риска, среди которых основное значение имеют врождённые и приобретённые формы тромбофилии. Однако особое место в патогенезе данной категории сосудистых осложнений занимает злокачественный опухолевый процесс. Онкологические заболевания инициируют целый каскад прокоагулянтных и противотромботических механизмов, формирующих устойчивое состояние гиперкоагуляции.

Ключевые патогенетические компоненты включают:

Системные эффекты опухоли на организм:

- развитие хронического воспаления и системной острофазовой реакции;
- гиперпротеинемия и диспротеинемия с повышением вязкости крови;
- некроз опухолевых участков с активацией тканевого фактора;
- компрессия сосудистых структур метастатическими конгломератами и опухолевыми узлами.

Опухольассоциированные механизмы:

- гиперэкспрессия тканевого фактора (ТФ) на мембранах опухолевых клеток;

- активация фибринолиза через uPA и активаторы плазминогена;
- взаимодействие опухоли с тромбоцитами, способствующее их агрегации и микротромбообразованию;
- дисфункция эндотелия с экспрессией молекул адгезии и увеличением проницаемости;
- стимуляция ангиогенеза, создающего новые, часто нефункциональные сосудистые русла с нарушенной гемодинамикой.

По литературным данным, у пациентов с дефицитом антитромбина III мезентериальный тромбоз развивается приблизительно в 10% случаев. При дефиците протеина C данный тип сосудистого осложнения выявляется в 6% наблюдений, тогда как при врождённой недостаточности протеина S - в 4% случаев. Эти данные подчёркивают значимость нарушений системы естественных антикоагулянтов как одного из ключевых патогенетических механизмов формирования тромбозов в атипичных анатомических зонах. Кроме того, АФС демонстрирует тесную ассоциацию с тромбозами редкой локализации, особенно при вовлечении церебрального, абдоминального или глазничного сосудистого русла. Присутствие АФА способствует нарушению эндотелиальной функции, индуцирует экспрессию тканевого фактора и снижает активность фибринолитической системы, что в совокупности формирует устойчивый тромботический фон, часто резистентный к стандартной терапии.

Таким образом, тромбозы редкой локализации при злокачественных новообразованиях следует расценивать как маркер системной гиперкоагуляции опухолевого генеза и потенциальный предиктор неблагоприятного прогноза, требующий комплексной диагностики с обязательным исключением тромбофилических состояний, в том числе АФС.

Тромбозы редких локализаций могут быть первым клиническим симптомом скрыто протекающих ЗНО. Этот феномен подтверждается многочисленными исследованиями, демонстрирующими, что тромбофилия в данном случае является адаптивной реакцией организма, направленной на ограничение распространения

опухолевых клеток. Опухолевые клетки активируют тромбоциты и моноциты, что усиливает агрегацию и способствует формированию тромботических масс. Формирование микротромбов в зоне опухолевого роста способствует её локализации, но также усиливает гипоксию, поддерживающую агрессивный фенотип опухоли и её метастатическую активность. Связанные с опухолью макрофаги усиливают местный воспалительный ответ, что приводит к формированию локального ДВС-синдрома.

Тромбозы редких локализаций отличаются неспецифичностью симптомов, что затрудняет своевременную диагностику. Например, синдром Бадда-Киари проявляется болью в животе, асцитом и увеличением печени, но часто остаётся нераспознанным до стадии выраженной печёночной недостаточности. Мезентериальный тромбоз может имитировать острый живот, но при отсутствии ишемии диагностируется с опозданием. Тромбоз вен сетчатки может быть первым проявлением как опухоли, так и системного тромбофилического состояния.

Использование современных методов визуализации (МРТ, КТ-ангиография) и лабораторных маркеров тромбофилии (Д-димер, ТАТ-комплексы, PF4) значительно повышает точность диагностики.

Таким образом, тромбозы редких локализаций представляют собой сложную диагностическую задачу, особенно в контексте онкологических заболеваний. Их развитие связано с врождёнными и приобретёнными формами тромбофилии, которые усугубляются гиперкоагуляционным состоянием, индуцированным опухолевыми клетками.

Понимание механизмов их развития и взаимосвязи с ЗНО открывает перспективы для более ранней диагностики скрытых онкологических процессов и разработки эффективных стратегий профилактики и лечения. Учитывая высокую ассоциацию таких тромбозов с наследственными формами тромбофилии и АФС, рекомендовано их обязательное исключение у пациентов с нетипичными тромбозами, что особенно важно для своевременного начала терапии и улучшения прогноза.

3.8.1 Клиническое наблюдение 1

Пациентка Н., 36 лет, поступила в хирургическое отделение с жалобами на острые боли в нижних отделах живота, субфебрильную температуру, напряжение передней брюшной стенки и локальную болезненность в правой подвздошной области. Объективное обследование выявило положительные симптомы раздражения брюшины, в связи с чем при наличии лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево была заподозрена острая хирургическая патология. Пациентке выполнена экстренная лапароскопия по поводу предполагаемого острого аппендицита.

В ходе оперативного вмешательства признаков воспаления червеобразного отростка не выявлено. При ревизии брюшной полости обращали на себя внимание синюшные, отёчные правые придатки, увеличение и болезненность матки, однако признаков перекрута не отмечено. Пациентка переведена в гинекологическое отделение с рабочим диагнозом "острый эндометрит, сальпингоофорит". Несмотря на начатую антибактериальную и симптоматическую терапию, клиническое улучшение не наступило. На фоне сохраняющейся лихорадки и прогрессирующего отёка правой нижней конечности с иррадиирующей болью было выполнено КТ органов малого таза.

По результатам КТ выявлены признаки тромбоза правой яичниковой и общей подвздошной вен, увеличенные регионарные лимфоузлы и неопластическое образование тела матки с нечеткими контурами и признаками инфильтративного роста. Назначена антикоагулянтная и тромболитическая терапия с использованием бемипарина натрия. Проведена аспирационная биопсия эндометрия, гистологически верифицирована низкодифференцированная аденокарцинома эндометрия.

Пациентка переведена в специализированное онкогинекологическое отделение с диагнозом: рак тела матки T2N1M0, тромбоз правой яичниковой и общей подвздошной вен. После коррекции коагуляционного статуса и проведения антикоагулянтной подготовки (бемипарин натрия 3500 анти-Ха МЕ за 4 часа до

операции) выполнено радикальное оперативное вмешательство в объеме расширенной гистерэктомии с лимфодиссекцией (операция Вертгейма). Одновременно сосудистыми хирургами проведена тромбэктомия с установкой кава-фильтра. Интраоперационная кровопотеря составила 1200 мл, инфузионная терапия включала переливание 400 мл свежзамороженной плазмы и 1200 мл раствора реополиглюкина.

В послеоперационном периоде продолжена антикоагулянтная терапия бемипарином натрия (3500 анти-Ха МЕ 1 раз в сутки, 10 дней), затем – переход на прямой ингибитор фактора Ха (ривароксабан 20 мг/сутки). Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 11 сутки после операции.

Из анамнеза установлено наличие 5 беременностей, одна из которых завершилась выкидышем, а одна – преждевременными родами на фоне преэклампсии и ФПН. В послеродовом периоде пациентка отмечала транзиторные неврологические нарушения, расцененные как преходящее нарушение мозгового кровообращения. В анамнезе – эпизод тромбофлебита правой голени на фоне приёма гормональной контрацепции, острый эндометрит и сальпингоофорит после последнего аборта. В течение последних лет гинеколог не наблюдалась.

Семейный анамнез отягощён: мать страдала хроническим тромбофлебитом и была прооперирована по поводу варикозной болезни; бабушка по материнской линии имела аналогичную патологию; у отца в анамнезе два инфаркта миокарда до 60 лет.

В связи с наличием множественных эпизодов тромбозов, акушерских осложнений и семейной предрасположенности, пациентке был проведён расширенный тромбогемостатический скрининг. Результаты обследования выявили сочетанную форму тромбофилии: наличие антифосфолипидных антител в высоком титре (более 80 GPL), гетерозиготную мутацию гена фактора V Leiden, гомозиготную мутацию MTHFR C677T и выраженную гипергомоцистеинемию (36 мкмоль/л), подтверждённую повторным исследованием.

Представленный клинический случай иллюстрирует дебют онкогинекологического заболевания в форме тромбоза яичниковой и подвздошной

вен, осложнённого гиперкоагуляцией на фоне сочетанной формы тромбофилии. Своевременное распознавание тромботических проявлений, проведение дооперационной антикоагулянтной подготовки и мультидисциплинарный подход обеспечили возможность успешного хирургического лечения. Данный случай подчёркивает необходимость онконастороженности при необъяснимых тромботических событиях у молодых женщин с отягощённым акушерским и семейным анамнезом.

3.8.2 Клиническое наблюдение 2

Пациентка К. 31 года, находившаяся на сроке беременности 32-33 недели, была госпитализирована в родильный дом с диагнозом умеренной преэклампсии. На момент поступления жаловалась на появление перед глазами «мушек», затуманивание зрения и сужение поля зрения слева. Из анамнеза: ранее тромботических эпизодов, онкологических заболеваний у себя и близких родственников не отмечала. Результаты лабораторных и инструментальных обследований, проведённых до беременности, находились в пределах нормы.

В связи с ухудшением состояния диагноз был пересмотрен на «тяжёлая преэклампсия/эклампсия», после чего в экстренном порядке была проведена операция кесарева сечения. Родился живой недоношенный мальчик, масса тела 1400 г, длина тела 38 см, оценка по шкале Апгар - 4-6 баллов. Новорождённый был переведён в отделение интенсивной терапии новорождённых.

Во время операции, после извлечения плода, хирург обратил внимание на наличие опухолевидного образования в области правого яичника, размерами около 3,5*4 см, без чётких границ, эластичной консистенции. Было принято решение о проведении резекции образования с последующим срочным гистологическим исследованием, которое выявило наличие низкодифференцированной аденокарциномы яичника с наличием опухолевых клеток по краям препарата.

После ревизии брюшной полости и консилиума с онкогинекологами было установлено распространение опухолевого процесса на матку и её придатки.

Верифицирован диагноз: низкодифференцированная аденокарцинома правого яичника T2N1M0. Выполнена операция надвлагалищной ампутации матки с придатками и резекцией опухолевого образования. Объем интраоперационной кровопотери составил 1100 мл; в ходе операции проведено переливание 400 мл плазмы и 1200 мл коллоидного раствора. Через 8 часов после оперативного вмешательства была начата антикоагулянтная терапия: натрия бемипарин в дозе 3500 анти-Ха МЕ 1 раз в сутки.

Тем не менее уже в раннем послеродовом периоде пациентка продолжала предъявлять жалобы на прогрессирующее ухудшение зрения и сужение поля зрения слева. На следующие сутки после родоразрешения отмечено дальнейшее ограничение поля зрения. Консультация офтальмолога выявила тромбоз центральной артерии сетчатки левого глаза. При проведении ультразвукового доплеровского исследования сосудов сетчатки, головы и шеи выявлены признаки тромбоза центральной артерии сетчатки, а также сужение просвета глазничной и внутренней сонной артерий слева за счёт наличия тромботических наложений в просвете сосудов.

В связи с данной ситуацией доза натрия бемипарина была увеличена до 7000 анти-Ха МЕ в сутки, дополнительно были назначены ретробульбарные инъекции сульфата атропина (0,1% раствор). Также была проведена лазерная тромболизис-терапия с частичным восстановлением кровотока в центральной артерии сетчатки. Однако до момента выписки сохранялось стойкое сужение поля зрения слева до 45%.

Впоследствии введение натрия бемипарина продолжено в дозе 3500 анти-Ха МЕ 2 раза в сутки до момента выписки из стационара. На 14-е сутки после операции пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендацией приёма ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

Общая продолжительность антикоагулянтной терапии на момент описания составила 5 месяцев. Отмечена положительная динамика: степень сужения поля зрения левого глаза уменьшилась до 15%.

3.8.3 Клиническое наблюдение 3

Пациентка М. 36 лет, находилась под наблюдением с диагнозом умеренной преэклампсии, начиная с 33-34 недель беременности в связи с выраженными отёками нижних конечностей, повышением артериального давления до 140/95 мм рт.ст. и периодически возникающими, но неострыми головными болями. В личном и семейном анамнезе не отмечала тромботических эпизодов и злокачественных новообразований. По данным лабораторных и инструментальных обследований, проведённых до беременности, отклонений выявлено не было.

На сроке беременности 34-35 недель пациентка была экстренно госпитализирована в родильный дом с диагнозом преэклампсии/эклампсии на фоне внезапного развития генерализованных судорог, психомоторного возбуждения и светобоязни. В связи с клинической картиной было принято решение о проведении экстренного кесарева сечения. Родилась живая недоношенная девочка массой 2350 г, длиной тела 41 см, с оценкой по шкале Апгар 5-7 баллов.

В послеоперационном периоде состояние пациентки продолжало ухудшаться: усиливались головные боли, появились нарушения двигательной активности. Проведено МРТ головного мозга, по результатам которого диагностирован тромбоз поперечного и сигмовидного синусов твёрдой мозговой оболочки. В лабораторных анализах выявлены признаки гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов, повышение уровня Д-димера до 2340 нг/мл. Обнаружены маркеры вторичной антифосфолипидемии: волчаночный антикоагулянт - 1,10% (отрицательный результат), антитела к кардиолипинам - 14,3 Ед/мл (слабо положительный результат). Уровень гомоцистеина составил 18 мкмоль/л. Генетические формы тромбофилии выявлены не были.

Пациентке назначена терапия: кальция надропарин по 0,6 мл дважды в сутки в течение 10 дней, с последующим переходом на варфарин под контролем МНО (в пределах 2-3), а также венотоники и внутривенное введение эуфиллина. Спустя 10 суток от начала терапии отмечена положительная динамика: уменьшение выраженности головной боли. При контрольной МР-веносинусографии через 2

месяца зафиксировано восстановление венозного кровотока в обоих поражённых синусах. На основании лабораторных данных и результатов визуализации антикоагулянтная терапия была прекращена.

Однако спустя 3 месяца после родоразрешения у пациентки развился тромбоз глубоких вен голени. Терапия низкомолекулярным гепарином была возобновлена: вновь назначен кальция надропарин в дозе 0,6 мл в сутки. При проведении КТ органов малого таза выявлено увеличение параметриальных лимфатических узлов и опухолевое образование в проекции правого яичника размерами 2*3 см.

На основании клинико-инструментальных данных установлен диагноз: аденокарцинома правого яичника T1N0M0. Пациентке выполнена операция надвлагалищной ампутации матки с придатками и резекцией опухолевого образования. Послеоперационно терапия надропарином продолжена в лечебной дозе в течение 10 дней, с последующим переходом на профилактический режим, который длился 3 месяца.

3.8.4 Клиническое наблюдение 4

Пациентка А., 62 лет, с установленным диагнозом РЯ IV стадии (T1B N0 M0), была переведена из онкологического диспансера в специализированный стационар, оказывающий медицинскую помощь больным с COVID-19, с подтверждённой коронавирусной инфекцией (U07.1). При поступлении диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония (J12.8), расцененная как осложнение вирусного процесса. Течение заболевания было отягощено онкологическим анамнезом и признаками гиперкоагуляции.

Объективное состояние при поступлении: состояние пациентки средней степени тяжести. Жалобы на выраженную слабость, сухой непродуктивный кашель, одышку при минимальной нагрузке. Индекс массы тела – 28,3 кг/м² (избыточная масса тела). Температура тела варьировала в пределах 37,2–37,6 °С. Отмечалась акроцианоз носогубного треугольника, периферические отёки. Частота

сердечных сокращений – 80–86 уд/мин, ЧДД – 18/мин, сатурация кислорода на атмосферном воздухе – 94–96%.

Из-за противоэпидемических ограничений аускультация органов грудной клетки и сердца не проводилась. Диурез и перистальтика сохранены, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта не зафиксировано. Спонтанная дефекация, без признаков желудочно-кишечного кровотечения.

Начатая терапия включала:

- Риамиловир 250 мг × 3 р/сут
- Ибупрофен 400 мг × 2 р/сут
- Эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ × 2 р/сут
- Кларитромицин 500 мг × 1 р/сут
- Омепразол 20 мг × 2 р/сут

Течение заболевания: на третьи сутки госпитализации зарегистрировано ухудшение дыхательной функции: сатурация снизилась до 90–92% на атмосферном воздухе, с подъёмом до 95–96% при подаче кислорода 3–4 л/мин. На фоне повышения уровня Д-димера до 2223 нг/мл, доза эноксапарина увеличена до 6000 анти-Ха МЕ × 2 р/сут. Отмечено повышение СРБ и развитие лейкопении с лимфопенией. С целью иммуносупрессии начата терапия дексаметазоном в дозе 12 мг внутривенно.

К 5-м суткам сохранялось прогрессирование дыхательной недостаточности, несмотря на оксигенотерапию до 8–9 л/мин. На 6-е сутки состояние ухудшилось: сатурация – 88–89% при подаче кислорода 10–12 л/мин. Введён дексаметазон в пульс-режиме, доза увеличена до 56 мг/сут. Уровень Д-димера продолжил рост, в связи с чем доза эноксапарина увеличена до 8000 анти-Ха МЕ × 2 р/сут.

На фоне нарастающего воспалительного ответа (высокий СРБ), лейко- и тромбоцитопении, а также лабораторных признаков цитокинового шторма, пациентке проведено определение уровня интерлейкина-6 и введён толицизумаб в дозе 400 мг внутривенно. КТ грудной клетки выявила прогрессирование поражения лёгких до 60–65% (КТ-3).

Тромботические осложнения: на 7-е сутки выявлен окклюзирующий тромбоз правой подколенной вены по данным дуплексного сканирования. Одновременно на кожных покровах плечевого пояса и туловища появились геморрагические элементы, указывающие на нарастающий геморрагический компонент коагулопатии (рисунок 3.19).



Рисунок 3.19 - Характерные геморрагические пятна на плечах и лопатках

Данный клинический случай иллюстрирует развитие тяжёлой формы COVID-19 у онкологической пациентки с реализацией гиперкоагуляционного синдрома, несмотря на проводимую профилактику и эскалацию дозы НМГ. Развитие тромботического шторма, тромбоз вен нижних конечностей, лабораторные маркеры выраженного воспалительного ответа (повышенный СРБ, IL-6), а также формирующаяся тромбоцитопения соответствовали критериям синдрома активации гемостаза, наблюдаемого при тяжёлом COVID-19.

Комплексное использование антикоагулянтов, системных ГКС и антагониста интерлейкина-6 позволило временно стабилизировать состояние, однако наличие онкологического процесса и выраженная цитокиновая дисрегуляция стали решающими в патогенезе осложнений.

У пациентки с эпителиальным раком яичников, перенёсшей COVID-19, на фоне стандартной и эскалированной антикоагулянтной терапии развился массивный тромбоз, подтверждённый как клинически, так и инструментально. Наличие онкозаболевания и избыточной массы тела являлись факторами, существенно повышающими риск тромботических осложнений, несмотря на проведение медикаментозной профилактики. Данный случай подчёркивает необходимость раннего мониторинга маркеров коагуляции, агрессивной противовоспалительной терапии и возможного пересмотра стандартных доз НМГ у онкопациентов с COVID-19 (таблица 3.31).

Таблица 3.31 - Лабораторные показатели и проводимая терапия за время госпитализации

Сутки госпитализации	1	3	5	6	7	8	9
ОАК							
Гематокрит %	43,4	45,6	46,3	45,8	47,1	49	52
Гемоглобин г/л	134,2	126,3	118,7	109,6	107,1	106,9	105,4
Эритроциты млн/мкл	4,2	4,0	3,9	3,7	3,7	3,4	3,2
Тромбоциты тыс/мкл	273	176	143	112	87	65	43
Лейкоциты тыс/мкл	5,6	4,3	3,8	3,6	3,7	3,9	4,1
Нейтрофилы (общ. число), %	78,1	82	80,7	80,3	80,6	80,8	79,3
Лимфоциты, %	17,8	12,4	11,7	10,5	9,3	7,5	6,8
Моноциты, %	2,7	3,6	5,3	5,8	6,1	7,2	8,6
Эозинофилы, %	1,1	1,5	1,7	2,2	2,5	2,7	3,2
Базофилы, %	0,3	0,5	0,6	1,2	1,5	1,8	2,1
Нейтрофилы тыс/мкл	5,3	6,46	6,6	7,2	7,4	7,3	8,5
Лимфоциты тыс/мкл	1,12	1,04	0,96	0,94	0,92	1,14	0,95
СОЭ мм/ч	27	33	38	42	46	35	32

Продолжение таблицы 3.31

Биохимия крови							
СРБ мг/л	22,5	36,3	47,9	64,7	75,3	54,2	47,5
Ферритин мкг/л	313	378	415	472	532	573	628
Глюкоза ммоль/л	5,8	6,4	9,3	9,6	10,4	15,4	18,2
АЛТ	33,5	38,6	43,6	47,8	52,7	59,1	63,9
АСТ	36,5	41,7	45,8	48,8	57,4	60,9	70,3
Билирубин общ. мкмоль/л	7,21	9,6	18,3	14,6	12,9	19,5	22,7
Креатинин мкмоль/л	67,8	74,7	53,7	84,1	94,4	103,6	112,3
Мочевина мкмоль/л	4,7	5,2	4,4	6,2	7,3	8,9	9,1
Общий белок г/л	72,5	65,3	61,2	57,4	53,7	51,4	49,3
Параметры гемостаза							
D-димер нг/мл	780	2223	1847	2784	2928	3128	3893
Протромбин по Квику, %	105	118	97	124	129	132	137
МНО	0,9	1,29	1,32	1,39	1,51	0,8	0,63
АЧТВ, сек	24,9	19,8	19,1	18,7	18,4	17,3	16,5
ТВ, сек	17	20	23	26	31	15	13
Фибриноген г/л	4,2	5,9	6,3	6,8	7,1	7,4	7,8
Специфические маркеры							
Интерлейкин 6 пг/мл				73,2			
Прокальцитонин				0,340			
АТ комплексу гепарин-ТФ4 Ед/мл					4,78		
Проводимая терапия							
Риамиловир	250 мг 3 раза	250 мг 3 раза	250 мг 3 раза	250 мг 3 раза			
Ибупрофен	400 мг 2 раза	400 мг 2 раза	400 мг 2 раза	400 мг 2 раза	400 мг 2 раза	400 мг 2 раза	400 мг 2 раза
Эноксапарин натрия	4000 2 раза	6000 2 раза	6000 2 раза	8000 2 раза	8000 2 раза		
Кларитромицин	500 мг 1 раз	500 мг 1 раз	500 мг 1 раз				
Линезолид (Зивокс)				в/в 600 мг 2 раза	в/в 600 мг 2 раза	в/в 600 мг 2 раза	в/в 600 мг 2 раза
Дексаметазон		в/в 12 мг	в/в 12 мг	в/в 12 мг	в/в 56 мг	в/в 56 мг	в/в 56 мг
Толицизумаб				в/в 400 мг однократно			

Продолжение таблицы 3.31

Фондапаринукс						5 мг 1 раз	5 мг 1 раз
Кислородная поддержка		3-4 л/мин	8-9 л/мин	10-12 л/мин			
ИВЛ					+	+	+

На фоне нарастающей дыхательной недостаточности, гипоксемии, неэффективности оксигенотерапии через маску с высоким потоком кислорода, пациентка была переведена на неинвазивную искусственную вентиляцию лёгких (НИВЛ). Несмотря на эскалацию интенсивной терапии, в том числе антикоагулянтной и противовоспалительной, отмечалось продолжающееся снижение числа тромбоцитов, что вызвало обоснованное подозрение на развитие ГИТ.

С целью верификации диагноза был выполнен иммуноферментный анализ на антитела к комплексу гепарин-PF4. Полученное значение 4,78 Ед/мл (при норме <1,00 Ед/мл) подтвердило иммунную природу тромбоцитопении и соответствие критериям ГИТ II типа. В связи с этим эноксапарин был немедленно отменён, и антикоагулянтная терапия продолжена введением фондапаринукса в дозе 5 мг подкожно 1 раз в сутки как альтернативного препарата, не индуцирующего синтез антител к комплексу PF4.

На девятые сутки от момента госпитализации, несмотря на проведение интенсивной терапии, включающей НИВЛ и коррекцию коагулопатии с использованием антикоагулянтных средств, у пациентки развился синдром острой сердечно-лёгочной недостаточности. Отмечалась прогрессирующая гипоксемия, резкие нарушения системной гемодинамики и угнетение уровня сознания. Проведение комплекса реанимационных мероприятий, включая сердечно-лёгочную реанимацию, оказалось неэффективным. Констатирован летальный исход.

3.8.5 Клиническое наблюдение 5

Пациентка О., 65 лет, была госпитализирована в отделение неотложной помощи с жалобами на выраженный отек лица, общую слабость, цефалгию и стойкое повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст. Согласно анамнестическим данным, указанные симптомы сохранялись на протяжении последнего месяца, однако за медицинской помощью пациентка ранее не обращалась. Антигипертензивную терапию не получала; купирование болевого синдрома осуществлялось самостоятельно приемом кетопрофена в дозе 100 мг в сутки. Пациентка находилась под динамическим наблюдением в онкологическом стационаре в связи с ранее установленным диагнозом - РЯ ПА стадии (T2aN0M0). В послеоперационном периоде, после выполнения экстирпации матки с придатками, по решению онкологического консилиума ей было рекомендовано проведение химиотерапии с применением митомицина С. Однако на фоне выраженной аллергической реакции и наличия остаточных опухолевых очагов диаметром более 1 см терапевтическая схема была модифицирована: назначена комбинированная терапия гемцитабином и бевацизумабом в дозе 15 мг/кг внутривенно, с интервалом 21 день, планируемое количество курсов – от 18 до 22.

За три недели до обращения за экстренной медицинской помощью в ходе рутинного обследования было выявлено повышение уровня креатинина в сыворотке крови до 121 мкмоль/л, а также протеинурия в пределах до 1 г/сутки. В связи с этими изменениями пациентке было рекомендовано проведение ультразвукового исследования почек и органов брюшной полости, однако назначенное обследование ею проигнорировано.

Объективно: пациентка нормостенического телосложения (ИМТ – 24,6 кг/м²). Кожные покровы и видимые слизистые субиктеричны. Температура тела – 36,9°C. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения, частота – 70–78 уд/мин. Артериальное давление – 165/100 мм рт. ст. Аускультативно - тоны сердца чистые, патологических шумов не выслушивается. Дыхание симметричное, частота – 16 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации,

перистальтика сохранена. Симптом Щеткина–Блюмберга и симптом Пастернацкого с обеих сторон – отрицательные. Дизурических расстройств не отмечено. Дефекация регулярная, без патологических изменений.

Лабораторно-инструментальные данные: уровень креатинина – 155 мкмоль/л; ЛДГ – 440 Ед/л; непрямой билирубин – 40 мкмоль/л (проба Кумбса отрицательная); общий белок – 61 г/л; альбумин – 34 г/л; гемоглобин – 82 г/л; уровень тромбоцитов – 150×10^9 /л; суточная протеинурия – до 1,8 г; гаптоглобин в сыворотке не определялся.

По данным УЗИ почек патологии не выявлено. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 75 уд/мин. С учетом анамнеза и полученных данных пациентка была госпитализирована в нефрологическое отделение с предварительным диагнозом: «Почечная недостаточность неуточненной этиологии (N19)». Назначена диетотерапия с ограничением поваренной соли, эналаприл 2,5 мг в сутки, гидрохлоротиазид 25 мг. Противоопухолевая терапия продолжена по прежней схеме.

На вторые сутки пребывания в стационаре зафиксировано ухудшение состояния: признаки нарастающей желтухи, артериальная гипертензия до 170/110 мм рт. ст., снижение диуреза до 750 мл/сут. В биохимическом анализе крови – анемия (Hb – 75 г/л), гиперкалиемия до 5,9 ммоль/л, выраженный ацидоз (рН крови – 5,9). В общем анализе мочи: удельный вес – 1,028, акантоциты более 5%, гиалиновые и зернистые цилиндры, эритроциты – 5–10 в поле зрения.

Пациентка переведена в ОИТ. Комплексная терапия включала: в/в введение 10% раствора глюконата кальция (20 мл), 20% раствора глюкозы (500 мл) с растворимым инсулином короткого действия (40 ЕД) капельно каждые 3 часа (15–30 ЕД), эналаприл (5 мг) для контроля АД, фуросемид – болюсно 40–80 мг, далее через перфузор – 5–20 мг/ч (до 400 мг), трансфузии альбумина, эритроцитарной массы и СЗП.

На 3-и сутки: креатинин – 200 мкмоль/л, суточная протеинурия – 3,3 г, выраженная диспротеинемия, снижение диуреза до 0,4 мл/кг/ч за последние 12 часов, усиление метаболического ацидоза, ухудшение по шкале Глазго – 8 баллов.

Мочеиспускание – 400 мл по катетеру. Принято решение о начале заместительной почечной терапии (гемодиализ), а также ИВЛ. Фуросемид отменен.

На 4-е сутки – прогрессирование почечной недостаточности, тромбоцитопения, гемолитическая желтуха. Проведена биопсия почек: выявлены признаки тромботической микроангиопатии – внутриклубочковые тромбы, мезангиолиз, отек эндотелия, повреждение тубулоинтерстиция. Установлено снижение активности ADAMTS13 до 19% при отсутствии соответствующих антител; уровень vWF – 193 ME/дл. Отмечено нарушение баланса между факторами vWF и ADAMTS13, характерное для пациентов, получающих цитостатическую терапию. Дисбаланс в сторону преобладания ультрагигантских мультимеров VWF, вероятно, стал триггером развития ТМА.

С учетом клинической картины и данных обследования заподозрена ТМА. Проведена оценка эндотелиальных маркеров (эндотелин, ингибитор активатора плазминогена-1). Назначена пульс-терапия дексаметазоном (в/в через перфузор, 56 мг/сутки) и плазмаферез. Продолжена поддерживающая терапия, в том числе антигипертензивная и антикоагулянтная. Химиотерапия (гемцитабин/бевацизумаб) отменена.

На 6-е сутки зафиксирована положительная динамика: снижение проявлений ОПП, нормализация АД, улучшение общего состояния. Учитывая возможную связь ТМА с антифосфолипидным синдромом, был углублён акушерский анамнез. Установлено наличие двух эпизодов невынашивания беременности на сроках 12 и 14 недель. Проведено иммунологическое обследование: выявлены антикардиолипиновые антитела, анти- β 2-гликопротеин-I антитела и волчаночные антикоагулянты, что соответствует критериям тройного положительного теста на АФС. На 10-е сутки, после стабилизации состояния, пациентка была переведена из отделения интенсивной терапии в профильное онкологическое учреждение для дальнейшего наблюдения и коррекции терапии.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Анализ факторов, повлиявших на исключение пациентов из исследования, и их влияние на интерпретацию результатов

Из первоначально включённых в исследование 900 пациенток 11 были исключены из анализа из-за отсутствия приверженности к протоколу исследования. Основными причинами стали несоблюдение назначенного режима АКТ или прекращение участия в исследовании по личным причинам. Исключение этих пациенток из анализа позволило сохранить целостность данных и обеспечить достоверность результатов, исключив влияние факторов, не связанных с исследуемыми переменными.

В исследование были включены пациентки с различной локализацией ЗНО органов малого таза, однако часть участниц выбыла из исследования на этапе его проведения. Изначально было включено 280 пациенток с РШМ, из которых 4 выбыли по причине несоблюдения протокола исследования, что составило 1,4% от группы. Остальные 276 пациенток завершили исследование. Группа больных РТМ включала 285 пациенток, из которых 1 пациентка (0,35%) выбыла из исследования. В исследовании завершили участие 284 пациентки. Из 285 женщин с раком РЯ 4 пациентки (1,4%) прекратили участие в исследовании. Основная часть, а именно 281 пациентка, завершила исследование согласно протоколу. Наименьшая по численности группа включала 50 пациенток с РВ, из которых 2 пациентки (4%) не завершили участие в исследовании. В итоге в анализ вошли данные 48 пациенток.

Пациентки представляли собой разнородную популяцию с точки зрения возрастных и онкологических характеристик, что позволило оценить эффективность профилактики тромботических осложнений в различных клинических сценариях. Данная выборка пациенток обеспечивает высокую степень репрезентативности для анализа эффективности различных схем АКТ в периоперативном периоде и при дальнейшем лечении ЗНО органов малого таза. Разнообразие локализаций и стадий заболевания позволяет учесть широкий спектр

факторов риска тромботических осложнений, включая биологические особенности опухолей и объем хирургического вмешательства.

4.2 Анализ демографических и социальных характеристик пациентов и их возможного влияния на исследуемые параметры

Распределение пациенток на группы по числу детей согласуется с известными эпидемиологическими данными о факторах риска развития ЗНО различной локализации. Так среди пациенток с РШМ наблюдается значительная доля женщин с 1-2 детьми (около 70%), что связано с репродуктивными факторами, увеличивающими риск заболевания, такими как ранние роды и многократные беременности. Эти факторы создают условия для травматизации и воспалительных изменений эпителия шейки матки, что способствует канцерогенезу. Доля бездетных пациенток (24%) относительно высока, что может быть связано с отсутствием беременности, которое снижает экспозицию к гормональным и механическим защитным механизмам.

Наиболее высокая доля пациенток с 2 детьми (43%) соответствует данным, согласно которым умеренная репродуктивная активность снижает риск развития гиперплазии эндометрия, но в сочетании с возрастными изменениями (менопауза, ожирение) этот риск может увеличиваться. Высокая доля бездетных женщин (18%) отражает значимость ановуляторных циклов и гиперэстрогении, которые являются ключевыми факторами риска развития РТМ.

Среди пациенток с РЯ значительная доля бездетных женщин (19%) и женщин с 1 ребенком (33%) объясняется тем, что отсутствие или малое число беременностей увеличивает количество овуляций за жизнь. Это приводит к микротравмам эпителия яичников и повышает риск малигнизации. Женщины с 2 детьми (42%) составляют наибольшую группу, что согласуется с данными о защитной роли беременности и грудного вскармливания, но указывает на другие факторы риска, такие как возраст и семейная предрасположенность.

Пациентки с РВ чаще принадлежат к старшей возрастной группе, где доля бездетных женщин ниже (15%) из-за меньшей распространенности контрацепции в то время, когда они были в репродуктивном периоде.

Основная группа пациенток имеет 1-2 детей (79%), что связано с типичными репродуктивными практиками и сопутствующими факторами риска (инфекции, иммунодефицитные состояния). Доля женщин с 3 детьми минимальна (6%), что может отражать меньшую численность многодетных женщин в популяции. Доля бездетных пациенток выше среди женщин с РЯ и РТМ, что объясняется патогенетической ролью отсутствия беременностей и гиперэстрогении. Пациентки с 1-2 детьми составляют основную группу во всех локализациях. Это связано с тем, что умеренная репродуктивная активность снижает некоторые риски, но не исключает их полностью, особенно при наличии других факторов. Небольшая доля женщин с 3 детьми отражает защитную роль многократных беременностей, уменьшающих экспозицию эндометрия и эпителия яичников к канцерогенным факторам. Такое распределение подтверждает известные механизмы патогенеза ЗНО, связанные с репродуктивным анамнезом.

4.3 Анализ сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний и их влияния на течение основного заболевания и исследуемые показатели

CIN представляет собой предраковое состояние, напрямую связанное с персистирующей инфекцией высокоонкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ). Высокая доля пациенток с CIN (37,3%) в группе РШМ объясняется патогенетической связью между диспластическими изменениями эпителия и развитием инвазивного рака. Хронические воспалительные процессы в области шейки матки способствуют нарушению регенерации эпителия, что увеличивает риск малигнизации. ВЗОМТ, которое сочеталось в этой группе в (30,8%) также могло усиливать прогрессирование CIN. Несмотря на несколько меньшую частоту встречаемости, эндометриоз (34,1%) и миома матки (31,2%) представляют

клинический интерес в контексте патогенеза, связанного с гормональной дисрегуляцией. Их патофизиологическое влияние опосредуется преимущественно гиперэстрогенными состояниями, которые, в свою очередь, способны индуцировать пролиферативные изменения в эпителиальных клетках шейки матки, способствуя потенцированию неопластических процессов.

У больных РТМ ведущей сопутствующей патологией был эндометриоз (32,4%). Эндометриоз тесно связан с гиперэстрогенией и хроническим воспалением, что повышает риск малигнизации эндометрия. Нарушения гормонального баланса, характерные для пациенток с эндометриозом, создают условия для гиперплазии эндометрия и последующего злокачественного роста. Миома матки (32,0%) и гиперплазия эндометрия (24,6%) часто наблюдается у женщин с РТМ, так как оба состояния связаны с гормональным дисбалансом. Гиперплазия, особенно атипическая, является непосредственным предраковым состоянием, которое приводит к развитию аденокарциномы. ВЗОМТ (29,9%) хроническое воспаление и инфекции способствуют повреждению эндометрия, что может усиливать гиперпластические процессы.

У женщин с РЯ чаще всего выявлялся сопутствующий эндометриоз (32,7%). У женщин с эндометриозом повышен риск развития эндометриоидного и светлоклеточного РЯ. Эндометриоз обуславливает хроническое воспаление и оксидативный стресс в яичниковой ткани, что способствует мутационным изменениям. Доброкачественные опухоли яичников (29,9%) и гиперплазия эндометрия (24,9%) являлись распространённой патологией, связанной с повышенной овуляторной активностью, что повышает вероятность злокачественных изменений. Гиперплазия эндометрия может указывать на системные гормональные нарушения, влияющие на ткань яичников. Бесплодие (22,4%) часто сопутствует РЯ, так как длительная ановуляция и отсутствие беременности увеличивают число овуляторных циклов, приводя к накоплению повреждений ДНК в эпителии яичников.

У женщин с РВ среди гинекологических заболеваний преобладала CIN (37,5%). CIN остаётся ключевым предраковым состоянием, которое влияет на

эпителий не только шейки матки, но и соседних структур, включая влагалище и вульву. Инфекция ВПЧ играет основную роль в патогенезе этих заболеваний. Миома матки (33,3%) и гиперплазия эндометрия (25,0%) могут отражать гормональный фон пациенток, особенно старших возрастных групп, где их распространённость высока. ВЗОМТ (29,2%) и Доброкачественные опухоли яичников (29,2%) усиливают повреждение эпителия, что увеличивает риск злокачественных изменений в тканях вульвы.

В целом, гиперэстрогения и дисбаланс прогестерона играют центральную роль в патогенезе миомы матки, гиперплазии эндометрия и эндометриоза, что создаёт условия для развития ЗНО. ВЗОМТ могут способствовать канцерогенезу за счёт оксидативного стресса, повреждения ДНК и стимулирования ангиогенеза. Персистирующая инфекция высокоонкогенными типами ВПЧ является основным фактором развития CIN, который преобладает в группах с РШМ и РВ. У женщин с бесплодием и эндометриозом повышен риск РЯ из-за хронического воспаления, связанного с ретроградной менструацией и оксидативным стрессом.

Таким образом, сопутствующие гинекологические заболевания играют ключевую роль в патогенезе ЗНО. Их распределение обусловлено специфическими факторами риска для каждой нозологии, включая гормональные, воспалительные и инфекционные механизмы.

Множество исследований подтверждают, что генетические и приобретённые формы тромбофилии, включая АФА, существенно увеличивают риск развития акушерских осложнений, таких как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), фетоплацентарная недостаточность (ФПН), прерывание беременности, преэклампсия и тромбоэмболические осложнения. Эти же факторы приводят к хронической эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции и системному воспалению, что способствует канцерогенезу и формированию ЗНО.

Акушерские осложнения в анамнезе указывают на хронические нарушения системы гемостаза и эндотелиальной функции, которые могут быть вызваны тромбофилией и циркуляцией АФА. Также эти патофизиологические изменения

могут создавать условия для канцерогенеза в будущем. В частности, гипоксия тканей из-за микротромбозов и эндотелиальной дисфункции способствует активации воспаления и ангиогенеза, которые играют ключевую роль в развитии опухолей. Хроническая гиперкоагуляция может поддерживать пролиферацию опухолевых клеток и подавлять апоптоз. Циркуляция АФА, особенно в сочетании с генетическими мутациями (FV Leiden, MTHFR) усиливает системное воспаление и повреждение сосудистого эндотелия, что способствует опухолевому росту.

Патогенез плаценти-ассоциированных заболеваний (ПАЗ), опухолевого роста, метастазирования и ВТЭО объединён рядом ключевых процессов, связанных с дисфункцией эндотелия, нарушением микроциркуляции, активацией гемостаза и воспаления. При наличии генетических и приобретённых форм тромбофилии эти механизмы усиливаются, создавая замкнутый патологический цикл, который одновременно влияет на функцию плаценты, а впоследствии может способствовать прогрессированию опухолей и повышает риск тромбозов [56, 187].

Эндотелий сосудов играет центральную роль в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза и воспаления. При тромбофилии (генетической или приобретённой) эндотелиальная дисфункция формируется под влиянием повреждения сосудистой стенки вследствие гипоксии, активации коагуляции и оксидативного стресса. Нарушения баланса между антикоагулянтными (например, простациклин, NO) и прокоагулянтными (например, тканевой фактор) свойствами эндотелия. Гипоксия - это универсальный патогенетический фактор для плацентарных осложнений, опухолей и тромбозов. В опухолевой ткани гипоксия активирует HIF-1 α (гипоксия-индуцируемый фактор), который стимулирует ангиогенез и инвазию. Гипоксия вызывает активацию тканевого фактора и прокоагулянтных факторов, что усиливает образование фибрина и тромбообразование. Тромбофилия усугубляет гипоксическое состояние за счёт микротромбозов и нарушения кровотока, что одинаково неблагоприятно для плаценты, опухоли и сосудистой системы.

Активация гемостаза - ключевой механизм в патогенезе всех трёх процессов: ПАЗ при нарушении баланса в системе гемостаза формируются тромбозы в

маточно-плацентарных сосудах, что вызывает гипоперфузию и плацентарную дисфункцию. Опухолевые клетки активно выделяют тканевой фактор и провоспалительные цитокины, стимулируя коагуляцию. Генерация тромбина способствует пролиферации и защите опухолевых клеток от апоптоза. Генетическая тромбофилия (например, мутация FV Leiden, протромбина G20210A) и приобретённая тромбофилия (АФС) усиливают все эти процессы за счёт: снижения активности антикоагулянтных систем (антитромбина III, протеина С и S), повышения устойчивости фибринового тромба к фибринолизу.

Также хроническое воспаление общая черта для ПАЗ, опухолевого роста и тромбозов. Воспаление плаценты (плацентит) сопровождается выделением цитокинов (IL-6, TNF- α), которые активируют эндотелий и усиливают коагуляцию. Хроническое воспаление в опухолевом микроокружении способствует ангиогенезу, инвазии и метастазированию. Воспаление активирует клетки эндотелия и моноциты, усиливая экспрессию тканевого фактора и запуск коагуляционного каскада - тромбовоспаления. Циркуляция АФА (например, антител к β 2-гликопротеину I) усиливает воспалительный процесс за счёт активации комплемента и повреждения эндотелия, что усугубляет нарушения гемостаза и микроциркуляции [188, 191].

Неоангиогенез, являясь компенсаторным механизмом при гипоксических состояниях в опухолевых образованиях, с одной стороны способствует восстановлению перфузии, но с другой - стимулирует прогрессирование и диссеминацию опухоли. Наряду с этим, аутоиммунные (АФС) и воспалительные механизмы играют ключевую роль в инициации патологических изменений, формируя основу для эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза. Эндотелиальная активация, гипоксические изменения, системное воспаление и запуск коагуляционного каскада, формирует общий фундамент как для развития пролиферативно-ангиогенных заболеваний, так и для опухолевого роста, метастатического процесса и тромбозных осложнений [3]. При наличии тромбофилических состояний данные процессы приобретают более агрессивное течение, способствуя формированию выраженных системных нарушений [61].

Сопутствующие экстрагенитальные заболевания у пациенток с различной локализацией ЗНО органов малого таза демонстрируют тесную связь с известными факторами риска развития рака, возрастными характеристиками пациенток и эпидемиологическими данными. Распределение заболеваний варьируется в зависимости от типа ЗНО, что связано с патофизиологическими особенностями и возрастной структурой каждой группы.

У пациенток с РШМ наиболее часто встречались ожирение (15,2%) и артериальная гипертензия (24,6%). Эти патологии являются результатом метаболических нарушений, которые усиливаются с возрастом и гормональными изменениями. Средний возраст пациенток с РШМ составил $48 \pm 7,2$ лет, что соответствует периоду увеличения риска гипертонической болезни и накопления массы тела. Варикозная болезнь нижних конечностей (11,6%) также связана с нарушением венозного оттока, который часто развивается на фоне длительного сидячего образа жизни и метаболического синдрома, наблюдаемого у пациенток данной возрастной категории. Хронический пиелонефрит (2,9%) и хронический холецистит (6,5%) выявлялись значительно реже, что, вероятно, связано с меньшей распространённостью инфекционно-воспалительных процессов в данной группе, обусловленной относительным снижением иммунной реактивности у пациенток с онкологическими заболеваниями.

У пациенток с РТМ преобладали ожирение (20,4%) и мочекаменная болезнь (26,1%). Данные патологии имеют прямую связь с метаболическим синдромом и гормональными нарушениями, такими как гиперэстрогения, которые являются ключевым фактором в развитии рака эндометрия. Высокая частота ожирения в этой группе объясняется тем, что его наличие повышает риск пролиферативных процессов в эндометрии за счет повышения уровня эстрогенов в жировой ткани. Мочекаменная болезнь, в свою очередь, связана с нарушением обмена веществ и гиперкальциемией, которые часто сопровождают метаболический синдром. Хронический гастрит (16,2%) и хронический бронхит (5,6%) встречались реже, что можно объяснить меньшей значимостью этих заболеваний как факторов риска для данной локализации ЗНО.

У пациенток с РЯ наибольшее распространение получили ожирение (37,7%) и артериальная гипертония (24,9%), что связано с накоплением факторов риска. Средний возраст пациенток данной группы составил $56 \pm 1,8$ лет, что отражает вклад возрастных метаболических изменений и гормональных дисфункций в патогенез РЯ. Варикозная болезнь нижних конечностей (19,9%) также часто встречалась, что связано с ухудшением венозного оттока, типичного для возрастных изменений сосудистой системы. Реже регистрировались хронический гастрит (8,5%) и хронический пиелонефрит (5,7%), что можно объяснить меньшей выраженностью инфекционно-воспалительного компонента в патогенезе данного вида рака.

У пациенток с РВ наиболее часто встречались артериальная гипертония (45,8%) и ожирение (20,8%). Это обусловлено тем, что рак данной локализации чаще всего развивается у женщин пожилого возраста (в нашей группе средний возраст составил $64 \pm 8,8$ лет), что соответствует периоду максимальной распространенности этих патологий. Хронический гастрит (12,5%) и курение (37,5%) также наблюдались с высокой частотой, что связано с общими нарушениями метаболизма и сосудистыми изменениями, которые сопровождают длительный анамнез табакокурения. Реже встречались хронический холецистит (4,2%) и язвенная болезнь желудка (4,2%), что объясняется меньшей значимостью этих заболеваний для данной возрастной группы и локализации злокачественного процесса.

Таким образом, распределение экстрагенитальных патологий отражает влияние возрастных изменений, метаболического синдрома, гиперэстрогении и сосудистых нарушений, которые являются не только факторами риска, но и сопутствующими состояниями при ЗНО. Данные подчеркивают необходимость индивидуализированного подхода к ведению пациенток с учетом сопутствующих заболеваний, что позволяет улучшить прогноз и качество жизни.

Курение является значимым фактором риска для развития ЗНО женских половых органов, особенно для РШМ и РВ. Это обусловлено комплексным воздействием канцерогенов табачного дыма, которые участвуют в иницировании и развитии онкогенеза. Основные патогенетические механизмы включают:

1. Генотоксический эффект: канцерогенные вещества табачного дыма, такие как бензпирен и нитрозамины, вызывают повреждение ДНК клеток, включая клетки эпителия шейки матки, влагалища и вульвы. Эти мутации могут активировать онкогены и инактивировать гены-супрессоры опухолей.
2. Ослабление иммунной реакции: табачный дым негативно влияет как на системные, так и на местные звенья иммунитета, снижая эффективность противоопухолевой защиты. У курящих женщин отмечается уменьшение функциональной активности естественных киллеров (NK-клеток), что способствует более быстрому продвижению опухолевого процесса.
3. Изменение микрофлоры: курение нарушает баланс нормальной микрофлоры влагалища и шейки матки, что создает благоприятные условия для персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ), являющегося ключевым фактором развития РШМ. Курение также увеличивает вероятность хронических воспалений, которые усиливают канцерогенез.
4. Хроническая гипоксия и оксидативный стресс: никотин и СО вызывают хроническую гипоксию тканей, усиливая оксидативный стресс. Это способствует активации воспалительных путей и стимуляции ангиогенеза, необходимых для роста опухоли.
5. Эпигенетические изменения: табачный дым может вызывать метилирование промоторных регионов генов-супрессоров опухолей и нарушение их экспрессии, что усиливает трансформацию клеток в злокачественные.

В группе пациенток с РШМ курение наблюдалось у 12,3% больных. Это связано с тем, что курение является одним из наиболее значимых факторов риска для этой локализации из-за его взаимодействия с вирусом папилломы человека (ВПЧ). У курящих женщин с ВПЧ-инфекцией риск развития РШМ в 2-3 раза выше, чем у некурящих.

У женщин с РТМ частота курения составила 12,7%. Хотя курение не является основным фактором риска для данной локализации, его влияние связано с системным воздействием канцерогенов табачного дыма, которые могут усиливать хронические воспалительные процессы и приводить к генотоксическим

изменениям. В группе РТМ курение может также способствовать развитию метаболических нарушений, которые играют ключевую роль в патогенезе этого вида рака.

В группе с РЯ курение наблюдалось у 18,5% пациенток. Курение связано с повышенным риском развития муцинозного подтипа РЯ, что связано с воздействием канцерогенов на эпителий. Также курение может увеличивать риск за счет системного воспаления и оксидативного стресса.

Наибольшая доля курящих пациенток отмечена в группе больных РВ, достигая 37,5%. Это, по-видимому, связано с тесной патогенетической взаимосвязью между курением и инфицированием ВПЧ. Курение способствует развитию дисплазии многослойного плоского эпителия, нарушает локальный иммунитет и увеличивает вероятность персистенции ВПЧ-инфекции, что, в свою очередь, усиливает канцерогенез в области наружных половых органов [1, 39]. Высокая распространённость курения среди пациенток с РШМ и РВ подчёркивает значимость внедрения профилактических программ, направленных на отказ от курения, как одного из ключевых факторов снижения заболеваемости этими формами онкологической патологии.

4.4 Анализ диагностических подходов к выявлению ДВС-синдрома и тромбовоспаления у онкологических больных и их клинической значимости

Диагностика и мониторинг ДВС-синдрома у онкологических больных требуют применения чувствительных и специфичных маркеров, которые отражают основные стадии нарушения гемостаза: гиперкоагуляцию, потребление факторов свёртывания и активацию фибринолиза [38, 91]. Уровни Д-димера, комплекса тромбин-антитромбин (ТАТ) и фрагментов протромбина F1+2 являются наиболее информативными.

Д-димер представляет собой продукт деградации фибрина, образующийся в результате действия пламина на мультимеры фибрина, что делает его индикатором не только гиперкоагуляции, но и последующего фибринолиза.

Уровень Д-димера может увеличиваться при активации свёртывания, сопровождающейся образованием фибрина, а также расщеплении фибриновых тромбов под действием активированной системы фибринолиза. У больных с ЗНО часто наблюдается хроническая гиперкоагуляция из-за выделения тканевого фактора из опухоли. Это приводит к увеличению уровней Д-димера, особенно при суб- и декомпенсированном ДВС-синдроме. Высокий уровень Д-димера коррелирует с повышенным риском ВТЭО, таких как ТГВ или ТЭЛА, которые часто наблюдаются у онкологических больных.

Следует отдельно подчеркнуть, что у онкологических больных референсные значения Д-димера выше, чем в общей популяции, и по данным различных исследований и лабораторий составляют 1,5-2,5 мкг/мл. Это обусловлено сочетанием физиологических, патологических и клинических факторов, связанных с наличием злокачественного процесса. У пациентов с ЗНО наблюдается состояние хронической гиперкоагуляции, вызванное выделением тканевого фактора опухолью. Раковые клетки активно экспрессируют тканевой фактор, который инициирует внешний путь свёртывания, способствуя образованию тромбина и фибрина. Также при злокачественном росте повышается уровень циркулирующих микрочастиц, высвобождаемые опухолевыми клетками, усиливают активацию коагуляционного каскада. Также происходит активация эндотелия сосудов, поскольку опухолевый процесс вызывает повреждение сосудистого эндотелия и его дисфункцию, что усиливает образование тромбов. Эти процессы приводят к хроническому образованию и разрушению фибриновых тромбов, что отражается в устойчиво повышенном уровне Д-димера даже без тромботических осложнений.

Повышение уровня Д-димера наблюдается из-за увеличения опухолевой массы, распространения метастазов и системного воспаления. Метастатический процесс усиливает активацию свёртывания за счёт вовлечения большего количества сосудов и тканей. Исследования показывают, что у пациентов с метастазами уровень Д-димера может превышать популяционную норму в 3-5 раз.

Характерный для онкологических больных феномен тромбовоспаления оказывает значительное влияние на активацию фибринолитической системы. Под

действием провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6 (IL-6), усиливается синтез тканевого активатора плазминогена и его превращение в плазмин, что приводит к усиленному лизису фибрина и, как следствие, к повышению уровня продуктов его деградации – в первую очередь, Д-димера. Такая активация фибринолиза имеет компенсаторный характер, однако при сохраняющемся выраженном системном воспалении может быть недостаточной для эффективного контроля гиперкоагуляции, что создаёт предпосылки для диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Дополнительный вклад в повышение уровня Д-димера у онкологических пациентов вносят сопутствующие заболевания, распространённые в данной популяции. Так, наличие сердечно-сосудистой патологии – артериальной гипертензии, застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца – ассоциировано с хронической активацией эндотелия и субклиническим воспалением, сопровождающимся гиперкоагуляцией. Аналогичное влияние оказывает печёночная дисфункция, развивающаяся как при первичном поражении печени, так и при метастатическом её вовлечении, что приводит к нарушению метаболизма и клиренса компонентов системы гемостаза, в том числе факторов фибринолиза [91].

Отдельного внимания заслуживает вклад хирургического лечения в активацию коагуляционного каскада. Хирургическая травма, связанный с ней операционный и анестезиологический стресс, высвобождение тканевого фактора и повреждение эндотелия являются мощными триггерами свертывания крови, сопровождающимися вторичным повышением уровня Д-димера. Полученные в рамках настоящего исследования данные свидетельствуют о выраженной активации фибринолиза у пациенток, перенёсших хирургическое лечение по поводу злокачественных новообразований. В аналогичном ключе действует и противоопухолевая терапия: как цитостатические, так и таргетные препараты способны индуцировать эндотелиальную дисфункцию и запускать каскад воспалительно-гемостатических нарушений, сопровождающихся устойчивым повышением уровня Д-димера.

Исследования показывают, что референсные значения Д-димера у онкологических пациентов корректируются в зависимости от стадии заболевания и общего состояния пациента. Уровни 1,5-2,5 мкг/мл часто принимаются за границы нормы, поскольку эти значения учитывают хроническое гиперкоагуляционное состояние, характерное для злокачественного процесса, они позволяют избежать гипердиагностики ВТЭО, которые могут быть неправильно интерпретированы при использовании популяционных норм ($<1,5$ мкг/мл).

Таким образом, референсный уровень Д-димера у онкологических больных выше, чем в общей популяции, из-за хронической активации коагуляционного каскада, вызванной опухолевым процессом, системным воспалением, операционным вмешательством и сопутствующими заболеваниями. Мы считаем, что значения до 1,5 мкг/мл (1500 нг/мл) могут считаться верхней границей нормы для этой категории пациентов, что позволяет учитывать особенности их состояния и избежать гипердиагностики тромботических осложнений.

Комплекс ТАТ образуется при взаимодействии тромбина, активного фермента свёртывания, с антитромбином III, естественным ингибитором коагуляции. Повышение уровня ТАТ может указывать на усиление генерации тромбина, что свидетельствует о гиперкоагуляционном состоянии или истощение антикоагулянтных механизмов, таких как система антитромбина. У онкологических пациентов уровень ТАТ значительно повышен из-за постоянной активации свёртывания, вызванной высвобождением опухолевых факторов. ТАТ отражает ранние стадии ДВС-синдрома, когда происходит генерация тромбина, но ещё не наступило выраженное потребление тромбоцитов и факторов свёртывания.

Фрагменты протромбина F1+2 выделяются в процессе превращения протромбина в тромбин под действием протромбиназы. Этот маркер указывает на начальную активацию коагуляционного каскада, а также повышение активности системы свёртывания, предшествующее образованию тромбина и фибрина. Уровень F1+2 повышается на ранних стадиях гиперкоагуляции, когда ещё не наступило истощение гемостатических резервов. Это делает его особенно полезным для ранней диагностики ДВС-синдрома. F1+2 позволяет оценить

активность опухоли и степень её влияния на коагуляцию, что важно для мониторинга прогрессии заболевания или ответа на лечение.

Эти три маркера используются совместно, так как каждый из них отражает определённый этап ДВС-синдрома:

1. F1+2 показывает начальную активацию свёртывания
2. ТАТ фиксирует повышенную активность тромбина и истощение антикоагулянтных механизмов
3. Д-димер подтверждает завершённую активацию свёртывания с образованием фибрина и его последующей деградацией.

Онкологические больные находятся в состоянии хронической гиперкоагуляции, что делает эти маркеры особенно информативными. Повышение уровней этих маркеров ассоциировано с риском тромбозов, снижением выживаемости и прогрессией заболевания. Также эти параметры помогают оценивать эффективность АКТ и корректировать её в зависимости от состояния пациента.

Таким образом, Д-димер, ТАТ и фрагменты протромбина F1+2 являются достоверными, чувствительными и высокоспецифичными маркерами ДВС-синдрома у онкологических больных. Эти биомаркеры позволяют не только диагностировать наличие гиперкоагуляционного состояния, но и провести количественную и качественную оценку степени выраженности нарушений гемостаза, определить стадию ДВС-синдрома, а также оценить риск тромботических и геморрагических осложнений. Комплексная оценка результатов одновременного определения Д-димера, F1+2 и ТАТ обладает высокой прогностической значимостью и позволяет своевременно принимать решение о назначении АКТ, направленной на поддержание стабильного гемостатического баланса [176].

Данные, свидетельствующие о значимом повышении уровня интерлейкина-1 β (IL-1 β) и нейтрофил-лимфоцитарного индекса (NLR) у пациенток с злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы, позволяют рассматривать воспалительный профиль как важнейший регулятор

коагуляционного баланса. Установленная ассоциация между повышенным уровнем IL-1 β и/или высоким индексом NLR с возрастанием концентраций ключевых коагуляционных маркеров (Д-димера, F1+2, ТАТ) подтверждает концепцию тромбовоспаления, в рамках которой воспалительно опосредованная активация нейтрофилов, в частности за счёт формирования внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs), приводит к повреждению эндотелия, экспрессии ТФ и формированию микротромбов в сосудистом русле [282, 283].

Особо следует отметить, что указанные изменения наблюдались уже на этапе предоперационного обследования, до начала специфического лечения, что исключает влияние хирургической или химиотерапевтической агрессии на уровень воспалительных и коагуляционных маркеров. Это позволяет рассматривать IL-1 β и NLR как независимые триггеры ранней коагуляционной активации и потенциальные биомаркеры неблагоприятного прогноза. Выявленное почти пятикратное увеличение вероятности повышения уровня F1+2 у пациенток с высоким уровнем IL-1 β и NLR подчёркивает значимость этих показателей как предикторов гиперкоагуляционного статуса и обосновывает необходимость их включения в расширенные диагностические алгоритмы стратификации риска ВТЭО у онкологических больных.

Наши результаты согласуются с современными представлениями о специфической гиперкоагуляции при онкологических заболеваниях. Как известно, уровень Д-димера отражает не только образование, но и деградацию фибрина - конечный этап каскада. Повышение F1+2 демонстрирует раннюю активацию протромбиназы, тогда как ТАТ позволяет судить о балансе между продукцией тромбина и активностью антикоагулянтов. В совокупности, эти три маркера создают комплексную картину, отражающую разные стадии развития ДВС-синдрома. Сочетание повышенного Д-димера с изменениями F1+2 и ТАТ при одновременном воспалительном профиле (IL-1 β и NLR) может свидетельствовать о высокой вероятности микротромбообразования и начале субклинической формы ДВС-синдрома.

С практической точки зрения, включение оценки провоспалительных и коагуляционных маркеров в предоперационный скрининг позволяет не только более точно стратифицировать риски ВТЭО, но и индивидуализировать подход к профилактической АКТ. Это особенно актуально в онкогинекологии, где тромботические события существенно ухудшают прогноз, влияют на возможность проведения системной терапии и повышают летальность.

Таким образом, сочетанная оценка IL-1 β и NLR с маркерами коагуляции (Д-димер, F1+2, ТАТ) может быть рекомендована как эффективная стратегия стратификации риска и раннего выявления гемостатических нарушений у пациенток с опухолями женской репродуктивной системы. Эта комбинация имеет потенциал клинического использования в качестве интегрального маркера тромбовоспаления, лежащего в основе многих ВТЭО в онкологии.

4.5 Анализ изменений системы гемостаза у онкологических больных в периоперационном периоде и их клинической значимости

При исследовании состояния системы гемостаза на этапе до операции признаки ДВС-синдрома в той или иной форме были выявлены у большинства пациенток, что отражает влияние опухолевого процесса на систему гемостаза. Наиболее тяжёлые формы ДВС, характеризующиеся выраженной гиперкоагуляцией и тромбоцитопатией потребления, чаще встречались у пациенток с РЯ (33,1% и 11,7% соответственно), что связано с поздними стадиями заболевания и массивной активацией коагуляции. Женщины с РШМ и РТМ чаще имели компенсированные формы ДВС с гиперфункцией тромбоцитов, что связано с локализованным воздействием опухоли на сосуды. У больных с РВ наблюдалось преобладание компенсированных нарушений или отсутствие ДВС, что отражает меньшую системную активацию коагуляции.

Результаты подчёркивают необходимость индивидуального подхода к профилактике и коррекции нарушений гемостаза у пациенток с ЗНО. Особое внимание следует уделять пациенткам с РЯ, которые имеют наибольший риск

тромботических осложнений. Предоперационная подготовка должна включать оценку маркеров свёртывания (Д-димер, ТАТ, F1+2) и использование АКТ в зависимости от состояния гемостаза. Эти данные подчёркивают важность комплексного подхода к ведению пациенток с ЗНО, включая мониторинг коагуляционных нарушений и их своевременную коррекцию.

Стоит отметить, что ни у одной из обследованных пациенток с ЗНО на предоперационном этапе не было зарегистрировано случаев декомпенсированного ДВС-синдрома. Это важное наблюдение свидетельствует о том, что даже при наличии значительных нарушений гемостаза, включая субкомпенсированные и компенсированные формы ДВС, организм пациенток сохранял определённые резервы системы свёртывания и компенсаторные механизмы. Отсутствие декомпенсации может быть связано с несколькими факторами: несмотря на высокую долю пациенток с поздними стадиями опухолевого процесса (особенно в группе РЯ), декомпенсированный ДВС-синдром не развивался благодаря своевременному выявлению и лечению сопутствующих нарушений. Предоперационная подготовка и мониторинг системы гемостаза помогли предотвратить прогрессирование ДВС до декомпенсации. Разные локализации и гистологические типы опухолей по-разному влияют на состояние системы гемостаза. Для этих групп пациенток, несмотря на наличие выраженной гиперкоагуляции, характерно относительно стабильное функционирование свёртывающей и фибринолитической систем. Этот факт подчёркивает важность регулярного мониторинга гемостаза и раннего вмешательства, направленного на предупреждение тяжёлых форм коагулопатий, которые могли бы усугубить прогноз и увеличить риски хирургических осложнений.

И здесь один из важнейших вопросов, которые необходимо поставить является целесообразность раннего предоперационного применения антикоагулянтной терапии для профилактики развития ДВС-синдрома и тромботических осложнений в послеоперационном периоде, даже несмотря на риск увеличения кровопотери во время объёмного оперативного вмешательства по поводу ЗНО и как следствие увеличение продолжительности оперативного

вмешательства. Эта гипотеза базируется на понимании глубоких патофизиологических изменений системы гемостаза, происходящих при ЗНО, и результатах современных клинических исследований, включая данные нашего исследования. У пациенток с ЗНО система гемостаза находится в состоянии хронической активации: гиперкоагуляция как компонент паранеопластического синдрома, опухолевые клетки активно выделяют ТФ и провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β), которые стимулируют свертывание крови, провоцируют тромбообразование и истощают антикоагулянтные механизмы. Внутрисосудистое свертывание крови в условиях гиперкоагуляции может прогрессировать до субкомпенсированных и декомпенсированных форм ДВС-синдрома, который характеризуется тромбозами микроциркуляторного русла с последующим развитием геморрагических осложнений. Однако наиболее опасной является гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома, сопровождающаяся системным тромбообразованием, микроангиопатией, и метаболическими нарушениями. Без адекватной профилактики это состояние может привести к органной недостаточности, ВТЭО и повышенной послеоперационной летальности. АКТ предотвращает активацию свертывающей системы: применение НМГ ингибирует активность фактора Ха и подавляет образование тромбина. Это снижает риск тромбообразования и дальнейшего истощения антикоагулянтных резервов. Также устранение гиперкоагуляции обеспечивает нормальное кровоснабжение тканей, включая органы-мишени (почки, печень, мозг), что крайне важно в условиях стрессовой нагрузки во время операции. Противовоспалительный эффект НМГ, реализуемый за счет способности блокировать взаимодействие лейкоцитов и эндотелиальных клеток, подавлять экспрессию молекул адгезии (ICAM, VCAM) и ингибировать активность цитокинов (TNF- α , IL-6), что снижает системное воспаление и предотвращает эндотелиальную дисфункцию.

Сами по себе операции на органах малого таза и брюшной полости являются значительным триггером для ВТЭО, особенно у пациенток с онкопатологией. Ранняя антикоагулянтная профилактика снижает риск ТГВ и ТЭЛА, которые остаются одними из основных причин послеоперационной летальности.

Важно понимать, что эффект НМГ на систему гемостаза локализован в отличие от тех же НФГ или АВК, НМГ действует преимущественно на фактор Ха и практически не влияет на активность тромбоцитов или уровни фибриногена. Это значительно снижает риск интраоперационных кровотечений. Прекращение введения НМГ за 24 часа до операции позволяет полностью нивелировать их прямой антикоагулянтный эффект во время оперативного вмешательства.

Контролируемая кровопотеря предпочтительнее неконтролируемого тромбообразования! Даже если кровопотеря несколько увеличивается, она легко компенсируется трансфузией препаратов крови и инфузионной терапией, в то время как последствия послеоперационных тромбозов и ДВС-синдрома могут быть катастрофическими.

В послеоперационном периоде пациентки с декомпенсированным ДВС-синдромом (42 - РШМ, 43 - РТМ, 43 - РЯ, 3 - РВ) находились в группе высокого риска развития тяжёлых тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Это состояние характеризуется: истощением тромбоцитарного и коагуляционного резервов: наблюдается тромбоцитопения потребления, снижение уровней фибриногена, значительное повышение уровней Д-димера и ТАТ, указывающее на активацию фибринолиза и тромбинового пути. Тромбообразованием: массовое образование микротромбов приводит к нарушению микроциркуляции и увеличению риска полиорганной недостаточности [284].

Наибольшая частота декомпенсированного ДВС наблюдалась у пациенток с РЯ, что связано с выраженным метаболическим стрессом, поздними стадиями заболевания и массивным высвобождением тканевого фактора из опухоли.

Тканевой фактор, высвобождаемый из опухоли и повреждённых тканей во время операции, активирует внешний путь коагуляции, что приводит к быстрому развитию гиперкоагуляции. Это объясняет высокую частоту субкомпенсированного ДВС с выраженной гиперкоагуляцией в раннем послеоперационном периоде. Травма тканей стимулирует воспалительный ответ и активацию тромбоцитов, что способствует развитию декомпенсированного ДВС у пациенток с сохранённым тромбоцитарным резервом.

Пациентки с более поздними стадиями заболевания (особенно III-IV) имеют высокие уровни циркулирующих опухолевых маркеров и воспалительных медиаторов, что усиливает активацию коагуляции и истощение гемостатических резервов. Также операционное воздействие приводит к дисфункции эндотелия, что усиливает тромбогенный потенциал и способствует развитию тромбоцитопатий.

Таким образом, послеоперационные изменения в системе свёртывания крови подтверждают, что оперативное вмешательство является мощным триггером для активации коагуляции. У значительной части пациенток развиваются субкомпенсированные или декомпенсированные формы ДВС-синдрома, что требует немедленной коррекции, особенно у пациенток с РЯ и РТМ. Это подчёркивает важность мониторинга гемостаза и использования АКТ в раннем послеоперационном периоде для предотвращения тяжёлых тромбогеморрагических осложнений.

Результаты исследования продемонстрировали значительные различия в динамике нормализации параметров свёртывающей системы крови (Д-димер, ТАТ, F1+2) у пациентов, разделённых на группы в зависимости от схемы АКТ. Наиболее эффективным подходом оказалась предоперационная профилактика с использованием НМГ, тогда как применение НФГ в послеоперационном периоде показало наименее выраженный эффект.

Раннее начало НМГ обеспечивает лучшую стабилизацию системы гемостаза: у пациентов I группы, где НМГ применялся за 10 дней до операции и продолжался в послеоперационном периоде, наблюдалась самая быстрая нормализация всех параметров. Это подтверждает, что предоперационная профилактика позволяет эффективно подавить гиперкоагуляцию, связанную с операционным стрессом, а также уменьшить выраженность фибринолиза и генерации тромбина в послеоперационном периоде. Во II группе, где НМГ вводился за 24 часа до операции, стабилизация параметров также была достаточно быстрой, но с заметной задержкой по сравнению с I группой. Это подчёркивает, что более длительный период предоперационной профилактики позволяет создать устойчивый

антикоагулянтный эффект, который эффективнее компенсирует операционные изменения гемостаза.

При этом не было в группах I и II отмечено эпизодов умеренного кровотечения, то есть назначение НМГ за 10 дней или даже за 24 часа до операции в профилактических дозах и ее временная отмена за 24 часа до вмешательства минимизировали антикоагулянтный эффект во время операции. Таким образом, предоперационная антикоагулянтная профилактика в комбинации с тщательным мониторингом гемостазиологических параметров продемонстрировала высокий профиль безопасности и клиническую эффективность, позволяя избежать даже умеренных кровотечений у пациенток с онкологическими заболеваниями.

Позднее начало АКТ приводит к затяжной гиперкоагуляции: у пациентов III группы, где НМГ применялся только после операции, показатели нормализовались медленнее. Это связано с тем, что отсутствующая предоперационная профилактика позволила гиперкоагуляции активно развиваться в ответ на операционный стресс. Даже при использовании НМГ в послеоперационном периоде компенсировать эти изменения оказалось сложнее, что проявилось в задержке стабилизации показателей.

НФГ продемонстрировал меньшую эффективность в условиях выраженной гиперкоагуляции у онкологических пациентов. У больных IV группы, получавших НФГ исключительно в послеоперационном периоде, наблюдалась наименее выраженная положительная динамика в нормализации лабораторных показателей системы гемостаза. Несмотря на сопоставимые исходные значения ключевых маркеров коагуляции (Д-димер, комплекс ТАТ, фрагменты протромбина F1+2), их снижение происходило значительно медленнее, чем у пациенток III группы, где применялись НМГ.

Данный эффект обусловлен рядом фармакологических особенностей НФГ. Во-первых, короткий период полувыведения препарата требует частого парентерального введения, что сопряжено с риском возникновения интервалов без адекватной антикоагулянтной защиты. Во-вторых, вариабельность антикоагулянтного эффекта НФГ и невозможность точного прогнозирования его

действия создают предпосылки к как недостаточной, так и избыточной антикоагуляции. В-третьих, НФГ демонстрирует ограниченную способность к ингибированию фактора Ха, что снижает его эффективность в условиях повышенного тромбиногенеза, типичного для онкологических больных.

В противоположность этому, НМГ обладает рядом существенных преимуществ, обеспечивающих более выраженный клинико-лабораторный эффект. Введённый один раз в сутки, НМГ формирует стабильный и пролонгированный антикоагулянтный фон без выраженных колебаний активности. Предсказуемая фармакодинамика НМГ позволяет точно рассчитывать дозировку и снижает риск ошибок в назначении. Селективное и преимущественное ингибирование фактора Ха представляет собой ключевой механизм его действия, обеспечивая эффективное подавление гиперкоагуляционного каскада. Кроме того, НМГ значительно реже индуцируют развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении и ассоциированных с ней тромбозов, а также характеризуются более благоприятным профилем безопасности в отношении риска массивных кровотечений.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают, что применение НМГ у онкологических пациенток обеспечивает более выраженное и стабильное восстановление гемостатического гомеостаза по сравнению с традиционным использованием НФГ, особенно в контексте профилактики и терапии тромботических осложнений.

Сравнительный анализ четырёх групп подтверждает, что НМГ является наиболее эффективным средством профилактики и коррекции гиперкоагуляции у онкологических пациентов, особенно при раннем начале терапии. Применение НМГ до операции обеспечивает значительное снижение гиперкоагуляции и предотвращает развитие выраженного фибринолиза, что способствует более быстрой нормализации гемостаза. Напротив, использование НФГ в послеоперационном периоде оказалось наименее эффективным из-за его фармакологических особенностей, что подчёркивает необходимость перехода на современные схемы АКТ с акцентом на НМГ.

На сегодняшний день вопрос выбора оптимальной тактики профилактики тромбгеморрагических осложнений в периоперационном периоде остаётся актуальным. Результаты нашего исследования подтвердили, что использование НМГ демонстрирует клинические преимущества перед НФГ. Особенно эффективно применение НМГ при начале терапии за 10 суток до операции с отменой за 24 часа до оперативного вмешательства [54, 59]. Такая схема позволяет минимизировать тромботический риск, обеспечивая раннюю нормализацию маркеров гиперкоагуляции уже на 3 сутки после операции [21, 242]. При этом значимого увеличения интраоперационной кровопотери при прекращении НМГ за 24 часа до вмешательства выявлено не было.

Учитывая высокий риск тромбгеморрагических осложнений в периоперационном периоде, особенно у онкологических пациентов, крайне важно проводить детальный мониторинг системы гемостаза. Однако рутинные методы исследования не всегда позволяют адекватно оценить состояние гемостатической системы и определить тактику профилактики. Предложенный протокол применения НМГ, включающий предоперационное введение за 10 дней и продолжение терапии в дозе 4000 анти-Ха МЕ 1 раз в сутки на протяжении 10 дней после операции, может быть рекомендован в качестве базовой схемы для всех онкологических пациентов. При этом на 10-е сутки терапии целесообразно проводить расширенный контроль параметров гемостаза для оценки необходимости продления АКТ.

В послеоперационном периоде у пациенток, перенёвших оперативное лечение по поводу ЗНО органов малого таза, наиболее часто регистрировались тромбгеморрагические осложнения, в первую очередь ТГВ, ТЭЛА и умеренные кровотечения. Частота ТГВ была максимальной среди больных РЯ и достигала 4,3%, при РТМ составляла 3,5%, при - 3,3%, и - 4,2% при РВ. Эпизоды ТЭЛА также преобладали в подгруппе пациенток с РЯ (1,4%), тогда как при РШМ и РТМ частота составляла по 1,1%. У больных с РВ ТЭЛА в послеоперационном периоде не регистрировалась [284].

Умеренные кровотечения наблюдались у 2,5% пациенток с РЯ, 2,1% - с РТМ, 1,8% - с РШМ и 2,1% - с РВ. Все случаи геморрагических осложнений коррелировали с наличием декомпенсированного ДВС-синдрома. Важно подчеркнуть, что среди больных, получавших профилактическую АКТ в предоперационном периоде (группы I и II), случаи геморрагических осложнений зафиксированы не были, что свидетельствует о безопасности данной стратегии при условии динамического контроля гемостаза.

В группе сравнения, не получавшей антикоагулянтов в периоперационном периоде, ТГВ наблюдался у 13,3% пациенток (10 из 75), что достоверно ($p < 0,01$) превышает частоту осложнений в основной группе (3,7%). Наибольшая частота ТГВ отмечена при РТМ и РЯ (по 15,0%), несколько реже - при РШМ (10,0%) и РВ (6,7%). ТЭЛА диагностировалась у 5 (6,7%) больных группы сравнения: в том числе по 10,0% при РТМ и РЯ и 5,0% при РШМ. Умеренные кровотечения наблюдались у 3 (4,0%) пациенток: 10,0% - с РЯ, 5,0% - с РТМ. Таким образом, отсутствие АКТ ассоциировалось с повышенным риском тромботических и геморрагических осложнений, даже несмотря на кажущуюся безопасность отказа от неё.

При анализе динамики коагуляционных маркеров в послеоперационном периоде было установлено, что у пациенток I группы (НМГ с начала за 10 суток до операции и продолжением после неё) наблюдалась наилучшая стабилизация гемостаза. Уже к 7-11 суткам показатели Д-димера, ТАТ и F1+2 достигали нормальных значений: соответственно 1,5 мкг/мл, 2,3 мкг/л и 1,6 нмоль/л. У пациенток II группы (начало НМГ за 24 часа до вмешательства) нормализация была замедленной, однако к 11-м суткам показатели также приближались к референсным: Д-димер - 1,7 мкг/мл, ТАТ - 2,4 мкг/л, F1+2 - 1,8 нмоль/л. В группе III, где АКТ начиналась лишь в послеоперационном периоде, стабилизация была выражена слабее: к 11 суткам Д-димер - 1,9 мкг/мл, ТАТ - 3,2 мкг/л, F1+2 - 2,1 нмоль/л. Наименьшая эффективность наблюдалась в IV группе (НФГ после операции): к 11 суткам значения оставались на высоком уровне: Д-димер - 2,6 мкг/мл, ТАТ - 3,5 мкг/л, F1+2 - 2,3 нмоль/л. Динамика лабораторных показателей,

отражающих активацию коагуляционного каскада, таких как Д-димер, комплекс ТАТ и F1+2, демонстрировала чёткую зависимость от тактики антикоагулянтной профилактики. В группе сравнения, где антикоагулянты не применялись вовсе после операции, сохранялась стойкая гиперкоагуляция, характеризующаяся стабильным и даже нарастающим уровнем Д-димера (до 5,4 мкг/мл), ТАТ (до 5,8 мкг/л) и F1+2 (до 3,6 нмоль/л) вплоть до 11 суток после операции. Различия между этой группой и группой I к 11-м суткам достигали по Д-димеру 3,1 мкг/мл, по ТАТ - 2 мкг/л, по F1+2 - 1,5 нмоль/л, что было статистически значимо ($p < 0,01$). Эти данные наглядно демонстрируют влияние своевременного вмешательства на подавление гиперкоагуляции, ассоциированной с онкологическим процессом и операционным стрессом.

Группы III и IV, в которых АКТ начиналась исключительно послеоперационно, показали лишь частичную нормализацию показателей. Особенно это касалось IV группы, где применялся нефракционированный гепарин: его фармакокинетические особенности (короткий период полувыведения, необходимость частого введения, непредсказуемость дозозависимого ответа) обусловили наихудшую динамику среди всех исследуемых схем. Эти особенности НФГ подчёркнуты в ряде клинических исследований и метаанализов, где отмечено, что при онкологических заболеваниях фармакодинамическая нестабильность НФГ требует особого контроля и может быть недостаточной для подавления генерации тромбина в условиях высокой активации коагуляции.

Результаты нашего исследования находятся в тесной корреляции с ранее опубликованными данными, подчёркивающими необходимость раннего начала антикоагулянтной профилактики у пациентов с онкологическими заболеваниями. Так, в работе А.А. Khorana и соавт. показано, что инициация АКТ до хирургического вмешательства имеет ключевое значение в предотвращении ВТЭО у больных с ЗНО органов репродуктивной системы, особенно в условиях повышенной тромбогенности, свойственной данной категории пациентов [36]. Дополнительную аргументацию в пользу предоперационного назначения НМГ предоставляет исследование GOTIC-VTE, в котором на большой когорте больных

онкогинекологического профиля было продемонстрировано значительное снижение частоты ВТЭО в послеоперационном периоде при использовании НМГ, особенно при включении препаратов в протокол до начала хирургического вмешательства [20].

Сходные результаты получены в исследовании Barber E. и коллег, где было подтверждено, что профилактическое применение НМГ у пациенток с опухолями малого таза обеспечивает достоверное снижение риска тромбоэмболических событий, особенно при введении гепаринов в предоперационном периоде, что, вероятно, связано с возможностью раннего подавления гиперкоагуляционного фона, индуцированного опухолевым процессом и хирургическим стрессом [216].

Не менее значимыми являются данные, представленные в исследовании Rabinger и соавт., где показана высокая информативность лабораторных маркеров активации гемостаза - в частности, Д-димера и протромбина F1+2 - для предсказания тромботических осложнений у онкологических больных. Установленная авторами зависимость между концентрациями указанных маркеров и риском тромбозов наглядно подтверждает обоснованность их включения в алгоритмы мониторинга эффективности АКТ. Полученные нами данные, характеризующие динамическое снижение уровней Д-димера и F1+2 у пациенток, получавших НМГ в качестве профилактической терапии, полностью соответствуют указанным закономерностям и подчёркивают их прогностическую ценность в клинической практике [212].

Обобщая результаты, можно заключить, что своевременное начало НМГ-профилактики до оперативного вмешательства ассоциируется с достоверным снижением риска ВТЭО и кровотечений, а также с более быстрой нормализацией ключевых маркеров активации коагуляции. Эти данные подтверждают целесообразность внедрения предоперационных протоколов антикоагулянтной профилактики у онкогинекологических пациенток, особенно в контексте высокого риска тромботических осложнений при опухолях органов малого таза.

Особое внимание следует уделить расширению показаний для применения НМГ у онкологических больных. Периоперационная профилактика с

использованием НМГ должна быть стандартом для всех пациентов с онкологическими заболеваниями. Исключения возможны только для больных с высоким риском геморрагических осложнений, где АКТ может быть временно приостановлена до стабилизации показателей гемостаза.

Таким образом нам удалось показать, что раннее применение АКТ перед оперативным вмешательством у пациенток с ЗНО имеет очевидное патогенетическое обоснование. Оно позволяет предотвратить развитие ДВС-синдрома, который является ключевым звеном патологического процесса при ЗНО. Снижает риск жизнеугрожающих ВТЭО в послеоперационном периоде. Уменьшает системное воспаление и поддерживает функцию микроциркуляторного русла, что критически важно для успешного восстановления. Таким образом, даже с учетом возможного увеличения интраоперационной кровопотери, раннее предоперационное назначение НМГ представляется наиболее эффективной стратегией для профилактики ВТЭО и улучшения клинического исхода.

4.6 Анализ частоты и спектра генетических и приобретённых форм тромбофилии у пациентов с различными типами новообразований

У подавляющего большинства пациенток с онкологическими заболеваниями, у которых были верифицированы эпизоды ВТЭО (группа I), выявлялись признаки наследственной тромбофилии, что подчёркивает её значительный вклад в патогенез венозных тромбозов у данной категории больных. В частности, у 93,6% таких больных была обнаружена хотя бы одна форма генетической тромбофилии, причём в 41,3% случаев речь шла о гомозиготных формах, а в 72,9% - о мультигенных вариантах. Важно отметить, что более половины (55,8%) этих пациенток имели сочетание тромбофилических мутаций с циркуляцией АФА, что значительно увеличивало риск тромбообразования [285, 286].

При сравнении пациенток с онкологическими и доброкачественными новообразованиями женских половых органов значительных различий в частоте циркуляции АФА и генетических форм тромбофилии выявлено не было. Однако

клинические наблюдения показали, что сочетание мутации гена MTHFR и АФС создаёт крайне неблагоприятные условия для функционирования системы гемостаза. Именно такие комбинации часто выступают триггерами клинически выраженных тромбозов или субклинических тромботических изменений, которые остаются незамеченными при рутинном обследовании.

Основной причиной развития тромботических осложнений у пациентов с тромбофилией и циркуляцией АФА, вероятно, является истощение противосвёртывающей системы. При этом наследственные мутации, такие как FV Leiden, протромбин и MTHFR, увеличивают базовый риск тромбозов в 3-5 раз. У онкологических пациентов этот риск возрастает многократно из-за опухолево-индуцированной гиперкоагуляции. Злокачественные клетки активно высвобождают тканевой фактор и другие провоспалительные медиаторы, что дополнительно усиливает активацию гемостаза и формирование тромбофилического состояния. Данные как нашего исследования, так и других авторов свидетельствуют о том, что наличие тромбофилии должно рассматриваться как серьезное показание для проведения антикоагулянтной профилактики у онкологических пациентов. Особое внимание необходимо уделять пациентам с тромбозами в анамнезе. Для этой категории профилактика тромботических осложнений должна начинаться не только перед операцией, но сразу после диагностики ЗНО. Также в пристальном внимании нуждаются пациенты с мультигенными формами тромбофилии и циркуляцией АФА [191]. У этой группы высок риск рецидивов тромбозов, поэтому требуется длительная или даже перманентная АКТ. Регулярное измерение уровней Д-димера, комплекса ТАТ и фрагментов протромбина F1+2 должно стать стандартом ведения таких больных.

Онкологические пациенты с подтверждённой тромбофилией требуют индивидуализированного подхода к профилактике тромбозов, включающего назначение НМГ или других антикоагулянтов как в периоперационный период, так и в процессе химиотерапии. Постоянный контроль состояния системы гемостаза для своевременного выявления тромбофилических сдвигов. Интеграцию АКТ в общий план лечения сразу после установления диагноза ЗНО.

Роль тромбофилии в развитии тромботических осложнений у онкологических больных чрезвычайно велика. Пациенты с наследственными мутациями и приобретёнными формами тромбофилии, особенно при их сочетании, составляют группу максимального риска. Введение длительной антикоагулянтной профилактики под контролем маркеров тромбофилии позволяет снизить частоту осложнений и улучшить прогноз для таких пациентов. Это особенно важно для больных с мультигенными формами тромбофилии и циркуляцией АФА, где адекватное вмешательство является жизненно необходимым.

4.7 Анализ клинического значения оценки соотношения vWF/ADAMTS13 как дополнительного прогностического параметра в оценке риска тромбозов у онкологических пациентов

Наши данные подтвердили важность интеграции в эти шкалы как генетических маркеров тромбофилии (на основе шкалы TIC-onco), так и анализа циркуляции антифосфолипидных антител (АФА), что позволяет учитывать приобретённые формы тромбофилии.

1. Шкала Khorana (Khorana Risk Score) - одна из наиболее широко применяемых систем стратификации риска ВТЭО у онкологических пациентов, получающих химиотерапию [28, 29, 176]. Её преимущество заключается в простоте использования и основано на рутинно доступных клиничко-лабораторных показателях. Оценка включает следующие параметры: локализация ЗНО (высокий риск: рак поджелудочной железы, желудка; умеренный риск: рак лёгких, яичников, почек, мочевого пузыря, а также лимфомы); уровень гемоглобина <100 г/л или проведение терапии эритропоезином; количество тромбоцитов $\geq 350 \cdot 10^9/\text{л}$; количество лейкоцитов $\geq 11 \cdot 10^9/\text{л}$; ИМТ ≥ 35 кг/м². Каждому из критериев присваивается один балл, за исключением локализаций высокого риска, оцениваемых в 2 балла.

Классификация риска:

- 0 баллов: низкий риск

- 1-2 балла: умеренный риск
- ≥ 3 баллов: высокий риск

Ограничения шкалы: не учитывает индивидуальные особенности лечения и наследственные факторы.

2. Vienna CATs (Cancer-Associated Thrombosis). Она учитывает, как клинические данные, так и биомаркеры системы гемостаза [38, 176, 212]. В модифицированной версии шкалы, адаптированной к условиям рутинной практики, в качестве оценочных факторов используются: уровень Д-димера $>1,44$ мкг/мл FEU; концентрация Р-селектина $>53,1$ нг/мл; наличие в анамнезе эпизодов ВТЭО; локализация ЗНО (высокий риск: рак желудка, поджелудочной железы; средний риск: рак лёгкого, РЯ); уровень гемоглобина <100 г/л или применение эритропоэтина; ИМТ ≥ 25 кг/м².

Классификация риска:

- Низкий риск: <2 баллов.
- Средний риск: 2-3 балла.
- Высокий риск: >3 баллов.

Сравнивая со шкалой Khorana, дает больше информации для стратификации пациентов с умеренным риском.

3. PROTECHT Score. Разработана на основе данных большого международного исследования PROTECHT, эта шкала учитывает не только клинические, но и терапевтические факторы. Факторы оценки: тип опухоли (рак желудка, поджелудочной железы, легкого, яичников), использование противоопухолевой терапии с ингибиторами VEGF (например, бевацизумаб), использование химиотерапии с платиновыми соединениями или гемцитабина, применение гормональной терапии.

Шкала подчеркивает влияние противоопухолевой терапии на развитие тромбозов, то есть учитывает ятрогенные факторы.

4. TIC-Onco (Thrombosis in Cancer-Onco Score). Это более новая шкала, которая стремится устранить недостатки других систем, включая как клинические, так и генетические и терапевтические факторы. Факторы оценки: тип опухоли,

биомаркеры (уровень Д-димера >0.5 мг/л, тромбоцитов $>300 \cdot 10^9$ /л, наличие катетеров, генетическая предрасположенность, использование специфических химиотерапевтических агентов, наличие в анамнезе предыдущих тромботических событий. Интеграция генетических факторов и биомаркеров делает её адаптированной для сложных случаев.

Недооценка факторов риска тромботических осложнений у онкологических больных остаётся одной из ключевых проблем современной медицины. Отсутствие надёжной прогностической модели может привести к ошибочному исключению пациентов из групп, нуждающихся в профилактике тромбозов, и, как следствие, к тяжёлым ВТЭО. Это подчёркивает необходимость поиска новых маркеров и предикторов протромботического состояния, которые способны дополнить существующие шкалы и повысить их достоверность (таблица 4.1)

Таблица 4.1 - Сравнение шкал оценки риска тромбозов у онкологических больных

Шкала	Основные параметры	Преимущества	Недостатки
Khorana	Клинические данные	Простота, широкое применение	Не включает биомаркеры
Vienna CATs	Биохимические маркеры (Д-димер, Р-селектин)	Более точная оценка умеренного риска	Требует лабораторного оборудования
PROTECHT	Тип опухоли, терапевтические факторы	Учет ятрогенных факторов	Не учитывает биомаркеры
TIC-Onco	Клинические, терапевтические, генетические факторы	Интегрированная оценка рисков	Сложность применения в повседневной практике

Статистический анализ продемонстрировал, что мутация гена MTHFR, полиморфизм гена PAI-1 и тромбоцитарного гликопротеина являются значимыми предикторами риска тромботических осложнений. Эти генетические маркеры, ранее редко включаемые в стандартные панели, показали сильную ассоциацию с претромботическим состоянием у онкологических пациентов.

В спектре АФА преобладали антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I и протромбину, что свидетельствует о важной роли циркуляции АФА в патогенезе тромбозов у данной категории больных. Эти маркеры, в сочетании с генетическими предикторами, формируют более полное представление о тромбофилическом

статусе пациента. Большинство текущих генетических исследований у онкологических больных ограничиваются анализом мутаций фактора V Лейден и протромбина G20210A. Однако, как показали наши результаты, такой ограниченный подход упускает значительное количество пациентов с высоким риском тромбозов. Использование только 1-2 маркеров генетической тромбофилии часто приводит к недостаточной диагностической точности, противоречивым результатам и пропуску некоторых форм тромбофилии. Наше исследование преодолело эти ограничения за счёт применения расширенного набора генетических и приобретённых маркеров, что позволило выявить ключевые факторы риска и уточнить их прогностическое значение.

Сравнительная оценка прогностической значимости шкал Khorana, Vienna CATS и TiC-Onco в когорте онкогинекологических пациенток выявила выраженные различия в их диагностической эффективности. Шкала Khorana, получившая широкое распространение благодаря простоте использования и ориентированности на общедоступные клиничко-лабораторные параметры (локализация опухоли, индекс массы тела, уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и тромбоцитов), продемонстрировала ограниченные диагностические характеристики в условиях онкогинекологического профиля пациентов.

Наиболее значимым недостатком данной модели явилась её низкая чувствительность при стратификации риска у пациенток с гетерогенным акушерско-гинекологическим анамнезом и выраженной полиморбидностью. В частности, наличие множественных факторов, способствующих тромбообразованию, включая проведение нескольких курсов полихимиотерапии, нейтропении, гормональную терапию, анемию различного генеза и нарушения функции печени, приводило к модификации базовых гематологических показателей, что нивелировало прогностическую ценность шкалы Khorana. Кроме того, шкала не учитывает молекулярно-генетические или воспалительные маркеры, доказавшие свою значимость в оценке риска ВТЭО у онкологических больных.

Таким образом, применение шкалы Khorana в изолированном виде не всегда позволяло провести достоверную дифференциацию между пациентками, имеющими высокий риск развития венозных тромбоэмболических осложнений, и теми, кому антикоагулянтная профилактика могла быть отложена или не показана вовсе. Полученные данные позволяют рассматривать шкалу Khorana как инструмент предварительной оценки риска, эффективность которого возрастает при комплексной интерпретации с учётом дополнительных клинико-биологических и индивидуальных факторов. В отличие от Khorana, шкала Vienna CATS продемонстрировала несколько более высокую дискриминационную способность, в первую очередь за счёт включения в расчёт уровня Д-димера - чувствительного маркера активации коагуляционного каскада и фибринолиза. Это позволило лучше выявлять субклинические претромботические состояния, особенно у пациенток, находящихся в промежуточной клинической зоне риска, где классические показатели не всегда информативны. Однако, несмотря на потенциальные преимущества, статистически значимых различий между категориями риска, определёнными по шкале Vienna CATS, и фактической частотой тромботических осложнений достигнуто не было. Данный факт указывает на ограниченную чувствительность шкалы в рамках анализируемой выборки и подчёркивает необходимость дальнейшего поиска и включения дополнительных биомаркеров, отражающих эндотелиальную дисфункцию, системное воспаление или активацию тромбоцитарного звена.

На этом фоне модель TiC-Onco, включающая в отличие от двух других шкал не только клинико-лабораторные показатели, но и генетические маркеры тромбофилии, продемонстрировала наилучшую чувствительность и наиболее тесное соответствие между высокими балльными значениями и фактическими случаями тромбозов [176]. Полученные данные подтверждают клиническую применимость шкалы TiC-Onco в рамках мультифакторной оценки риска, особенно в когорте онкогинекологических пациенток с тяжёлым соматическим фоном, полихимиотерапевтическим анамнезом и высокой коморбидностью. Включение в модель молекулярно-генетических параметров, отражающих наличие

наследственных тромбофилий, позволяет учитывать индивидуальные биологические особенности системы гемостаза и выявлять предрасположенность к тромбообразованию, ранее недоступную при использовании исключительно клинико-лабораторных шкал.

Тем не менее, при анализе специфичности TiC-Onco были выявлены определённые ограничения. В частности, её прогностическая точность оказалась ниже по сравнению со шкалой Vienna CATS, особенно в части дифференциации пациенток с реально высоким клиническим риском и носительниц латентных форм тромбофилии. Подобная высокая выявляемость может быть связана с тем, что молекулярно-генетические маркеры, используемые в шкале TiC-Onco, позволяют идентифицировать как клинически значимые, так и латентные («молчащие») формы тромбофилии, не сопровождающиеся выраженными лабораторными или клиническими признаками гиперкоагуляции.

Такое латентное носительство тромбофилических мутаций может приводить к завышенной оценке тромбогенного риска и, соответственно, к гипердиагностике, что потенциально увеличивает вероятность назначения антикоагулянтной терапии пациенткам, не имеющим реальной потребности в профилактическом вмешательстве. В условиях онкогинекологической практики, где антикоагулянтная терапия сопряжена с высоким риском геморрагических осложнений, особенно на фоне миелосупрессии, хирургических вмешательств и нарушений функции печени, это требует особой осторожности при интерпретации результатов по шкале TiC-Onco. Таким образом, применение данной модели требует обязательного подтверждения результатов молекулярно-генетических исследований в клинико-биологическом контексте и их интеграции в единую систему стратификации риска, способную одновременно учитывать как наследственную предрасположенность, так и фенотипические признаки коагуляционных нарушений [176]. Тем не менее, именно высокая корреляция между баллами TiC-Onco и зарегистрированными эпизодами ВТЭО в данной выборке указывает на её перспективность при построении персонализированных алгоритмов профилактики тромботических

осложнений, особенно при интеграции с другими параметрами гемостатического и воспалительного профиля.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют как преимущества, так и ограничения каждой из применённых моделей оценки риска ВТЭО и подтверждают целесообразность использования расширенных шкал с учётом молекулярных и лабораторных предикторов, а также необходимость разработки интегральных стратификационных подходов, учитывающих индивидуальный профиль гемостаза, сопутствующую патологию и особенности противоопухолевого лечения [287].

В ряде крупных многоцентровых исследований предпринимались попытки объективной оценки эффективности различных клинических шкал в стратификации риска ВТЭО у онкологических пациентов. Одним из наиболее репрезентативных является проспективный анализ, охвативший 876 пациентов с активным онкологическим процессом, находившихся на этапе проведения химиотерапевтического лечения. В рамках данного наблюдения проводилось сопоставление прогностической мощности четырёх наиболее часто используемых шкал риска: Khorana, Vienna CATS, PROTECHT и CONKO. Результаты анализа выявили существенные различия в чувствительности и специфичности этих моделей. Так, по шкале Khorana в категорию высокого риска попали 13% обследованных, однако уровень манифестации тромботических осложнений в этой подгруппе составил лишь 6,5%, что указывает на ограниченные возможности модели в выделении действительно уязвимых пациентов. Шкала Vienna CATS, благодаря включению лабораторного маркера - уровня Д-димера, показала умеренно более высокие показатели: 27% пациентов были классифицированы как лица с высоким риском, частота развития ВТЭО в этой группе достигла 9,1%. Наиболее высокие значения чувствительности и прогностической эффективности были зафиксированы при использовании шкалы PROTECHT, согласно которой 35% пациентов отнесены к группе высокого риска, с последующей частотой ВТЭО в 9,6%. В противоположность этому, шкала CONKO продемонстрировала наихудшие результаты: 15% больных оказались в подгруппе высокого риска, но

тромбоз развился лишь у 7,1%, что указывает на низкую точность идентификации целевой популяции для профилактики.

При многофакторном анализе данных было установлено, что наиболее информативным прогностическим индикатором среди всех включённых параметров является Д-димер, тогда как показатели, составляющие основу шкалы Khorana (гемоглобин, количество лейкоцитов и тромбоцитов, индекс массы тела), не обладали высокой прогностической ценностью и не вошли в итоговые модели как независимые детерминанты риска ВТЭО.

Отечественные исследования также акцентируют внимание на необходимости критической переоценки существующих моделей стратификации риска ВТЭО у онкологических больных. Так, в обзоре Плоховой и соавт. представлены ключевые факторы риска ВТЭО и дана содержательная характеристика шкал Khorana, Vienna CATS и CONKO. Несмотря на отсутствие прямого сравнительного анализа, авторы подчёркивают ограниченность этих моделей и необходимость их расширения за счёт включения лабораторных и молекулярных маркеров, что полностью коррелирует с результатами, полученными в настоящем исследовании [57].

Сходную позицию занимают Федоткина Ю.А. и соавт., подчёркивая, что, несмотря на широкую валидацию шкалы Khorana в клинической онкологии, её прогностическая ценность может быть существенно усилена за счёт интеграции молекулярно-генетических и биохимических параметров, особенно у пациентов с тяжёлым коморбидным фоном, получающих интенсивную противоопухолевую терапию [180].

Наиболее глубокий сравнительный анализ имеющихся моделей был выполнен в исследовании Слуханчук и соавт., где подчёркивается, что шкала Khorana игнорирует широкий спектр молекулярных механизмов, формирующих тромботический потенциал опухолевого процесса [97]. В частности, авторы выделяют такие значимые параметры, как экспрессия тканевого фактора опухолевыми клетками, гиперэкспрессия PAI-1, участие нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), активность подопланина и циркулирующих

микрочастиц. Вместе с тем, несмотря на теоретическую прогностическую ценность шкалы Vienna CATS, учитывающей уровни Д-димера и растворимого Р-селектина, её широкое применение в рутинной практике ограничено ввиду недостаточной доступности соответствующих тестов. Аналогичная трудность отмечалась и в настоящем исследовании, где уровень Р-селектина не оценивался, что не позволило реализовать модель в полной мере.

Современные модели, такие как TiC-Onco и COMPASS-CAT, представляют собой более сложные интегративные инструменты, включающие как генетические, так и клинико-анатомические параметры. Так, модель TiC-Onco предполагает обязательный учёт мутаций в генах FV Leiden, F13, SERPINA10, индекс массы тела >25 кг/м² и наличие в анамнезе тромбозов [231]. Несмотря на повышение чувствительности к тромботическим событиям, такая стратификация может приводить к гипердиагностике, особенно в случаях носительства «молчащих» мутаций без клинической манифестации. Таким образом, по мнению ряда исследователей, существующие шкалы в значительной степени опираются на упрощённые универсальные параметры, что ограничивает их прогностическую точность, особенно у онкологических больных, подвергающихся агрессивной терапии и имеющих высокий соматический риск [28, 30, 206, 270].

Полученные данные, как отечественные, так и зарубежные, подтверждают актуальность пересмотра и обновления традиционных шкал оценки риска ВТЭО с последующим внедрением персонализированных алгоритмов, основанных на совокупной оценке клинических, лабораторных и молекулярных параметров, включая уровни vWF, ADAMTS13 и воспалительные биомаркеры. Такой подход может способствовать повышению точности стратификации и оптимизации тактики профилактики тромбозов у онкогинекологических больных.

На основании наших данных предложен оптимальный спектр анализов для выявления врождённых и приобретённых форм тромбофилии. Такой подход позволяет:

1. Точно идентифицировать пациентов с высоким риском тромбозов, которые нуждаются в АКТ.

2. Учитывать, как классические факторы риска (FV Лейден и протромбин G20210A), так и дополнительные маркеры (MTHFR, PAI-1, тромбоцитарные гликопротеины).

3. Включить в оценку состояние приобретённой тромбофилии, особенно наличие циркулирующих АФА.

Наши результаты подтверждают, что включение расширенного спектра маркеров тромбофилии в прогностические шкалы позволяет значительно повысить точность прогнозирования тромботических осложнений у онкологических больных. Это особенно актуально для пациентов с мультифакторными формами тромбофилии, где стандартные подходы оказываются недостаточными.

Кроме того, результаты исследования подчёркивают необходимость постоянного мониторинга маркеров тромбофилии, таких как Д-димер, ТАТ и F1+2, начиная с момента диагностики ЗНО. Это позволит своевременно корректировать АКТ и минимизировать риск тромбозов.

Индекс vWF/ADAMTS13 является важным параметром для оценки баланса между прокоагулянтной активностью и системой, предотвращающей тромбообразование. Показатель соотношения vWF/ADAMTS13 отражает баланс между прокоагулянтными и антикоагулянтными звеньями гемостаза. vWF представляет собой ключевой гликопротеин, опосредующий адгезию тромбоцитов к повреждённому эндотелию, в то время как металлопротеаза ADAMTS13 расщепляет ультравысокомолекулярные мультимеры vWF, препятствуя их чрезмерной агрегационной активности [32, 33]. Нарушение этого соотношения, характеризующееся снижением активности ADAMTS13 и одновременным повышением уровня vWF, сопровождается усилением протромботического состояния. Акумулированные мультимеры vWF обладают высокой тромбогенной потенцией, что ассоциируется с повышенным риском рецидивов тромбозов, прогрессированием злокачественного процесса и увеличением общей летальности [126, 127]. В то время как преобладание активности ADAMTS13 способствует снижению адгезии тромбоцитов и предотвращению чрезмерного

тромбообразования, такой профиль ассоциирован с лучшими клиническими исходами у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Соотношение фактора vWF и его регулятора ADAMTS13 - представляет собой важный биомаркер, который может быть использован для оценки риска тромбозов у онкологических пациентов. Это связано с ключевой ролью vWF и ADAMTS13 в регуляции гемостаза и тромбообразования. В нормальных условиях vWF секретируется в виде сверхбольших мультимеров (ULVWF), обладающих высокой прокоагулянтной активностью. Однако под действием ADAMTS13 ULVWF подвергаются протеолитическому расщеплению до менее тромбогенных форм, что обеспечивает контроль над тромбообразованием. При снижении активности или функциональной несостоятельности ADAMTS13 в кровотоке накапливаются ультрамультимерные формы vWF, отличающиеся выраженной способностью к агрегации. Их избыток усиливает тромбоцитарную адгезию и приводит к гиперактивации гемостаза, что существенно повышает вероятность тромботических осложнений [166, 169]. При значительном снижении активности ADAMTS13 (менее 10% от нормы) развивается ТМА, которая может привести к жизнеугрожающим состояниям, таким как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП).

У онкологических пациентов наблюдается дисбаланс в системе vWF/ADAMTS13, что связано с несколькими факторами:

1. Активация эндотелия: опухолевые клетки и продукты их метаболизма вызывают повреждение и активацию эндотелия, что приводит к усиленному высвобождению vWF.
2. Снижение активности ADAMTS13: Повышенное потребление ADAMTS13 из-за избытка vWF, а также прямое подавление его синтеза под действием опухолевых факторов.
3. Влияние химиотерапии: Многие химиотерапевтические препараты повреждают эндотелий, что дополнительно увеличивает уровень vWF и снижает активность ADAMTS13.

В клинической практике мониторинг соотношения vWF/ADAMTS13 приобретает особую актуальность для стратификации риска тромбообразования у пациентов с ЗНО. Наше исследование подтвердило гипотезу, что превышение пороговых значений данного параметра достоверно коррелирует с увеличением частоты ВТЭО. Это особенно актуально для пациентов с РЯ и РШМ, у которых часто наблюдаются тромботические осложнения. Кроме того, уровень vWF и активность ADAMTS13 коррелируют с распространенностью опухоли. Более высокие значения соотношения vWF/ADAMTS13 часто наблюдаются у пациентов с поздними стадиями рака. Изменение соотношения vWF/ADAMTS13 может использоваться для оценки ответа на химиотерапию или АКТ. Снижение соотношения может указывать на улучшение состояния эндотелия и снижение риска тромбозов.

Определение уровня vWF и активности металлопротеазы ADAMTS13 может быть интегрировано в стандартный диагностический алгоритм у онкологических пациентов, входящих в группу высокого риска тромботических осложнений. Избыточная продукция vWF, как отражение опухолеассоциированного эндотелиального повреждения и системного воспаления, в сочетании со сниженной протеолитической активностью ADAMTS13 приводит к нарушению регуляции агрегирующей способности vWF-мультимеров, что способствует развитию микрососудистого тромбоза.

Соотношение vWF/ADAMTS13 в данном контексте представляет собой чувствительный интегральный маркер дисбаланса между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами, отражающий степень протромботической перестройки сосудистого русла. Повышение данного соотношения может служить надёжным биомаркером активации тромбо-воспалительного каскада и раннего повреждения эндотелия, особенно в условиях воздействия опухолевого процесса, химиотерапии или хирургического стресса.

Таким образом, пациенты с высоким значением индекса vWF/ADAMTS13 могут рассматриваться как кандидаты для проведения индивидуализированной антикоагулянтной терапии в рамках профилактики венозных тромбоэмболических

осложнений. Использование данного показателя в составе прогностических алгоритмов повышает точность выявления пациентов, нуждающихся в АКТ, и позволяет избежать необоснованного назначения антикоагулянтов при отсутствии выраженной гиперкоагуляции. Оценка соотношения vWF/ADAMTS13 позволяет персонализировать лечение, учитывая индивидуальный риск тромботических осложнений. Соотношение vWF/ADAMTS13 является перспективным биомаркером для оценки риска тромбозов у онкологических пациентов. Применение данного показателя в клинической практике способствует более точному прогнозированию тромботических осложнений, оптимизации профилактических мероприятий и повышению эффективности терапии, что имеет особое значение для пациенток онкогинекологического профиля. Низкие значения этого индекса ассоциируются с меньшей вероятностью развития ВТЭО и более благоприятными показателями выживаемости, особенно у больных, получающих АКТ. Это делает индекс важным компонентом комплексной оценки риска тромбозов наряду с другими шкалами, такими как Khorana и Vienna-CATs.

Представленный в работе подход демонстрирует целесообразность использования расширенного набора анализов на генетические и приобретённые формы тромбофилии для выделения групп высокого риска тромбозов. Введение персонифицированной АКТ, основанной на этих данных, является неотъемлемой частью современной стратегии ведения онкологических пациентов и позволяет предотвратить развитие тяжёлых ВТЭО.

Дополнительным механизмом, способствующим тромбообразованию при онкологических заболеваниях, является способность опухолевых клеток синтезировать аденозиндифосфат (АДФ), который, взаимодействуя с пуриnergическими рецепторами тромбоцитов, индуцирует их активацию и экспрессию комплекса GPIIb/IIIa на поверхности [87, 120]. Этот рецепторный комплекс служит основным медиатором связывания с vWF, что запускает каскад внутриклеточных сигналов, включая синтез тромбоксанов и простагландинов [112, 146]. Последние, являясь производными метаболизма арахидоновой кислоты, усиливают агрегацию тромбоцитов и создают локальное тромбогенное

воспалительное микроокружение, способствующее прогрессии опухолевого роста и развитию сосудистых осложнений.

Тем самым злокачественный процесс не только инициирует активацию коагуляционного каскада за счёт продукции ТФ и провоспалительных цитокинов, но и активно вовлекает тромбоциты в механизмы канцерогенеза, приводя к нарушению равновесия между vWF и его расщепляющим ферментом ADAMTS13. Последний представляет собой металлопротеазу, контролирующую размер мультимеров vWF и тем самым ограничивающую их тромбогенный потенциал. Дисбаланс между этими компонентами способствует развитию системной эндотелиальной дисфункции и повышает риск тромбоэмболических осложнений.

Проведённый анализ показал, что у пациенток с эпизодами ВТЭО в анамнезе (I группа) отмечалось выраженное снижение как уровня ADAMTS13, так и его протеолитической активности по сравнению с женщинами, не имевшими тромботических событий (II группа), и участницами контрольной выборки ($p < 0,05$). Исходная концентрация ADAMTS13 в I группе составляла 1188 МЕ/л, что было статистически значимо ниже, чем во второй группе (1402 МЕ/л) и в контрольной (1572 МЕ/л), отражая наличие исходного гемостатического дисбаланса и выраженной протромботической предрасположенности.

Динамическое наблюдение за показателями после проведения курсов химиотерапии выявило дальнейшее снижение ADAMTS13, особенно выраженное у пациенток с предшествующими эпизодами ВТЭО: до 943 МЕ/л ($p < 0,01$). В то же время, во II группе уровень снизился до 1337 МЕ/л, что, хотя и демонстрировало умеренное угнетение функции ADAMTS13 под влиянием ПХТ, оставалось выше, чем у пациенток с тромбозами в анамнезе. Полученные данные указывают на существование предиктивной ценности данного параметра для стратификации тромботического риска у онкологических пациенток. Эти различия указывают на усиление дисбаланса между vWF и ADAMTS13 под влиянием цитостатического лечения, особенно в контексте ранее существующей дисфункции эндотелия. Таким образом, снижение уровня ADAMTS13 может рассматриваться как маркер

усугубления коагуляционного дисбаланса и потенциального прогрессирования тромбовоспалительного каскада у онкологических пациенток.

В связи с установленным высоким тромботическим риском у пациенток I группы, им была назначена профилактическая антикоагулянтная терапия НМГ. На фоне проведённого курса отмечено повышение уровня ADAMTS13 до 1325 ME/л, что расценивается как признак частичного восстановления гемостатического баланса и уменьшения протромботической активности (рисунок 4.1) [176].

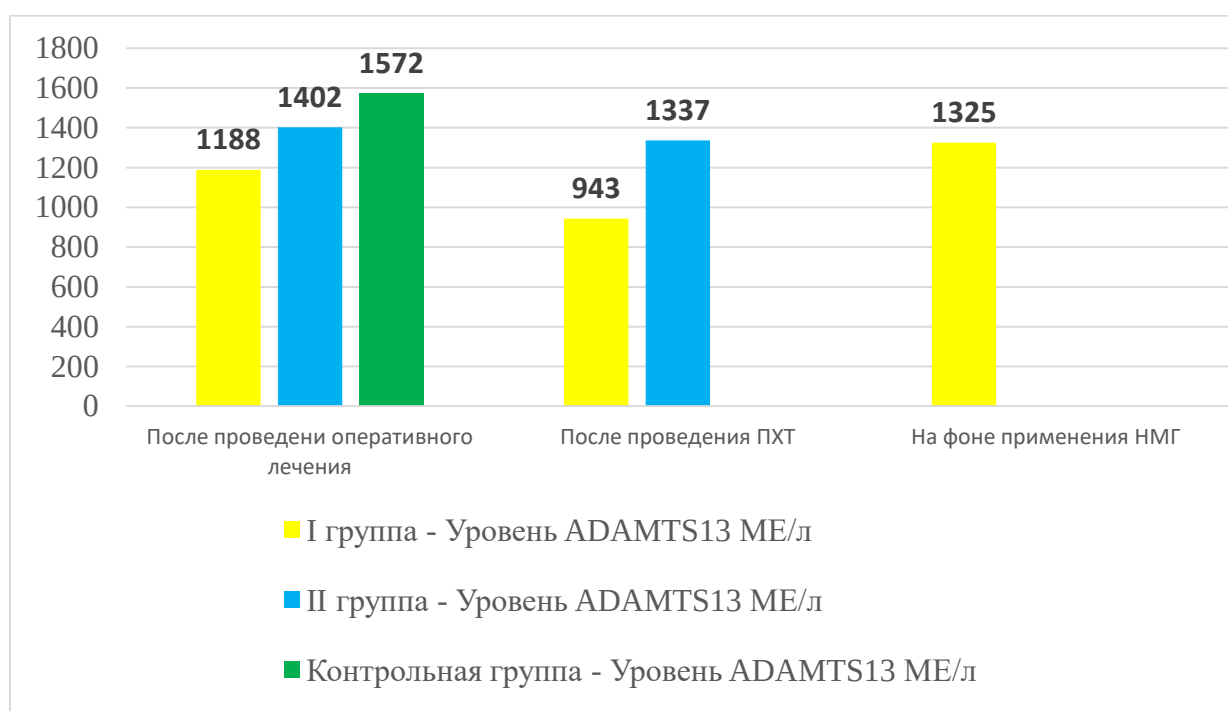


Рисунок 4.1 - Динамика уровня ADAMTS13 в процессе ведения пациенток I и II групп с РЯ

Аналогичная динамика выявлена и у пациенток с РШМ: исходные значения ADAMTS13 в I, II и контрольной группах составляли 1317 ME/л, 1511 ME/л и 1572 ME/л соответственно [176]. Эти данные дополнительно подтверждают наличие устойчивой ассоциации между выраженностью дефицита ADAMTS13 и наличием тромботического анамнеза.

После завершения курса ПХТ в обеих исследуемых группах наблюдалось дальнейшее снижение уровня ADAMTS13. В I группе средний уровень снизился до 1084 ME/л, тогда как во II группе он составил 1371 ME/л. Несмотря на наличие

некоторого вариабельного снижения, значения показателя оставались достоверно ниже контрольных, что указывает на усугубление дисбаланса системы «vWF–ADAMTS13» под воздействием цитостатической терапии. Этот факт подтверждает, что химиотерапия усиливает активацию коагуляционного каскада и снижает компенсаторную активность противосвёртывающих механизмов, особенно у пациенток, уже находящихся в состоянии латентной гиперкоагуляции.

На фоне проведения профилактической терапии НМГ у пациенток отмечалось существенное повышение уровня ADAMTS13 до 1426 МЕ/л, что указывает на улучшение функционального состояния гемостаза и уменьшение тромботического риска (рисунок 4.2) [176].

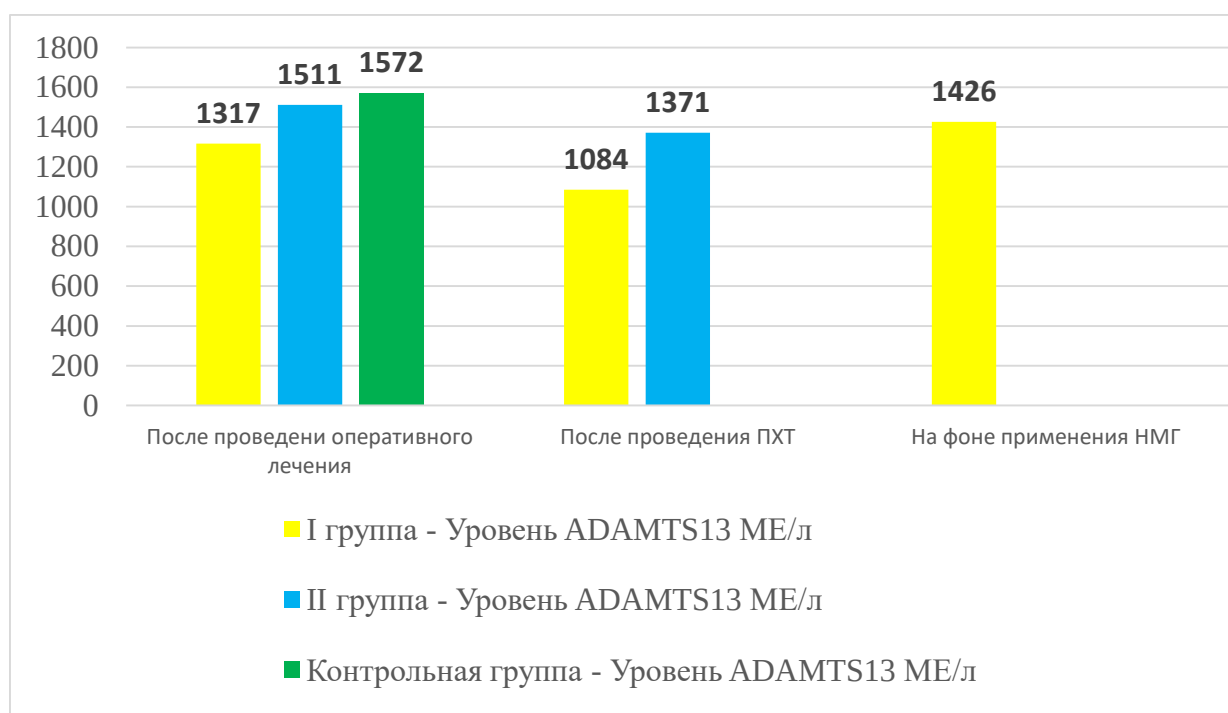


Рисунок 4.2 - Динамика уровня ADAMTS13 в процессе ведения пациенток I и II групп с РШМ (аденокарцинома цервикального канала)

Совокупность полученных данных подчёркивает значимость активности ADAMTS13 как информативного маркера, отражающего выраженность коагуляционного дисбаланса и индивидуальную склонность к тромбообразованию как на этапе до начала терапии, так и в процессе лечения.

В исследовании установлено, что динамика активности ADAMTS13 в обеих группах имела однонаправленный характер и сопровождалась её последовательным снижением под воздействием ПХТ. У пациенток с РЯ, входивших в I группу, исходный показатель активности составлял 0,815 и статистически значимо ($p<0,05$) отличался от уровней, зарегистрированных во II группе (0,908). Наибольшие значения активности зарегистрированы в контрольной группе - 1,25. Полученные данные подтверждают патогенетическую роль дефицита ADAMTS13 в формировании протромботического статуса у онкогинекологических пациенток (рисунок 4.3) [176].

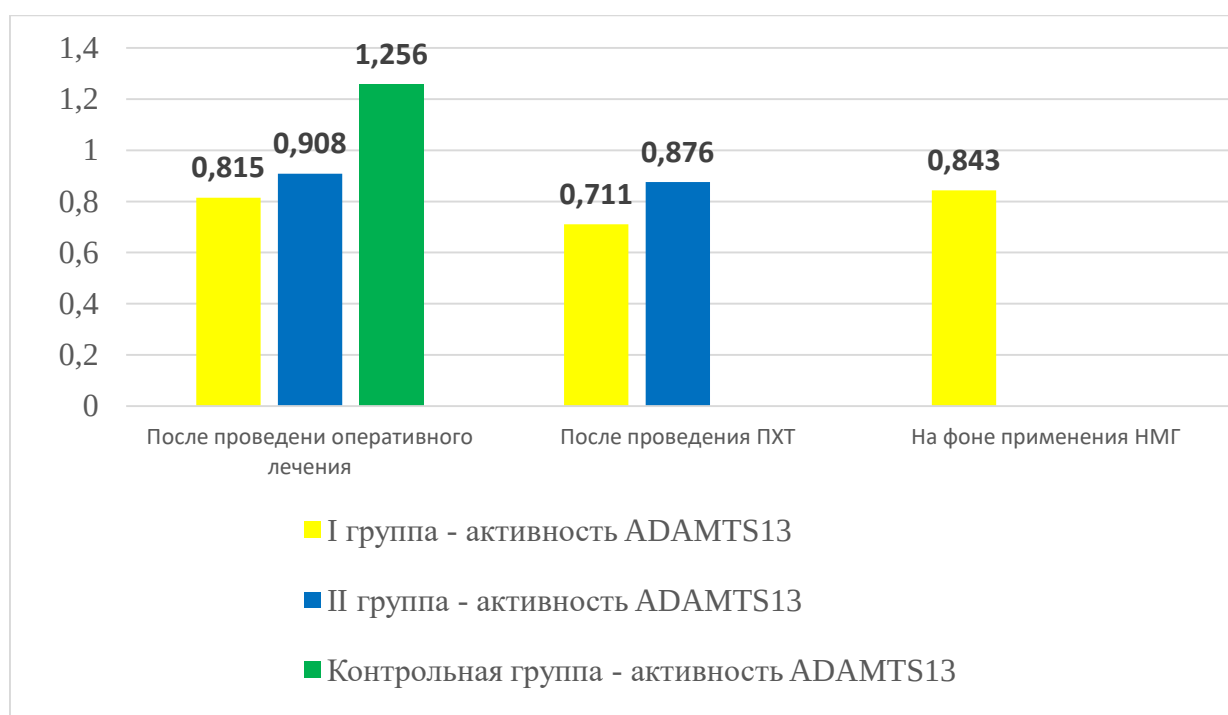


Рисунок 4.3 - Динамика активности ADAMTS13 в процессе ведения пациенток I и II групп с РЯ

Проведённый анализ выявил прогрессирующее снижение активности ADAMTS13 после ПХТ в обеих исследуемых группах. В группе I активность уменьшилась до $0,711 \pm 0,021$, во II группе - до $0,876 \pm 0,018$ ($p<0,01$). Эти изменения подтверждают выраженное ингибирующее действие цитостатиков на активность ADAMTS13, что приводит к усугублению существующих нарушений коагуляционного баланса.

В рамках профилактики тромботических осложнений пациенткам I группы проводилась АКТ надропарином кальция. На фоне лечения зафиксировано статистически значимое повышение активности ADAMTS13 до $0,843 \pm 0,019$ ($p=0,032$ относительно исходного уровня), что свидетельствует о частичной коррекции гемостатических нарушений и снижении гиперкоагуляционного потенциала.

Сходная динамика ADAMTS13 была установлена и в подгруппе пациенток с РШМ. Так, у больных I группы исходная активность составила $0,892 \pm 0,024$, что было достоверно ниже по сравнению со II ($1,112 \pm 0,027$; $p < 0,01$) и контрольной ($1,256 \pm 0,031$) группами. Полученные результаты подчёркивают значимость мониторинга активности ADAMTS13 как инструмента проспективной оценки тромботического риска.

После завершения курса химиотерапии зафиксировано дальнейшее снижение активности ADAMTS13 в обеих исследуемых группах. У пациенток I группы данный показатель снизился до 0,773, во II группе – до 1,076. При этом в обеих группах значения активности ADAMTS13 были достоверно ниже уровня контрольной группы ($p < 0,05$), что подтверждает угнетающее влияние химиотерапии на ферментативную активность ADAMTS13 и, как следствие, на коагуляционный баланс. Эти данные свидетельствуют о потенциальном участии снижения активности ADAMTS13 в формировании гиперкоагуляционного статуса у онкогинекологических больных.

Назначение надропарина кальция в рамках профилактической антикоагулянтной терапии у пациенток с РШМ способствовало изменению динамики активности ADAMTS13. После завершения курса введения НМГ зафиксировано достоверное повышение активности, достигавшее в среднем 0,921. Полученные данные позволяют предположить, что применение НМГ способствует не только предотвращению тромбообразования, но и частичной репарации функциональной недостаточности ферментативного звена, ответственного за расщепление ультрагигантских мультимеров vWF. Это, в свою очередь, снижает

риск формирования микро- и макротромбозов, характерных для онкологических больных в условиях химиотерапевтической нагрузки (рисунок 4.4).

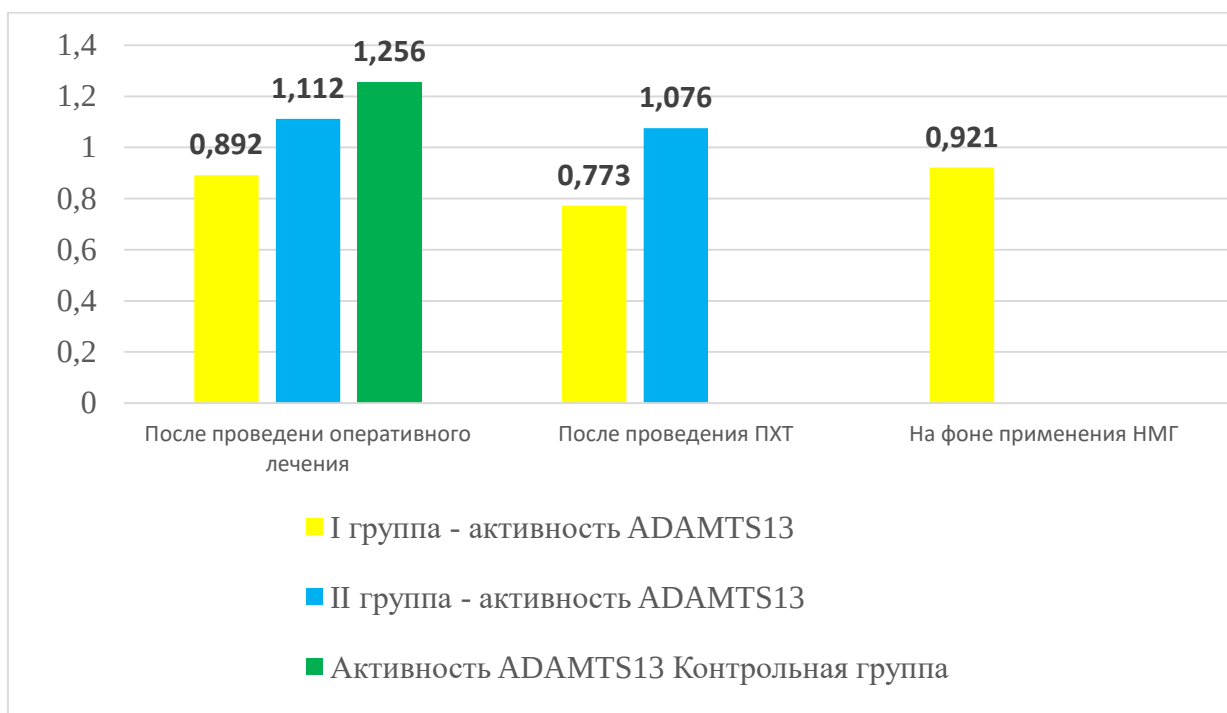


Рисунок 4.4 - Динамика активности ADAMTS13 в процессе ведения пациенток I и II групп с РШМ (аденокарцинома цервикального канала)

Обратная динамика была отмечена при оценке уровня vWF. В ходе проведения химиотерапевтического лечения у пациенток всех исследуемых групп наблюдалось повышение концентрации vWF, что, вероятно, отражает опухолеассоциированные изменения системы гемостаза, усиление эндотелиальной дисфункции и системную воспалительную реакцию, индуцированную как самим неопластическим процессом, так и проводимой терапией. Наиболее выраженное увеличение показателя было зафиксировано у пациенток с высоким риском тромботических осложнений (I группа), в то время как в группе сравнения прирост vWF был менее значительным.

В ходе исследования установлено, что до начала ПХТ средний уровень vWF у пациенток с РЯ в I группе составлял 1892 ± 112 МЕ/л, что достоверно превышало показатели II группы (1428 ± 98 МЕ/л; $p < 0,01$) и контрольной (1014 ± 85 МЕ/л; $p < 0,001$). После завершения курса ПХТ отмечено дальнейшее нарастание

концентрации vWF: в I группе до 1923 ± 118 МЕ/л, во II группе до 1513 ± 104 МЕ/л, при сохранении статистически значимых различий с контрольной группой ($p < 0,05$). На фоне профилактической АКТ надропарином кальция в I группе зафиксировано снижение уровня vWF на 15,0% (до 1634 ± 107 МЕ/л; $p = 0,028$), что свидетельствует о положительном влиянии АКТ на состояние эндотелия, уменьшении протромботического потенциала и нормализации параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. У пациенток с РШМ наблюдалась аналогичная динамика изменений: исходные значения vWF в I группе составили 1756 ± 105 МЕ/л, во II группе - 1354 ± 92 МЕ/л ($p < 0,01$), в контрольной группе - 987 ± 79 МЕ/л ($p < 0,001$). Полученные данные подтверждают универсальность выявленных патогенетических механизмов нарушений гемостаза у онкогинекологических пациенток и обосновывают необходимость мониторинга показателей vWF для своевременной коррекции тромбофилических состояний (рисунок 4.5).

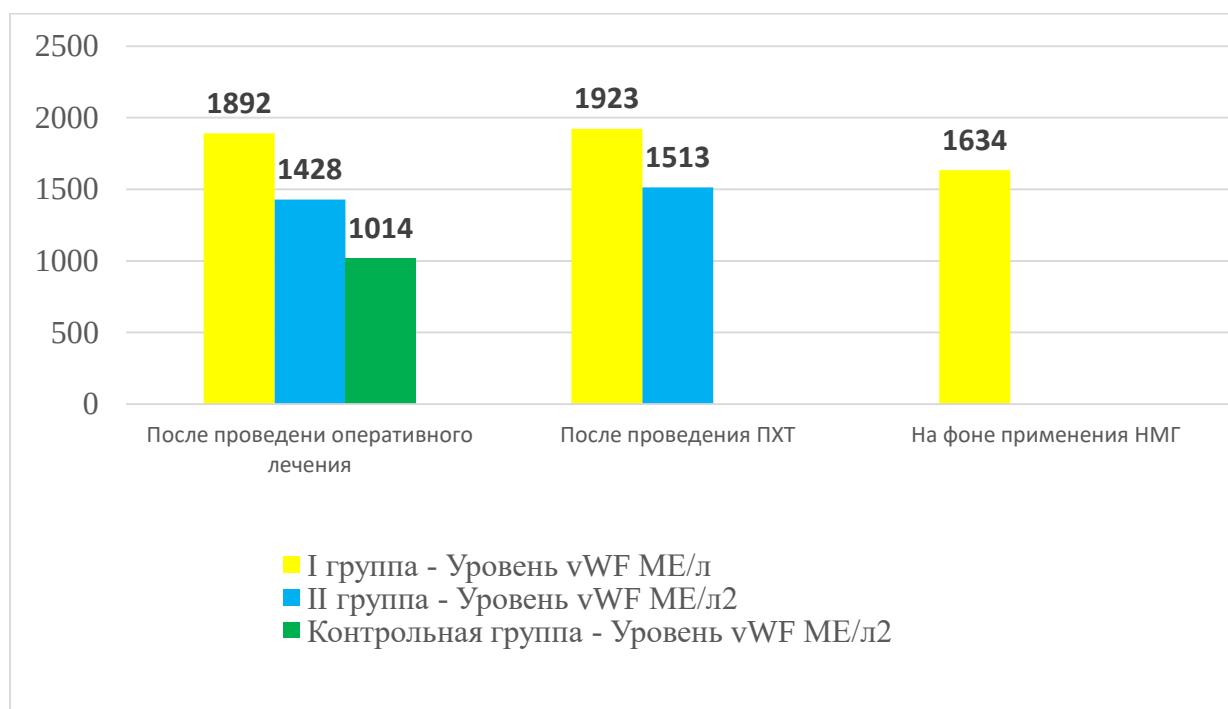


Рисунок 4.5 - Динамика уровня vWF в процессе ведения пациенток I и II групп с РЯ

Исследование выявило сходную, но менее выраженную динамику концентрации vWF у пациенток с РШМ. До начала лечения в I группе средний

уровень vWF составлял 1736 ± 108 МЕ/л, что достоверно превышало показатели II группы (1272 ± 94 МЕ/л; $p < 0,01$) и контрольной группы (1014 ± 85 МЕ/л; $p < 0,001$). На фоне проведения ПХТ зафиксировано статистически значимое повышение концентрации vWF: в I группе до 1791 ± 112 МЕ/л, во II группе до 1396 ± 98 МЕ/л, при сохранении значимых различий с контрольной когортой ($p < 0,05$). Менее выраженные изменения показателей vWF у пациенток с РШМ по сравнению с больными РЯ могут быть связаны с особенностями патогенеза и биологической агрессивности различных типов опухолей.

Проведение профилактической АКТ с использованием надропарина кальция у пациенток I группы сопровождалось снижением уровня vWF до 1567 МЕ/л. Это может свидетельствовать о частичной нормализации параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и уменьшении выраженности протромботического статуса, что подчёркивает эффективность применения НМГ в рамках индивидуализированной профилактики тромбозов у данной категории онкогинекологических больных (рисунок 4.6).

У пациенток I группы уже до начала ПХТ регистрировалось статистически значимое повышение уровня циркулирующего ингибитора ADAMTS13 до 5,78 МЕ/л, что отражает наличие выраженного дисбаланса в системе регуляции протеолитической активности данного фермента. Динамическое наблюдение показало дальнейшее нарастание концентрации ингибитора на фоне проведения ПХТ, достигающее 6,69 МЕ/л. Эти изменения могут свидетельствовать о прогрессирующем нарушении равновесия в оси vWF/ADAMTS13 и, как следствие, об усилении тромботического потенциала, ассоциированного с химиотерапевтическим воздействием на эндотелиальную и коагуляционную системы.

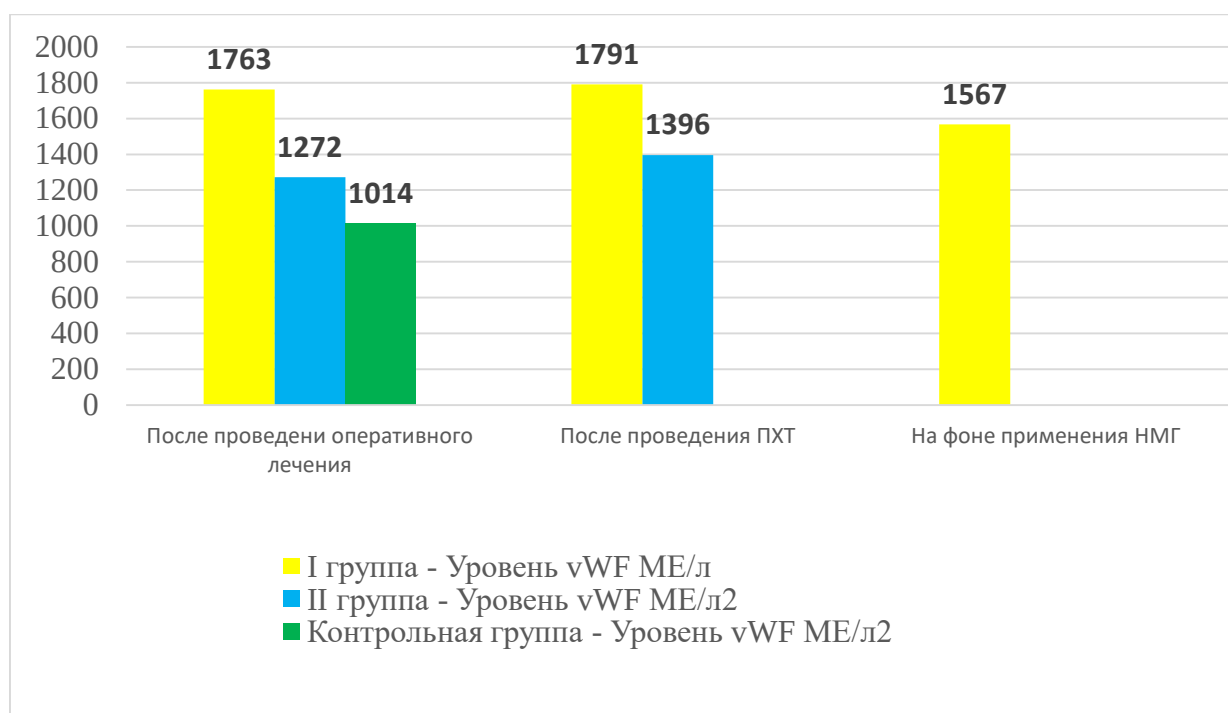


Рисунок 4.6 - Динамика уровня vWF в процессе ведения пациенток I и II групп с РШМ (аденокарцинома цервикального канала)

Во II группе концентрация ингибитора ADAMTS13 также превышала референсные пределы, однако оставалась статистически значимо ниже показателей, наблюдавшихся у пациенток I группы: до начала химиотерапии она составляла 1,96 ME/л, а после её завершения повышалась до 2,46 ME/л. В контрольной выборке данный показатель оставался в пределах нормативных значений (0,25 ME/л), что подтверждает стабильную связь между наличием злокачественного процесса, воздействием химиотерапии и выраженностью ингибиторной активности в отношении ADAMTS13 [176].

Воздействие химиотерапевтических агентов на сосудистую стенку и клетки крови рассматривается как один из ключевых факторов, способствующих развитию тромбогенных нарушений у онкологических пациентов [12]. Цитостатические препараты, используемые при терапии эпителиального РЯ и РШМ, способствуют повышению агрегационной активности тромбоцитов и снижению их нормальной чувствительности к простациклину. Формирование этих изменений связано как с прямым повреждающим воздействием на эндотелий, так и с усиленной экспрессией ТФ и активацией коагуляционного каскада по

внутреннему и внешнему механизмам [50, 176]. Несмотря на наличие убедительных данных о связи ПХТ с риском венозных тромбозов, патофизиологические механизмы этого процесса до конца не известны [70]. Возможными причинами этого являются вариативность применяемых схем лечения, индивидуальные различия в фармакокинетике/фармакодинамике препаратов, а также недостаточная оценка исходного гемостатического статуса, особенно у больных с тромбофилией [224].

Отдельные химиотерапевтические агенты способны индуцировать эндотелиальную дисфункцию, модулировать экспрессию прокоагулянтных белков и подавлять физиологические антикоагулянты, такие как антитромбин III и протеины C и S. Кроме того, доказано угнетение активности фибринолитической системы, что в совокупности способствует сдвигу гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции. Одним из характерных проявлений является усиление ристомин-индуцированной агрегации тромбоцитов, обусловленной повышенной экспрессией vWF на фоне цитотоксического повреждения сосудистого эндотелия. Несмотря на то что ПХТ обладает выраженным циторедуктивным эффектом и теоретически должна уменьшать поступление тканевых тромбопластинов в системный кровоток, на практике параллельно отмечается нарастание тромбогенности. Этот парадокс объясняется активацией внутрисосудистого свертывания и снижением антикоагулянтного потенциала эндотелия.

В большинстве клинических случаев, включая пациенток с предшествующими эпизодами тромбозов, абсолютные значения стандартных коагуляционных маркеров оставались в пределах нормы либо демонстрировали лишь минимальные отклонения. В связи с этим для более точной стратификации протромботического риска применяли интегральный показатель - соотношение уровней vWF и ADAMTS13. Этот индекс оказался наиболее чувствительным к субклиническим коагуляционным нарушениям и показал достоверную взаимосвязь с концентрацией Д-димера, отражающего активацию свертывания.

Наиболее значимое смещение баланса vWF/ADAMTS13 выявлено у пациенток с РЯ и тромботическими событиями в анамнезе (I группа), что подчёркивает высокую прогностическую ценность данного показателя для оценки коагуляционного статуса в онкогинекологической практике (рисунок 4.7) [176].

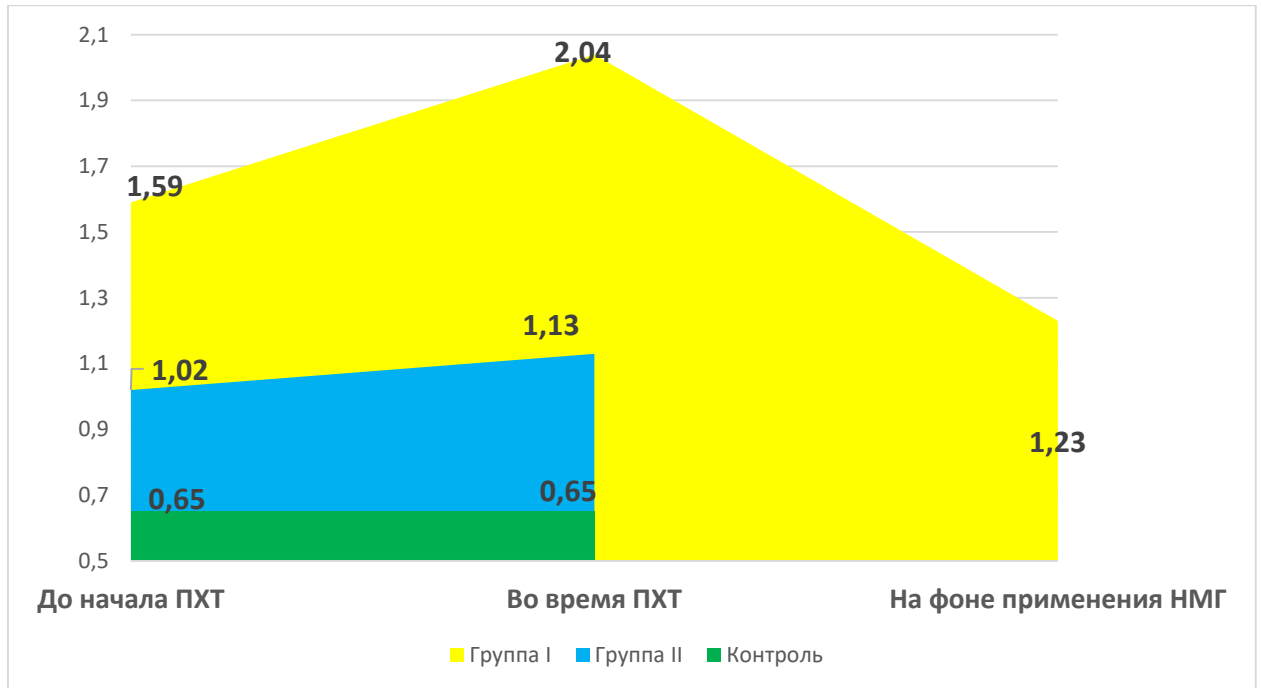


Рисунок 4.7 - Изменение соотношения VWF/ADAMTS13 в процессе ведения пациенток с РЯ

У пациенток с РШМ изменения соотношения vWF/ADAMTS13 были менее выраженными, чем у больных эпителиальным РЯ. Подобная динамика может отражать более низкий тромбогенный потенциал применяемых химиотерапевтических схем в этой группе, а также менее существенный вклад эндотелиальной дисфункции в формирование коагуляционных нарушений [176]. Полученные данные позволяют предположить, что в патофизиологии нарушений гемостаза при РШМ ведущую роль играют иные механизмы, не связанные с интенсивной активацией системы свертывания и повреждением сосудистого эндотелия, характерными для опухолей с более высокой ангиогенной и инвазивной активностью. Соответственно, меньшая амплитуда колебаний соотношения vWF/ADAMTS13 может рассматриваться как косвенное отражение более стабильного состояния эндотелиального гомеостаза и менее выраженной

гиперкоагуляции на фоне проводимой полихимиотерапии у данной категории пациенток. (рисунок - 4.8).

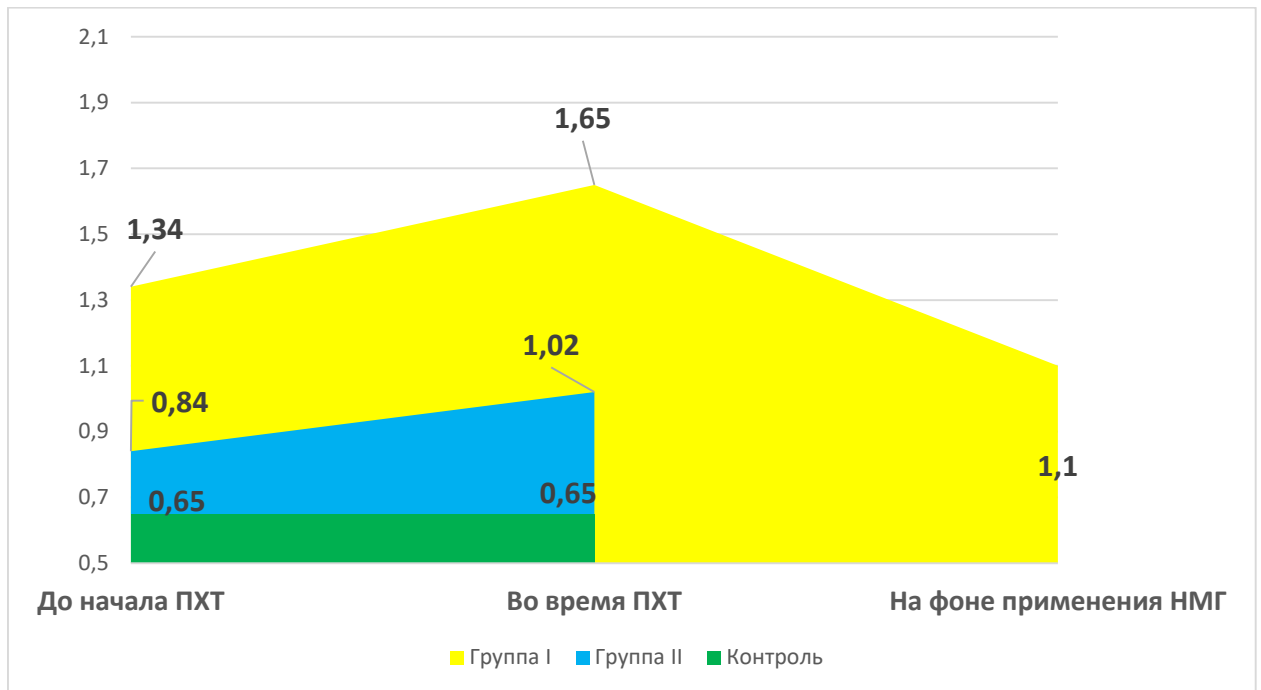


Рисунок 4.8 - Изменение соотношения VWF/ADAMTS13 в процессе ведения пациенток с РШМ (аденокарцинома цервикального канала)

Таким образом, среди всех оцениваемых показателей именно индекс $vWF/ADAMTS13$ продемонстрировал наибольшую чувствительность и информативность в контексте стратификации тромботического риска у онкологических пациенток [176]. Оно может рассматриваться как интегральный показатель, отражающий степень эндотелиальной дисфункции, выраженность воспалительного ответа и активацию системы гемостаза. Применение этого соотношения в клинической практике позволяет не только выявлять пациентов с высоким тромботическим риском, но и обоснованно назначать им профилактическую АКТ, особенно в случаях, когда значения Д-димера находятся в пограничной зоне. Динамика соотношения $vWF/ADAMTS13$ может использоваться в качестве дополнительного критерия для оценки эффективности проводимой тромбопрофилактики, позволяя объективно отслеживать стабилизацию гемостатического гомеостаза на фоне лечения.

Актуальность использования соотношения vWF/ADAMTS13 в качестве маркера протромботического состояния подтверждается результатами ряда клинических исследований. Было установлено, что у онкологических пациентов, у которых в течение последующих шести месяцев развивались эпизоды ВТЭО, уровень vWF был статистически значимо выше по сравнению с пациентами, не имевшими тромбозов, в то время как активность ADAMTS13 демонстрировала достоверное снижение. Такая разнонаправленная динамика этих показателей указывает на наличие обратной корреляции между ними и подчёркивает их роль в патогенезе опухолиассоциированной гиперкоагуляции [30, 78]. Более того, включение показателей активности ADAMTS13 в алгоритмы стратификации тромботического риска позволило повысить чувствительность и специфичность существующих клинических моделей, таких как шкалы Khorana и Vienna CATS, при прогнозировании вероятности ВТЭО у онкологических больных, находящихся на различных этапах лечения [62]. Анализ полученных данных позволяет заключить, что соотношение факторов vWF/ADAMTS13 может представлять собой интегральный биомаркер, более точно отражающий функциональное состояние системы гемостаза и, в частности, баланс между активацией коагуляционного каскада и его эндогенной регуляцией. В отличие от стандартных клинических шкал оценки риска ВТЭО, которые преимущественно основаны на косвенных и неспецифических признаках (таких как параметры общего анализа крови, ИМТ, анамнез), данный показатель демонстрирует более тесную связь с истинными протромботическими механизмами, формирующимися на фоне опухолевого процесса и противоопухолевой терапии.

Во-первых, повышение уровня vWF само по себе может свидетельствовать о повышенной склонности к тромбообразованию, поскольку данный белок играет ключевую роль в адгезии тромбоцитов и формировании первичного гемостатического тромба. Однако клиническая значимость его роста становится очевидной только при условии снижения активности ADAMTS13 - фермента, ответственного за протеолитическое расщепление ультравысокомолекулярных мультимеров vWF. Дефицит или функциональная недостаточность ADAMTS13

приводит к накоплению патологически активных форм vWF, что создаёт условия для неконтролируемой агрегации тромбоцитов и внутрисосудистого тромбообразования.

Во-вторых, проведённый нами анализ показал, что именно динамика соотношения vWF/ADAMTS13 наиболее достоверно отражает клиническую реализацию тромботических осложнений. В частности, превышение пороговых значений индекса (в диапазоне 1,5-1,6 и выше) после 1-2 курсов ПХТ достоверно ассоциировалось с развитием эпизодов ВТЭО. Этот факт подчёркивает высокую чувствительность показателя к реальным сдвигам в сторону гиперкоагуляции, особенно на фоне дополнительного повреждения эндотелия, вызванного токсическим действием противоопухолевых препаратов.

В-третьих, простые шкалы, основанные на клинических или генетических параметрах (например, Khorana или Tlc-Onco), не всегда адекватно отражают текущий коагуляционный статус пациента. Многие генетические мутации, входящие в эти модели, могут длительное время не проявляться клинически, а лабораторные показатели общего анализа крови (включая тромбоциты и гемоглобин) подвержены вариабельности в условиях химиотерапии и не обладают достаточной предсказательной ценностью для своевременного выявления гиперкоагуляционного состояния. В отличие от них, дисбаланс между уровнем vWF и функционально активным ADAMTS13, зарегистрированный в нашем исследовании, свидетельствует о нарушении ключевых компенсаторных механизмов гемостаза и позволяет более точно выделить пациенток, реально нуждающихся в назначении АКТ.

Таким образом, рост индекса vWF/ADAMTS13 в исследуемой когорте можно рассматривать не просто как лабораторное отклонение, а как патогенетически значимый маркер несостоятельности системы тромборегуляции, особенно в фазе химиотерапевтической нагрузки. Полученные результаты убедительно подтверждают клиническую значимость соотношения vWF/ADAMTS13 как перспективного маркера для стратификации риска венозных тромбоэмболических осложнений у онкогинекологических пациенток, поскольку он интегрирует

ключевые аспекты эндотелиальной дисфункции и нарушений протеолитической регуляции. Выявленные закономерности подчеркивают патогенетическую взаимосвязь между дисбалансом системы vWF-ADAMTS13 и гиперкоагуляционными нарушениями при онкогинекологических заболеваниях, что открывает новые возможности для персонализированной профилактики тромботических осложнений в данной категории больных (таблица 4.2).

Таблица 4.2 - Стратификация рисков ВТЭО в зависимости от соотношения vWF/ADAMTS13

Группа	Соотношение vWF/ADAMTS13					
	$\geq 1,6$		1,5-1,6		<1,5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Группа I (пациентки с ВТЭО)	24	70,59%	6	17,65%	4	11,76%
Группа II (пациентки без ВТЭО)	4	10,00%	14	35,00%	22	55,00%

Полученные данные демонстрируют, что стратификация риска ВТЭО на основе соотношения vWF/ADAMTS13 обладает высокой прогностической ценностью. В частности, в группе пациенток, у которых были зарегистрированы тромботические осложнения, у 24 женщин (70,6%) значение данного показателя превышало пороговое значение $\geq 1,6$, что свидетельствует о выраженном протромботическом дисбалансе. Ещё у 6 пациенток (17,6%) соотношение колебалось в пределах 1,5-1,6, и только у 4 (11,8%) показатель был ниже 1,5. Во II группе, где тромботические события отсутствовали, значение vWF/ADAMTS13 $\geq 1,6$ отмечалось лишь у 4 пациенток (10,0%), в то время как у 14 женщин (35,0%) индекс находился в пограничной зоне 1,5-1,6, а у 22 пациенток (55,0%) - в пределах <1,5. Таким образом, при использовании порогового значения $\geq 1,6$ доля ложноположительных результатов составила лишь 10%, а охват истинно тромботических случаев достиг 70,6%, что свидетельствует одновременно и о высокой специфичности, и о достаточной чувствительности данного критерия.

Дополнительное внимание заслуживает промежуточная категория значений (1,5-1,6), в которой оказалось 17,6% пациенток с тромбозами и 35,0% без них. Этот диапазон может трактоваться как зона предгиперкоагуляционного состояния,

особенно значимая в контексте динамического мониторинга. Фиксация роста соотношения $vWF/ADAMTS13$ в пределах 1,5-1,6 у онкологических больных, проходящих химиотерапию, должна расцениваться как раннее предупреждение о потенциальной активации коагуляционного каскада.

Сопоставление этих данных с результатами, полученными по валидированным шкалам (Khorana, Vienna CATS, TiC-Onco), позволяет заключить, что соотношение $vWF/ADAMTS13$ не только превосходит их по точности стратификации риска ВТЭО, но и демонстрирует патофизиологическую связь с реальными клиническими осложнениями, чего не удаётся достичь при использовании одних лишь клиничко-лабораторных или генетических предикторов. Особенно на фоне онкогинекологической патологии, где эндотелиальная дисфункция, тромбовоспаление и токсическое повреждение сосудистой стенки играют ведущую роль, данный показатель позволяет с высокой точностью дифференцировать пациенток, требующих активной тромбопрофилактики, от лиц с низким риском осложнений.

Таким образом, интеграция оценки $vWF/ADAMTS13$ в алгоритмы наблюдения за онкогинекологическими больными представляется не только патогенетически обоснованной, но и клинически целесообразной.

Проведенный анализ подтверждает клиническую значимость соотношения $vWF/ADAMTS13$ как перспективного интегрального показателя для принятия решений о назначении АКТ у онкогинекологических пациенток. В исследовании установлено, что при значении данного соотношения $\geq 1,5$ риск тромботических осложнений существенно возрастает, что согласуется с данными международных исследований (включая Vienna CATS) [212]. В группе пациенток с РШМ ТГВ развился у 1 (9,1%), в группе с РЯ ($n=23$) - у 2 (8,7%). Эти клинические случаи демонстрируют ограничения традиционного подхода к оценке тромботического риска и подчеркивают необходимость: раннего расчета соотношения $vWF/ADAMTS13$ (до начала ПХТ), рассмотрения вопроса о превентивном назначении АКТ при значениях $>1,5$. Полученные данные свидетельствуют, что интегральная оценка соотношения $vWF/ADAMTS13$ может существенно повысить

точность стратификации риска ВТЭО по сравнению с традиционными подходами. Однако, требуются дальнейшие проспективные исследования для валидации предложенного алгоритма и определения оптимальных пороговых значений для различных клинических групп.

После проведения полихимиотерапии отмечено значительное увеличение значения $vWF/ADAMTS13$ во всех исследуемых группах, достигающее 1,65 у пациенток с РШМ и 2,04 – у больных РЯ, что достоверно свидетельствовало о формировании высокого тромботического риска, особенно в I группе. Эти данные подтверждали необходимость проведения антикоагулянтной профилактики, а также демонстрировали диагностическую ценность мониторинга данного показателя.

Проведенный ROC-анализ выявил исключительную дискриминационную способность данного показателя: площадь под ROC-кривой (AUC) достигла 0,87, что существенно превосходит диагностическую эффективность общепринятых шкал оценки тромботического риска (рисунок 4.9).

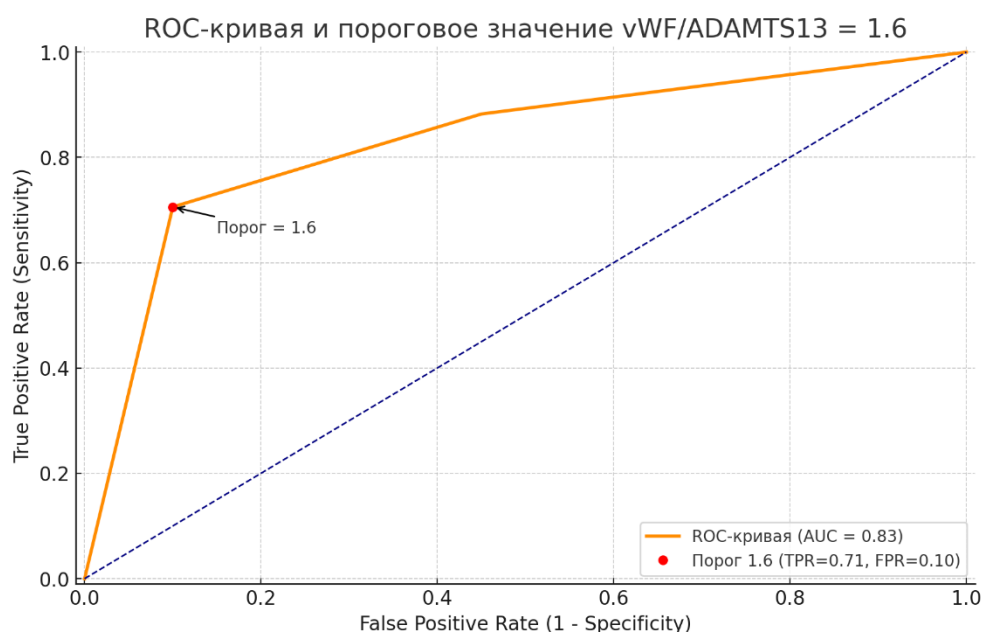


Рисунок 4.9 - ROC-кривая для определения значимости соотношения $vWF/ADAMTS13$ в прогнозировании риска тромбозов у онкогинекологических больных

В частности, прогностическая значимость соотношения vWF/ADAMTS13 оказалась выше, чем у шкал Khorana и Vienna CATS, для которых характерны значения AUC в диапазоне 0,6-0,7 согласно данным литературы [270]. Эти результаты позволяют рассматривать соотношение vWF/ADAMTS13 в качестве перспективного объективного критерия для стратификации риска ВТЭО в онкологической практике. Анализ индекса Юдена позволил определить оптимальное пороговое значение соотношения vWF/ADAMTS13, обеспечивающее наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью. Максимальное значение индекса (0,61) достигалось при пороге 1,6, что подтверждает клиническую целесообразность использования именно этого значения для выделения группы высокого риска. При значении $vWF/ADAMTS13 \geq 1,6$ чувствительность составила 71%, а специфичность - 90%. Таким образом, данный порог позволяет корректно идентифицировать подавляющее большинство пациенток, у которых впоследствии развиваются тромботические осложнения, при этом существенно снижая риск гипердиагностики и избыточного назначения антикоагулянтов.

Полученные результаты демонстрируют, что соотношение vWF/ADAMTS13 не только отражает функциональное состояние системы гемостаза и эндотелиальной функции, но и обладает практической значимостью как количественный биомаркер, объективно характеризующий риск тромбообразования в контексте онкопатологии. Его использование позволяет дифференцировать пациенток, требующих немедленного назначения антикоагулянтной профилактики, от лиц с низким риском, для которых интенсивная терапия может быть избыточной. В отличие от клинико-лабораторных шкал, основанных на косвенных показателях и имеющих ограниченную чувствительность, показатель vWF/ADAMTS13 напрямую связан с механизмами активации тромбообразования, включая избыток ультра-длинных мультимеров vWF и снижение активности ADAMTS13 под действием опухолевых и терапевтических факторов. Результаты исследования обосновывают целесообразность внедрения порогового значения соотношения vWF/ADAMTS13

≥ 1.6 в клинические алгоритмы оценки тромботического риска. Применение указанного критерия позволит оптимизировать отбор пациенток для превентивной антикоагулянтной терапии, что особенно важно в условиях отсутствия унифицированных рекомендаций по профилактике ВТЭО у данной категории больных. Полученные данные согласуются с результатами международных исследований (Vienna CATS, ONKOTEV), подтверждающими необходимость персонализированного подхода к оценке тромботического риска у онкологических пациентов [270].

Результаты, полученные в настоящем исследовании, согласуются с выводами ряда независимых исследований, фокусирующихся на роли биомаркеров гемостаза в стратификации тромботического риска у онкологических больных. В частности, в рамках крупного многоцентрового когортного исследования CATS, включавшего 795 пациентов, получавших противоопухолевую терапию, было установлено, что повышение уровня vWF выше 75-го перцентиля сопровождалось троекратным увеличением вероятности развития ВТЭО по сравнению с пациентами, у которых данный показатель находился ниже 25-го перцентиля [199].

Ещё более выраженное усиление тромботического риска наблюдалось при снижении соотношения ADAMTS13/vWF: в группе с индексом ниже 25-го перцентиля частота ВТЭО достигала 10,7%, тогда как у пациентов с этим соотношением выше 75-го перцентиля она составила лишь 2,6% [199]. Примечательно, что абсолютный уровень активности ADAMTS13 не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с риском тромбозов (ОР 1,09; 95% ДИ 0,88-1,35), тогда как vWF и особенно интегральный показатель ADAMTS13/vWF оказались достоверно связанными с развитием ВТЭО (ОР 1,56; 95% ДИ 1,13-2,16 и ОР 0,79; 95% ДИ 0,65-0,96, соответственно) [199].

Особого внимания заслуживает тот факт, что ни одна из традиционных прогностических моделей, включая широко используемую шкалу Khorana, не вошла в состав окончательных многофакторных моделей как статистически значимый предиктор риска [257, 273]. Это указывает на ограниченность классических подходов к стратификации, основанных преимущественно на

клинико-лабораторных параметрах и пороговых значениях рутинных анализов. В отличие от этого, лабораторные биомаркеры, отражающие состояние эндотелиальной дисфункции и дисбаланса в системе первичного гемостаза, продемонстрировали более высокую чувствительность и специфичность не только в контексте прогнозирования ВТЭО, но и в оценке общей выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями.

Сходные данные были получены в другом клиническом исследовании, включавшем 160 онкологических пациентов, среди которых 20 имели эпизоды ВТЭО, а остальные 140 пациентов составили контрольную группу. Все участники были сопоставимы по полу, возрасту, типу и стадии опухоли, что обеспечивало корректное сравнение изучаемых показателей [270]. Целью работы было оценить прогностическую значимость биомаркеров гемостаза - уровня vWF и ADAMTS13, и сравнить их с результатами расчёта риска по шкалам Khorana и Vienna CATS. Согласно полученным данным, модель Khorana продемонстрировала крайне низкую чувствительность: показатели высокого риска были зафиксированы лишь у 10,5% пациентов с ВТЭО и 10,9% - без тромбозов. При этом основная часть эпизодов ВТЭО (63,1%) была зафиксирована в категории промежуточного риска, что существенно снижает клиническую применимость шкалы в индивидуализированном прогнозировании [270]. Модель Vienna CATS показала несколько лучшую дискриминирующую способность, распределив 53% пациентов с ВТЭО в категорию высокого риска против 35,2% в контрольной группе. Тем не менее, площадь под кривой (AUC) составила лишь 0,56 (95% доверительный интервал: 0,39-0,72), что свидетельствует об отсутствии статистически значимого прогностического значения [270].

На этом фоне значимость vWF как независимого биомаркера становится очевидной: его уровень оказался достоверно выше у пациентов с тромботическими осложнениями (326 ± 185 IU/mL против 242 ± 58 IU/mL; $p = 0,02$). Применение порогового значения >2900 ME/л позволило выделить группу с 4,3-кратным увеличением вероятности ВТЭО (ОР 4,3; 95% ДИ 1,6-11,7). Наиболее впечатляющие результаты были получены при добавлении биомаркеров

(ADAMTS13 и протромбина F1+2) в существующие шкалы: так, интеграция этих параметров в модель Vienna CATS увеличила AUC до 0,71 (95% ДИ 0,56-0,85), а относительный риск по ADAMTS13 достиг 5,8 (95% ДИ 1,4-28,2; $p < 0,05$), по F1+2 - 4,0 (95% ДИ 1,2-15,5; $p < 0,05$).

Традиционные клинические шкалы стратификации тромботического риска (Khorana, Vienna CATS) обладают ограниченной прогностической ценностью. Включение количественных лабораторных маркеров, отражающих активность эндотелия и каскадов коагуляции, позволяет существенно повысить точность моделей, делая их применимыми в рамках профилактики и мониторинга ВТЭО у онкологических больных. Особое место в этом ряду занимает соотношение vWF/ADAMTS13, как показатель, отражающий дисбаланс между провоспалительной стимуляцией и компенсаторными механизмами гемостатической регуляции, что позволяет использовать его в качестве объективного и воспроизводимого индикатора протромботического состояния.

Полученные данные подтверждают высокую диагностическую и прогностическую ценность сочетанного определения уровня Д-димера и соотношения vWF/ADAMTS13 как интегрального показателя тромботической нагрузки у онкогинекологических пациенток. До начала профилактического введения НМГ у пациенток с эпителиальным РЯ и РШМ регистрировались выраженные нарушения коагуляционного и эндотелиального звеньев гемостаза, свидетельствующие о высокой активации тромбообразования. У пациенток с РЯ отмечены крайне неблагоприятные показатели гемостаза: концентрация Д-димера достигала 2783 ± 953 нг/мл, а индекс vWF/ADAMTS13 составлял 2,04, что соответствует уровню крайне высокого риска тромбообразования. Сходная картина выявлена и при РШМ: значения Д-димера составляли 2613 ± 1021 нг/мл при соотношении vWF/ADAMTS13 1,65, что также свидетельствовало о выраженной гиперкоагуляции и необходимости незамедлительного начала антикоагулянтной терапии.

Назначение НМГ оказалось высокоэффективным у пациенток с выраженной протромботической активностью. Уже к пятому дню лечения в подгруппе больных

РЯ регистрировалось существенное снижение уровня D-димера до 512 ± 73 нг/мл и уменьшение соотношения $vWF/ADAMTS13$ до 1,12, что отражало частичное восстановление равновесия между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами. У пациенток с РШМ динамика была сопоставимой: концентрация D-димера снизилась до 497 ± 98 нг/мл, а индекс $vWF/ADAMTS13$ - до 1,08 [176].

Наряду с этим происходило восстановление баланса между прокоагулянтной и антикоагулянтной активностью, отражённое в снижении $vWF/ADAMTS13$ до 1,23 и 1,10, соответственно. Это указывает на то, что профилактическое введение НМГ не только ингибирует активацию каскада свертывания, но и способствует снижению субклинической воспалительно-эндотелиальной активации, играющей ключевую роль в патогенезе опухольассоциированных тромбозов.

Даже при наличии выраженной активации оси $vWF/ADAMTS13$ и отсутствии выраженной экспрессии vWF у части пациенток, применение профилактической АКТ позволяет существенно снизить частоту ВТЭО в условиях проведения ПХТ. Так, в группе пациенток с РЯ, получавших НМГ в профилактических дозах, частота ТГВ составила 8,7% (2 случая из 23), а ТМА - 4,3% (1 случай), тогда как в аналогичной группе пациенток с РЯ, не получавших антикоагулянтов, частота тромботических осложнений была значительно выше и достигала 25,0% (в том числе 3 случая ТГВ, 1 случай ТЭЛА и 1 эпизод ТМА из 20 наблюдений). Аналогичная закономерность наблюдалась и в когорте больных РШМ: на фоне профилактики НМГ был зарегистрирован лишь 1 эпизод ТГВ (9,1%), тогда как при отсутствии профилактики зафиксировано 2 случая ТГВ (10,0%) и 1 случай ТЭЛА (5,0%), что в совокупности составило 15,0% осложнений.

Важно подчеркнуть, что несмотря на эффективность НМГ, полное устранение тромботического риска достигнуто не было. Это может быть обусловлено наличием скрытых или неучтённых протромботических состояний (например, микрососудистых повреждений эндотелия под влиянием химиотерапии, повышенной экспрессии ТФ опухолевыми клетками, системного воспалительного ответа), которые не всегда могут быть нивелированы стандартными профилактическими дозами антикоагулянтов.

Тем не менее, зафиксированное снижение частоты ВТЭО с 25,0% до 13,0% (в пересчёте на совокупные подгруппы РЯ и РШМ) в условиях применения НМГ подтверждает клиническую значимость ранней антикоагулянтной профилактики даже при умеренном повышении оси $vWF/ADAMTS13$, как маркера тромбовоспалительной активации. Следует отметить, что соотношение $vWF/ADAMTS13$ в подгруппах без антикоагулянтной профилактики также демонстрировало статистически значимое превышение пороговых значений по сравнению с контрольной группой (1,13 при РЯ и 1,02 при РШМ против 0,65 соответственно; $p < 0,01$), что дополнительно подкрепляет гипотезу о роли этого показателя в стратификации риска и выборе объема АКТ.

Таким образом, даже при умеренной активации системы гемостаза, отказ от профилактической АКТ сопряжён с более высокой вероятностью развития тромботических осложнений. Это позволяет рассматривать соотношение $vWF/ADAMTS13$ как возможный индикатор для индивидуализированного принятия решения о начале профилактики, особенно в тех случаях, когда классические шкалы оценки риска (Khorana, Vienna CATS) дают неубедительные или противоречивые результаты.

Во всех случаях клинически значимых тромботических осложнений была проведена своевременная коррекция АКТ, включавшая переход с профилактических (40 мг/сут) на терапевтические дозы НМГ (1 мг/кг 2 раза в сутки). Продолжительность усиленной АКТ варьировала от 7 до 21 дня в зависимости от локализации тромба, динамики клинических проявлений и показателей гемостаза. Это подтверждает необходимость динамического лабораторного мониторинга показателей гемостаза для своевременного выявления неблагоприятных сдвигов и модификации терапевтической тактики. Таким образом, совокупный анализ клинических и лабораторных данных демонстрирует как эффективность профилактики ВТЭО у онкогинекологических пациенток, так и важность интеграции маркеров эндотелиальной активации (Д-димер, $vWF/ADAMTS13$) в алгоритмы клинического наблюдения.

4.8 Анализ стратегии профилактики тромботических осложнений у онкологических больных на фоне химиотерапии

Выбор пациенток именно с РЯ для исследования влияния химиотерапии на свертывающую систему крови обусловлен рядом патофизиологических, клинических и эпидемиологических факторов, которые делают эту группу больных уникальной и наиболее подходящей для изучения данного вопроса. Это обусловлено тем, что при РЯ по сравнению с онкогинекологическими заболеваниями других локализаций наиболее выраженные изменения системы гемостаза и высокая частота гиперкоагуляции. Это связано с тем, что опухоли яичников активно продуцируют ТФ, цистеиновую протеазу (СР) и провоспалительные цитокины, которые запускают коагуляционный каскад и повышают риск тромбообразования. В прогностической шкале Khorana, используемой для оценки риска ВТЭО у онкологических больных, получающих химиотерапию, больные РЯ входят в группу высокого риска. Согласно клиническим данным, у них тромбоэмболии встречаются в 2-3 раза чаще, чем у пациенток с другими солидными опухолями. Также оперативное лечение РЯ включает циторедукцию, что является дополнительным фактором риска ВТЭО [9]. Также у пациенток с РЯ нередко наблюдается хроническая форма ДВС-синдрома, которая развивается медленно и проявляется не только тромбозами, но и нарушением микроциркуляции. Это состояние можно эффективно исследовать на фоне химиотерапии, чтобы понять динамику изменений [12]. Также следует принять во внимание, что женщины с РЯ представляют относительно однородную группу с точки зрения патогенеза, клинического течения и используемых стандартов лечения. Это позволяет минимизировать влияние дополнительных переменных и сфокусироваться на влиянии химиотерапии на свертывающую систему крови.

88 пациенток из 313 в дополнение к химиотерапии получали также бевацизумаб. Бевацизумаб, как ингибитор VEGF, обладает двойственным влиянием на систему гемостаза, что требует большего внимания к оценке

тромбогеморрагических осложнений при его применении у онкологических больных. С одной стороны, бевацизумаб потенцирует действие химиотерапии за счёт ингибирования ангиогенеза, что усиливает повреждение опухолевых сосудов и способствует цитотоксическому эффекту. Однако это же сосудистое повреждение может приводить к тромбоцитопении и, как следствие, повышать риск геморрагических осложнений, в том числе желудочно-кишечных и носовых кровотечений [288, 289]. С другой стороны, блокада VEGF нарушает физиологическое поддержание сосудистой целостности и может способствовать эндотелиальной дисфункции, активации свёртывающей системы и повышению риска венозных и артериальных тромбозов, включая ТЭЛА, инсульты и ишемические события [290, 291]. Таким образом, назначение бевацизумаба требует комплексной оценки рисков и пользы, особенно у пациенток с исходными нарушениями гемостаза или предрасположенностью к сосудистым осложнениям.

В группе I нормокоагуляторное состояние гемостаза зафиксировано у 23 пациенток (22,1%), во II группе у 24 (23,1%), в то время как в группе III - у 22 (21,0%) больных. Таким образом, частота отсутствия признаков ДВС-синдрома была сопоставима во всех трёх когортах и варьировала в пределах от 21,0% до 23,1%. Это подтверждает однородность исследуемых групп по данному параметру и позволяет исключить влияние исходного коагуляционного статуса на межгрупповые различия, выявленные при анализе эффективности антикоагулянтной терапии (рисунок 4.10) [292].

Компенсированная форма ДВС с признаками гиперактивности тромбоцитарного звена была выявлена у 45 (43,3 %) пациенток I группы, 46 (44,2 %) пациенток II группы и у 46 (43,8 %) больных III группы. Субкомпенсированный вариант ДВС-синдрома с выраженными проявлениями гиперкоагуляции зарегистрирован у 36 (34,6 %) пациенток I группы, 34 (32,7 %) – II группы и 37 (35,2 %) – III группы.

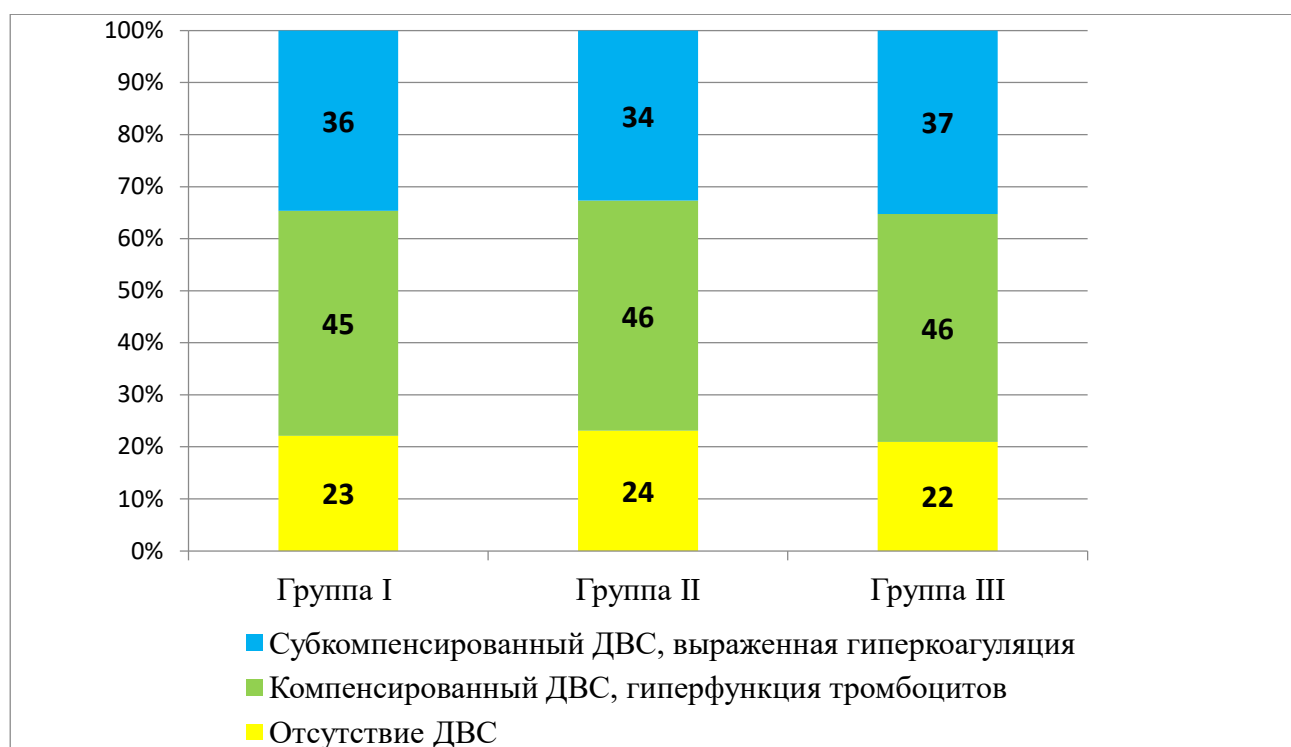


Рисунок 4.10 - Степень нарушения коагуляции у пациентов с РЯ до начала химиотерапии

Во всех трёх исследуемых когортах декомпенсированных форм ДВС-синдрома не отмечено, что свидетельствует о сохранённой способности системы гемостаза к адаптивной реакции перед началом химиотерапевтического лечения.

Установленная гиперкоагуляция, выявленная более чем у трети пациенток, подтверждает наличие выраженной протромботической активности, обусловленной злокачественным процессом. Эти данные согласуются с положениями современной литературы, где гиперкоагуляция рассматривается как один из ключевых паранеопластических синдромов. Патогенетические механизмы включают экспрессию тканевого фактора опухолевыми клетками, активацию тромбоцитов и эндотелиальных клеток, а также поддержание хронического воспалительного статуса, формирующего проагрегантное и проадгезивное микроокружение опухоли [293, 294].

Субкомпенсированная форма ДВС-синдрома, зарегистрированная у значительного числа пациенток, указывает на наличие дисбаланса между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами, что требует пристального

наблюдения и при необходимости – проведения антикоагулянтной коррекции, особенно в условиях цитостатического воздействия.

Нарушения гемостаза у пациенток с эпителиальным РЯ, зафиксированные до начала противоопухолевой терапии, представляют собой следствие комплекса патогенетических факторов, ассоциированных с опухолевым ростом. Одним из ключевых механизмов является активация внешнего пути свертывания за счёт экспрессии ТФ как опухолевыми клетками, так и опухолеассоциированными макрофагами. Это запускает каскад активации факторов VIIa и X с последующим образованием тромбина и фибрина. Кроме того, злокачественные клетки продуцируют провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1, IL-6), усиливающие прокоагулянтный потенциал эндотелия и тромбоцитов и одновременно подавляющие антикоагулянтную активность за счёт ингибирования экспрессии тромбомодулина.

Активация тромбоцитов реализуется, в частности, через взаимодействие опухолевых клеток с рецепторами GPIIb/IIIa, что способствует их агрегации и дегрануляции. В процессе этого высвобождаются ангиогенные факторы (PDGF, VEGF), поддерживающие опухолевую прогрессию. У пациенток с III–IV стадией РЯ инвазия опухоли в сосудистые структуры вызывает прямое механическое повреждение эндотелия, приводящее к дополнительной активации коагуляционного каскада и дальнейшему усугублению гиперкоагуляционного состояния. Также метастатические очаги в брюшной полости (характерные для III–IV стадий) сопровождаются высвобождением прокоагулянтных факторов и увеличением концентрации свободного тромбопластина в циркуляции. И даже при местнораспространенных онкологических процессах, когда опухоль ограничена областью малого таза, что с одной стороны минимизирует механическое повреждение сосудов и системный воспалительный ответ, однако, гиперкоагуляция и субкомпенсированные формы ДВС могут развиваться за счет локального воспаления, выделения опухолевыми клетками ТФ и умеренной активации тромбоцитов. При III же стадии, когда опухоль распространяется за пределы таза и появляются метастазы в брюшине, выраженность нарушений

гемостаза значительно возрастает, так как метастазы в брюшине часто сопровождаются асцитом, который содержит цитокины, тканевой фактор и микровезикулы, усиливающие гиперкоагуляцию. Системное воспаление на фоне перитонеального карциноматоза способствует активации комплемента, что дополнительно стимулирует свертывающую систему. Таким образом, у пациенток с III стадией отмечается высокая частота развития ДВС-синдрома (до 45-50%) из-за сочетания провоспалительных и прокоагулянтных механизмов [7]. IV стадия РЯ характеризуется наиболее выраженными нарушениями системы гемостаза, поскольку метастатические очаги, в частности метастазы в печень, легкие или селезенку значительно усиливают системный воспалительный ответ, провоцируют высвобождение большого количества тканевого фактора и провоспалительных медиаторов. Зачастую у пациенток с IV стадией отмечается декомпенсация механизмов регуляции гемостаза, что проявляется сочетанием гиперкоагуляции и субкомпенсированного ДВС-синдрома. Также немаловажным фактором является и то, что больные РЯ, как правило, находятся в постменопаузе, что сопровождается возрастным увеличением концентрации факторов свертывания (фибриноген, факторы VII и VIII) и снижением уровня антикоагулянтов (антитромбин III, протеин C). В нашей группе исследования средний возраст пациенток был $59 \pm 9,2$ года. Гормонально зависимые опухоли, включая эндометриоидные и серозные аденокарциномы, могут дополнительно нарушать баланс между прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами. Также имеет значение и сопутствующая патология, в частности гипертоническая болезнь и атеросклероз, часто встречающиеся у пациенток с РЯ, усугубляют эндотелиальную дисфункцию.

Мутации фактора V Leiden, полиморфизм гена PAI-1 и циркуляция антифосфолипидных антител, характерные для части пациенток, дополнительно повышают риск гиперкоагуляции. Выраженные нарушения функции системы гемостаза у больных РЯ до химиотерапии обусловлены сочетанием факторов, связанных с опухолевым процессом, стадией заболевания, возрастными и гормональными особенностями, а также сопутствующими заболеваниями. Понимание этих механизмов подчеркивает необходимость раннего выявления

гемостазиологических изменений и проведения профилактических мероприятий для минимизации риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Полученные данные показывают важность оценки состояния системы гемостаза перед началом химиотерапии. Высокая распространенность гиперкоагуляции и субкомпенсированного ДВС-синдрома требует индивидуализированного подхода к профилактике и лечению тромботических осложнений, включая использование антикоагулянтов. Эти результаты подчеркивают необходимость разработки более чувствительных методов оценки коагуляционного статуса и включения маркеров, таких как Д-димер, ТАТ-комплексы и фрагменты протромбина, для улучшения диагностики и профилактики.

Химиотерапия оказала значительное влияние на систему гемостаза, активируя коагуляционный каскад и повышая риск тромбообразования. При отсутствии антикоагулянтной профилактики наблюдалось значительное увеличение случаев субкомпенсированного (48,6%) и декомпенсированного ДВС (34,3%), в то время как доля пациенток с нормокоагуляцией была минимальна (1,9%) (рисунок 4.11) [292].

На фоне профилактики НМГ или ПОАК удалось существенно снизить выраженность нарушений гемостаза: нормокоагуляция сохраняется у 16,3-17,3% пациенток, доля декомпенсированного ДВС остается низкой (11,5-14,4%), а большинство случаев представлены компенсированными формами (гиперфункция тромбоцитов, 27,9-31,7%). Это подчеркивает эффективность АКТ в предотвращении прогрессирования нарушений. Результаты в I и II группах были схожи, что подтверждает сопоставимость эффективности НМГ и ПОАК в профилактике нарушений системы гемостаза на фоне химиотерапии. В обеих группах была отмечена значительная доля пациенток с компенсированным состоянием (гиперфункция тромбоцитов) и отсутствие случаев декомпенсированного ДВС у большинства. Различия между I и II группами по всем параметрам были статистически недостоверными, что свидетельствует об аналогичном уровне защиты от прогрессирования нарушений гемостаза.

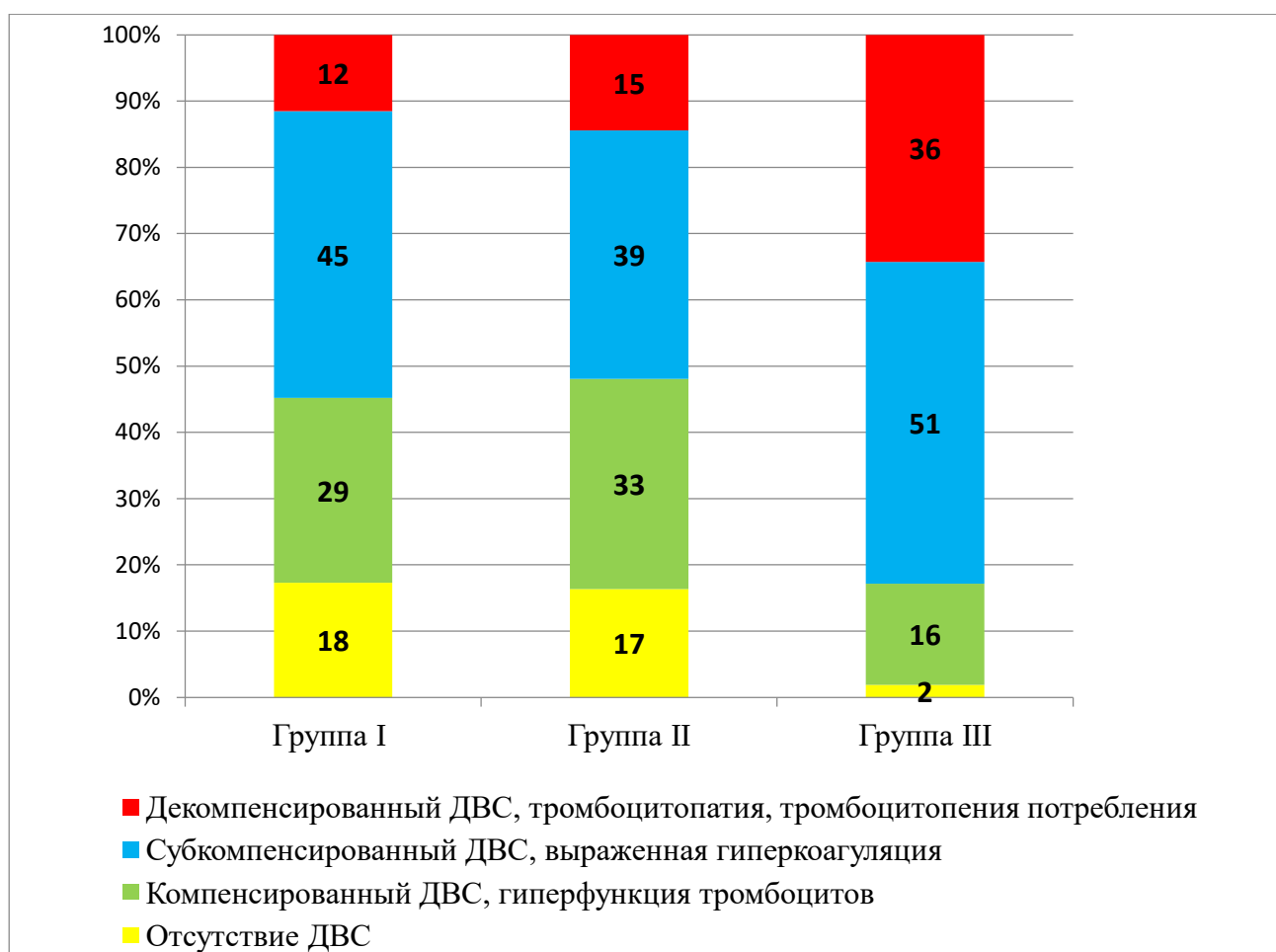


Рисунок 4.11 - Степень нарушения коагуляции у пациентов с РЯ при проведении химиотерапии

Во всех параметрах системы гемостаза наблюдались достоверные ($p < 0,05$) различия между группами с профилактикой (I и II) и группой без АКТ (III группа). На фоне отсутствия профилактики: доля нормокоагуляции была минимальной (1,9%), что указывает на сильное влияние химиотерапии. Максимальная доля пациенток с субкомпенсированной и декомпенсированной (48,6% и 34,3% соответственно) формами ДВС подтверждает необходимость антикоагулянтной профилактики для предотвращения гиперкоагуляции и тромбоцитопатии потребления.

Такое драматическое влияние химиотерапии на систему гемостаза обусловлено рядом факторов: повреждение эндотелия сосудов и высвобождение тканевого фактора активируют коагуляционный каскад, далее усиление тромбообразования сопровождается гиперкоагуляцией (увеличение уровней Д-димера, ТАТ, F1+2). НМГ предотвращает тромбообразование за счет

ингибирования активности фактора Ха и снижения агрегации тромбоцитов. ПОАК, блокируя тромбин и фактор Ха, показали сопоставимую эффективность в предотвращении нарушений гемостаза. Отсутствие профилактики приводит к бесконтрольной активации коагуляционного каскада, что проявляется увеличением случаев субкомпенсированного и декомпенсированного ДВС.

Тромбогеморрагические осложнения у пациенток с эпителиальным РЯ II-IV стадий, проходивших ПХТ, представляют собой результат комплексного нарушения гемостаза, обусловленного взаимодействием опухолевого процесса, химиотерапевтической нагрузки и, в ряде случаев, отсутствия адекватной антикоагулянтной защиты. Различия в частоте ВТЭО и кровотечений между группами с разными режимами профилактики (НМГ, ПОАК и без АКТ) (рисунок 4.12) имеют чёткое патофизиологическое обоснование.

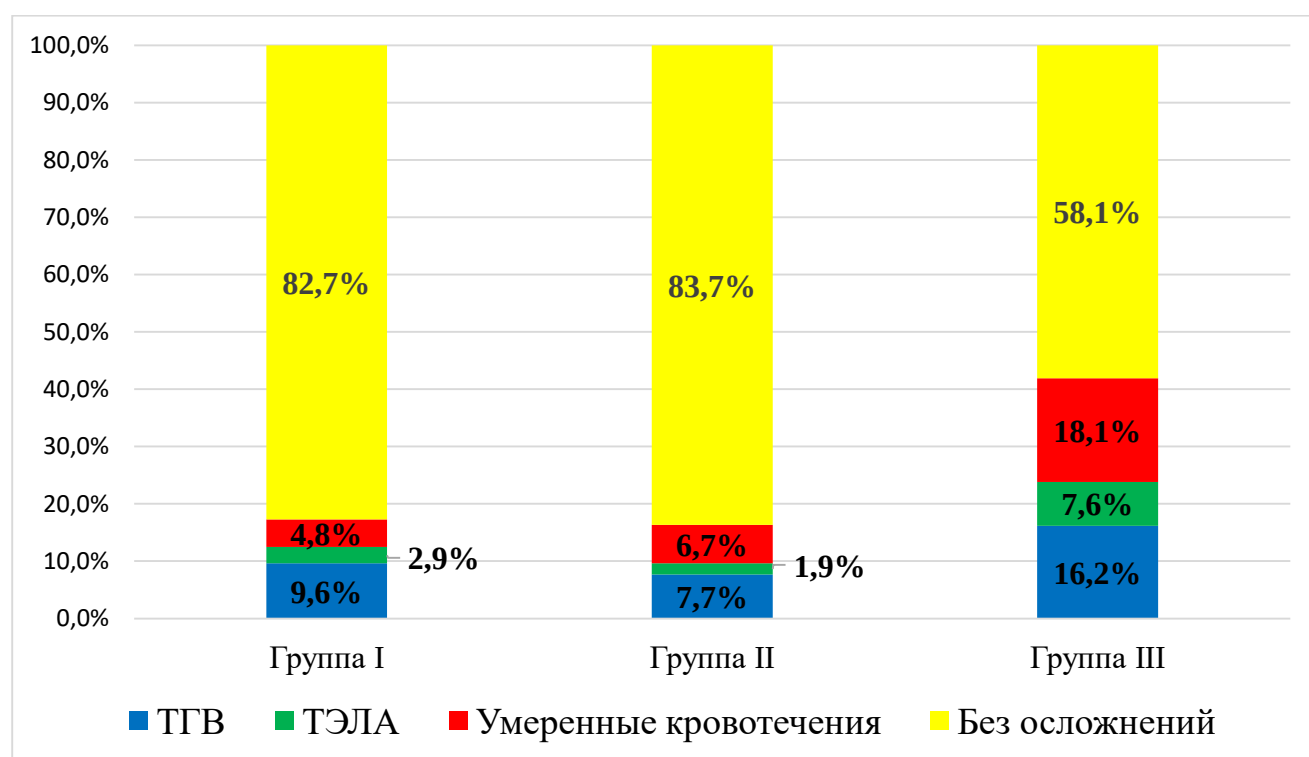


Рисунок 4.12 - Тромбогеморрагические осложнения у пациенток с РЯ на фоне ПХТ

У онкогинекологических пациенток, особенно с распространёнными стадиями РЯ, отмечается выраженная гиперкоагуляция, вызванная повышенной экспрессией ТФ опухолевыми клетками, активацией тромбоцитов, повышением

уровня циркулирующих микрочастиц и провоспалительных цитокинов (IL-6, ФНО- α), а также увеличением уровня vWF и снижением активности ADAMTS13. Эти изменения формируют устойчивую проагрегантную и протромботическую среду. При этом химиотерапия усиливает активацию коагуляционного каскада за счёт повреждения эндотелия, увеличения продукции цитокинов, выброса внутриклеточного ДНК (NETоз) и повышения проницаемости сосудов.

У пациенток III группы, не получавших профилактической АКТ, отмечалась наивысшая частота ВТЭО (ТГВ - 16,2%, ТЭЛА - 7,6%). Это объясняется отсутствием противодействия гиперкоагуляции в условиях токсического воздействия ПХТ, что ведёт к некупированной активации тромбина и формированию фибриновых сгустков. В группе I, где использовался НМГ в профилактической дозировке, частота ТГВ (9,6%) и ТЭЛА (2,9%) были достоверно ниже, что подтверждает эффективность ингибирования активации фактора Ха и подавления тромбина. Механизм действия НМГ направлен на блокирование каскада свертывания на ранней стадии и улучшение микроциркуляции. Однако даже в этой группе сохранялся остаточный риск тромбозов, особенно у пациенток с тяжёлым коагулопатическим фоном (субкомпенсированный ДВС). В группе II, получавшей ПОАК, частота ТГВ составила 7,7%, а ТЭЛА - 1,9%, что оказалось сравнимо с группой НМГ без статистически значимого различия. Эффективность ПОАК в исследуемой когорте обусловлена их высокой биодоступностью, стабильной фармакокинетикой и удобством применения, что особенно важно при длительной профилактической терапии. Однако следует учитывать, что ряд факторов может снижать клиническую эффективность данной группы препаратов. К ним относятся состояния, сопровождающиеся нарушением желудочно-кишечного всасывания, как, например, цитостатически индуцированная гастроинтестинальная токсичность или общая интоксикация на фоне химиотерапии. Особое значение имеет коррекция доз и контроль функции почек при назначении дабигатрана, как препарата с преимущественно почечным путём элиминации.

Важно подчеркнуть, что даже при использовании антикоагулянтов возникали случаи умеренных кровотечений (наибольшее количество – 6,7% во II группе), что отражает баланс между профилактикой тромбозов и риском геморрагий.

Кровотечения могли быть обусловлены угнетением тромбоцитопоеза на фоне химиотерапии, повреждением слизистых и взаимодействием антикоагулянтов с цитостатиками. Дополнительно к уже описанным механизмам тромбогеморрагических осложнений, важным фактором, способствующим более высокой частоте как тромбозов, так и кровотечений в III группе, может являться и применение бевацизумаба, которое у 88 пациенток (из них 30 входили в группу без АКТ) включалось в протоколы химиотерапии. Бевацизумаб, воздействуя на сосудистый эндотелий путём ингибирования VEGF, может усугублять эндотелиальную дисфункцию и повышать проницаемость сосудов на фоне уже имеющейся коагулопатии. Это, с одной стороны, усиливает тромбообразование за счёт активации факторов свёртывания и тромбоцитов в условиях воспаления и гипоксии, а с другой - создаёт предпосылки для кровотечений в условиях тромбоцитопении и нарушенной репарации сосудистой стенки. Отсутствие АКТ у пациенток III группы приводит к тому, что эти механизмы развиваются бесконтрольно, на фоне суб- или декомпенсации гемостаза, индуцированной как опухолевым процессом, так и химиотерапевтической и антиангиогенной нагрузкой. Следовательно, высокая частота тромботических и геморрагических осложнений в этой когорте отражает кумулятивный эффект множественных патогенетических звеньев, действующих без фармакологической коррекции со стороны антикоагулянтов.

Достоверные различия в частоте ВТЭО между могут быть обусловлены рядом патогенетических механизмов:

- онкогенный гиперкоагуляционный фон при РЯ III-IV стадии;
- химиоиндуцированное повреждение эндотелия и повышение провоспалительных медиаторов;

- дополнительное дестабилизирующее действие бевацизумаба на систему гемостаза
- отсутствие антикоагулянтной защиты в контрольной группе;
- индивидуальные особенности гемостаза (включая тромбофилию).

Полученные данные подчёркивают необходимость персонифицированного подхода к профилактике ВТЭО у пациенток с РЯ на фоне химиотерапии с учётом как рисков тромбоза, так и возможных геморрагий. Особенно у больных, длительно получающих бевацизумаб в составе поддерживающей терапии (до 18-22 курсов), особенно на фоне предшествующей химиоиндуцированной коагулопатии, крайне важно проведение регулярного динамического контроля параметров системы гемостаза. Продолжительное антиангиогенное воздействие может как усиливать эндотелиальную дисфункцию и протромботическую активность, так и повышать риск спонтанных кровотечений при истощении тромбоцитарного звена и снижении репаративных возможностей сосудистой стенки. Мониторинг должен включать оценку уровня Д-димера, тромбоцитов, фибриногена, параметров коагулограммы, уровней ADAMTS13 и vWF для своевременного выявления сдвигов в сторону как гиперкоагуляции, так и кровоточивости, с последующей корректировкой терапии.

Таким образом, именно пациентки с РЯ представляют собой уникальную модель для изучения влияния химиотерапии на свертывающую систему крови. Их выбор обусловлен сочетанием высокой частоты тромботических осложнений, выраженных нарушений гемостаза на поздних стадиях заболевания, специфического воздействия химиотерапевтических препаратов, а также эпидемиологической и клинической однородности группы. Такой подход позволяет провести детальный анализ динамики системы гемостаза и разработать эффективные стратегии профилактики ВТЭО у онкологических пациентов.

4.9 Анализ особенностей течения тяжелой формы COVID-19 у пациентов с различными типами новообразований

Первоначально в рамках нашего исследования не предполагалось включение анализа особенностей течения COVID-19 у онкогинекологических пациенток, однако в связи с начавшейся пандемией SARS-CoV-2 и всё более частыми случаями тяжёлого течения инфекции у онкологических больных, было принято решение уже имеющийся пул клинико-лабораторных данных, расширив исследование за счёт оценки коагуляционного и воспалительного ответа, частоты тромботических событий и летальных исходов, а также анализа прогностической значимости отдельных биомаркеров, в частности компонентов оси vWF/ADAMTS13.

Несмотря на отсутствие группы сравнения, наши результаты позволили углублённо исследовать патогенетические механизмы, способствующие осложнённому течению коронавирусной инфекции у онкологических больных. В частности, были проанализированы уровни Д-димера, СРБ и IL-6, а также количественные показатели активности ADAMTS13, ее уровня, и уровня vWF. Эти параметры рассматривались в контексте нарушения гемостатического равновесия и активации системного воспалительного ответа как возможные предикторы тяжёлого течения заболевания и неблагоприятного исхода.

Полученные нами данные во многом коррелируют с результатами международных клинических исследований. Так, в работе I. Léonard-Lorant и коллег было установлено, что у пациентов с COVID-19, у которых была диагностирована ТЭЛА, концентрация Д-димера существенно превышала аналогичные значения у пациентов без тромбозов (6110 ± 4905 мкг/л против 1920 ± 3674 мкг/л, $p < 0,001$) [295]. Эти пациенты значительно чаще нуждались в интенсивной терапии (75% против 32%, $p < 0,001$) и получали НМГ до проведения КТ-ангиографии (78% против 23%, $p < 0,001$). Авторы определили пороговое значение Д-димера на уровне 2660 мкг/л, обладающее чувствительностью 100% и специфичностью 67% в отношении диагностики ТЭЛА.

Сопоставимые выводы были сделаны N. Brito-Dellan и соавт., которые наблюдали 1629 онкологических пациентов с подтверждённым COVID-19. Было выявлено, что наличие активного опухолевого процесса, недавно проведённая противоопухолевая терапия и пребывание в ОИТ существенно повышают риск ВТЭО [262]. Из 184 пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии, 23 (13%) скончались, а у 57 (31%) была верифицирована тромбоэмболия, включая 27% ВТЭО и 3,7% артериальных тромбозов.

Результаты исследования F. Yang и соавт., охватившего 52 пациента с онкологическими заболеваниями и коронавирусной инфекцией, показали, что у 36,5% больных заболевание протекало в тяжёлой или критической форме [296]. У пациентов с неблагоприятным течением были зафиксированы повышенные значения Д-димера (2,8 мг/л), СРБ (70,5 мг/л), прокальцитонина и ЛДГ. На фоне высокой воспалительной активности развивались такие осложнения, как острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность, сепсис, а также поражения печени, почек и миокарда. Общая летальность составила 21,2%.

Наши собственные наблюдения демонстрируют сходную частоту тромботических осложнений и тяжёлых форм заболевания. Несмотря на профилактическое применение антикоагулянтов, ТГВ развился у 12,5% пациенток, а ТЭЛА - у 5,6%. Общая смертность составила 19,44%, при этом 6 тромботических эпизодов привели к летальному исходу [297].

Сходные тенденции прослеживаются и в результатах европейского регистра LEOSS, в который были включены как онкологические, так и неонкологические пациенты с подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2 [298]. Согласно анализу, 30-дневная выживаемость составила 70,5% в онкологической группе против 77% в контрольной. После поправки на сопутствующие факторы различия статистически нивелировались, однако абсолютная смертность оставалась выше при наличии ЗНО.

Согласно данным метаанализа, объединившего результаты 86 исследований с совокупной выборкой 33 970 пациентов, частота ВТЭО у больных, находящихся в условиях ОИТ, составила 22,7%. При этом у пациентов с подтверждённым

тромбозом уровень Д-димера был статистически значимо выше: его средние значения превышали аналогичный показатель у пациентов без ВТЭО на 3,26 мкг/мл (95% ДИ: 2,76–3,77) [299].

N. Kuderer и соавт., выявили ряд независимых прогностических факторов 30-дневной летальности у онкологических пациентов с COVID-19 [300, 301]. К ним отнесены мужской пол (ОР 1,63), возраст (увеличение на каждые 10 лет - ОР 1,84), статус по шкале ECOG ≥ 2 (ОР 3,89), активное течение опухоли (ОР 5,20), курение (ОР 1,60) и наличие двух и более сопутствующих заболеваний (ОР 4,50). Важно, что сам по себе онкологический диагноз не является абсолютным фактором неблагоприятного прогноза без учёта общего функционального состояния пациента.

Несмотря на то, что в ряде исследований сообщается о сходной частоте тромбозэмболических осложнений у пациентов с COVID-19 вне зависимости от наличия злокачественного новообразования, большинство авторов подчёркивают, что онкологические больные требуют более пристального внимания в плане тромбопрофилактики и лабораторного мониторинга. Это связано с наличием у данной категории пациентов множественных факторов риска, включая опухолеассоциированную гиперкоагуляцию, иммуносупрессию и токсическое воздействие противоопухолевой терапии, что в совокупности усиливает тромбогенный потенциал инфекции SARS-CoV-2 [302, 303].

Так, в исследовании A. Li с соавт. была предложена шкала CoVID-TE, учитывающая подтип опухоли, наличие ВТЭО в анамнезе, пребывание в ОИТ, уровень Д-димера, недавнее противоопухолевое лечение и этническую принадлежность [301]. Пациенты, получившие ≥ 3 баллов, имели частоту ВТЭО в 11,3% и ТЭЛА - 5,5 %, что значительно превышало показатели группы низкого риска (4,1% и 2,3% соответственно). Применение данной шкалы в нашем исследовании позволило отнести 77,8% пациенток к группе высокого риска, в которой частота ТГВ составила 16,07%, а ТЭЛА - 7,14%, что вполне сопоставимо с данными A. Li и соавт.

Наибольшую прогностическую ценность в нашем исследовании показало соотношение $vWF/ADAMTS13$. У всех пациенток с тяжёлым течением заболевания, переведённых в ОИТ, данный показатель превышал 2,1, а при наличии тромботических осложнений - 3,3 (в среднем $4,0 \pm 0,48$). Среди 14 умерших больных этот коэффициент достигал ещё более высоких значений - $3,8 \pm 0,6$, при выраженном снижении активности ADAMTS13 и росте уровня ингибитора. Эти наблюдения позволяют рассматривать соотношение $vWF/ADAMTS13$ как потенциально ценный ранний индикатор дисфункции эндотелия, предиктор развития ДВС-синдрома и системной воспалительной реакции [304].

Проведенный ROC-анализ подтвердил высокую прогностическую значимость соотношения $vWF/ADAMTS13$ в отношении неблагоприятных исходов у онкологических пациенток с COVID-19. Исследование выявило, что данный биомаркер обладает диагностической ценностью для прогнозирования как летальных исходов (AUC 0.89, 95% ДИ 0.85-0.93) (рисунок 4.13), так и развития жизнеугрожающих тромботических осложнений – ТГВ и ТЭЛА (AUC 0.91, 95% ДИ 0.87-0.95) (рисунок 4.14). Полученные результаты подчеркивают ключевую роль дисбаланса системы гемостаза в патогенезе осложнений COVID-19 у онкологических больных и открывают новые возможности для персонализированной профилактики тромбозов в данной уязвимой группе пациентов [304].

Проведённый ROC-анализ позволил оценить прогностическую значимость соотношения $vWF/ADAMTS13$ в контексте развития жизнеугрожающих осложнений у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями, перенёсших коронавирусную инфекцию. Отдельная оценка была проведена по двум основным исходам: летальность и развитие тромботических событий (ТГВ и/или ТЭЛА).

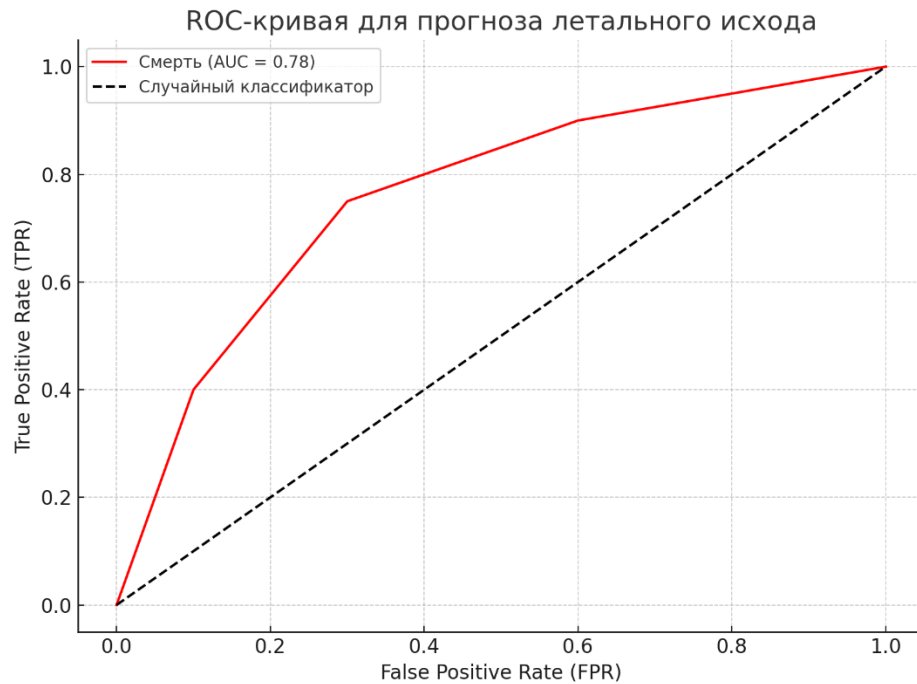


Рисунок 4.13 - ROC-кривая для определения значимости соотношения $vWF/ADAMTS13$ в прогнозировании летального исхода у онкогинекологических больных с тяжелой инфекцией COVID-19

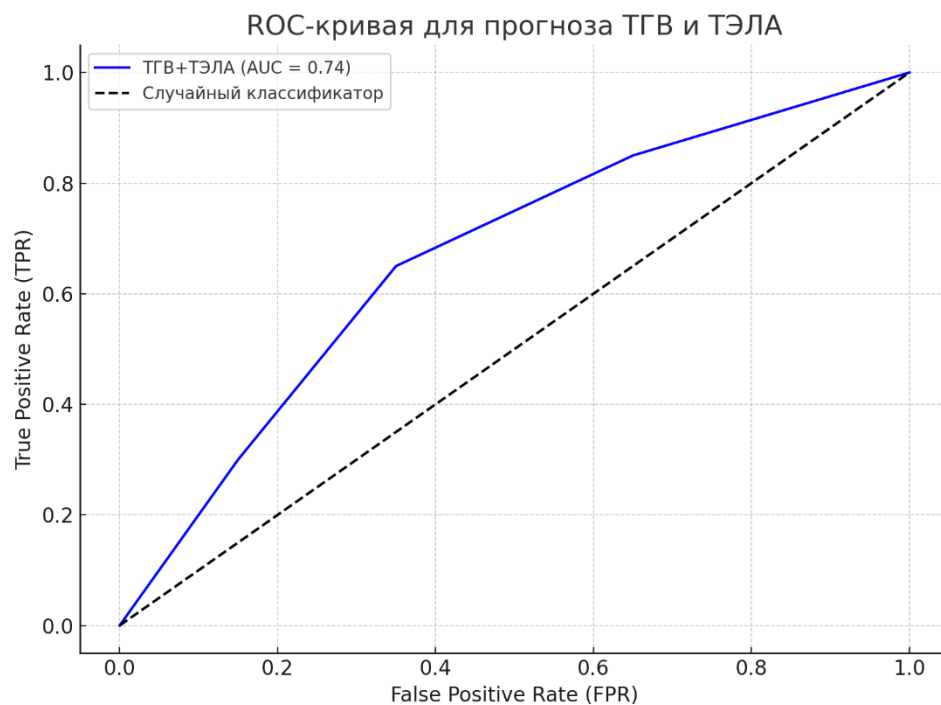


Рисунок 4.14 - ROC-кривая для определения значимости соотношения $vWF/ADAMTS13$ в прогнозировании риска тромботических осложнений у онкогинекологических больных с тяжелой инфекцией COVID-19

В случае прогнозирования летального исхода площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,78, что свидетельствует о достаточной дискриминирующей

способности маркера. Оптимальное пороговое значение, определённое по критерию Юдена, составило 2,9, при котором достигается оптимальный баланс между чувствительностью и специфичностью. Это означает, что превышение данного значения может быть использовано как индикатор повышенного риска летального исхода, позволяющий на раннем этапе стратифицировать пациенток в группу высокого риска летального исхода.

Аналогичный анализ, проведённый для прогнозирования развития ТГВ и/или ТЭЛА, выявил площадь под кривой 0,74, что также указывает на приемлемую прогностическую ценность показателя. Пороговое значение соотношения $vWF/ADAMTS13$ для тромбозов составило 2,7, что несколько ниже, чем для летального исхода. Таким образом, повышение значения $vWF/ADAMTS13$ выше данного уровня можно рассматривать как предиктор склонности к тромбообразованию, особенно в условиях активного опухолевого процесса и системного воспаления, индуцированного COVID-19.

Следует подчеркнуть, что оба значения – 2,7 и 2,9 отражают синергетический дисбаланс между повышенной продукцией vWF и снижением активности $ADAMTS13$. Именно этот сдвиг, вероятно, и определяет склонность к тромботическим и фатальным осложнениям у онкологических больных при коронавирусной инфекции. В совокупности данные ROC-анализа подтверждают высокую клиническую значимость оси $vWF/ADAMTS13$ и обосновывают её включение в протокол лабораторного мониторинга пациенток с COVID-19 и онкогинекологической патологией.

Таким образом, показатель $vWF/ADAMTS13$ следует рассматривать не только как отражение степени эндотелиальной дисфункции, но и как интегральный индикатор системного тромбовоспалительного ответа, позволяющий судить о тяжести патологического процесса и вероятности развития жизнеугрожающих осложнений. Его регулярное мониторирование у онкологических больных с COVID-19 может существенно повысить эффективность стратификации риска, обоснованность назначения АКТ и своевременность перевода в отделения интенсивной терапии.

Таким образом, данные нашего исследования подчёркивают актуальность индивидуализированного подхода к оценке риска и ведению онкологических пациенток с COVID-19. Рекомендуется включение в стандартную лабораторную панель маркеров эндотелиальной активации, воспалительного ответа и нарушений микроциркуляции, в частности параметров оси vWF/ADAMTS13, как значимых прогностических и диагностических индикаторов.

4.10 Анализ эффективности стратегии длительной антикоагулянтной терапии у пациенток с раком яичников

Современная концепция вторичной профилактики ВТЭО у онкологических больных базируется на стратификации риска и выборе персонализированной схемы АКТ. Рецидивы ВТЭО у данной категории пациентов нередко развиваются несмотря на проводимую терапию, что подчёркивает необходимость более точного выделения подгрупп высокого риска. Существенное значение в этом контексте приобретают такие параметры, как наличие генетической тромбофилии, биомаркеры активации гемостаза, характер опухолевого процесса, тип и длительность АКТ, а также комплаентность и динамика клинического ответа на терапию [305].

Сравнительный анализ прогностической значимости шкал стратификации риска ВТЭО (Khorana, Vienna-CATs и TiC-Onco), выполненный с использованием ROC-кривых, продемонстрировал выраженные различия в их чувствительности и специфичности в когорте пациенток с РЯ III-IV стадии (рисунок 4.15). Наибольшую прогностическую точность в выявлении пациенток с риском рецидивирующих тромботических осложнений продемонстрировала модель TiC-Onco, для которой площадь под кривой (AUC) составила 0,730, что отражает высокую способность данной шкалы дифференцировать пациенток с высоким и низким риском ВТЭО. Этот показатель указывает на хороший уровень диагностической точности и подтверждает высокую чувствительность TiC-Onco к

комбинации клинических и генетических факторов, особенно для онкогинекологических пациенток.

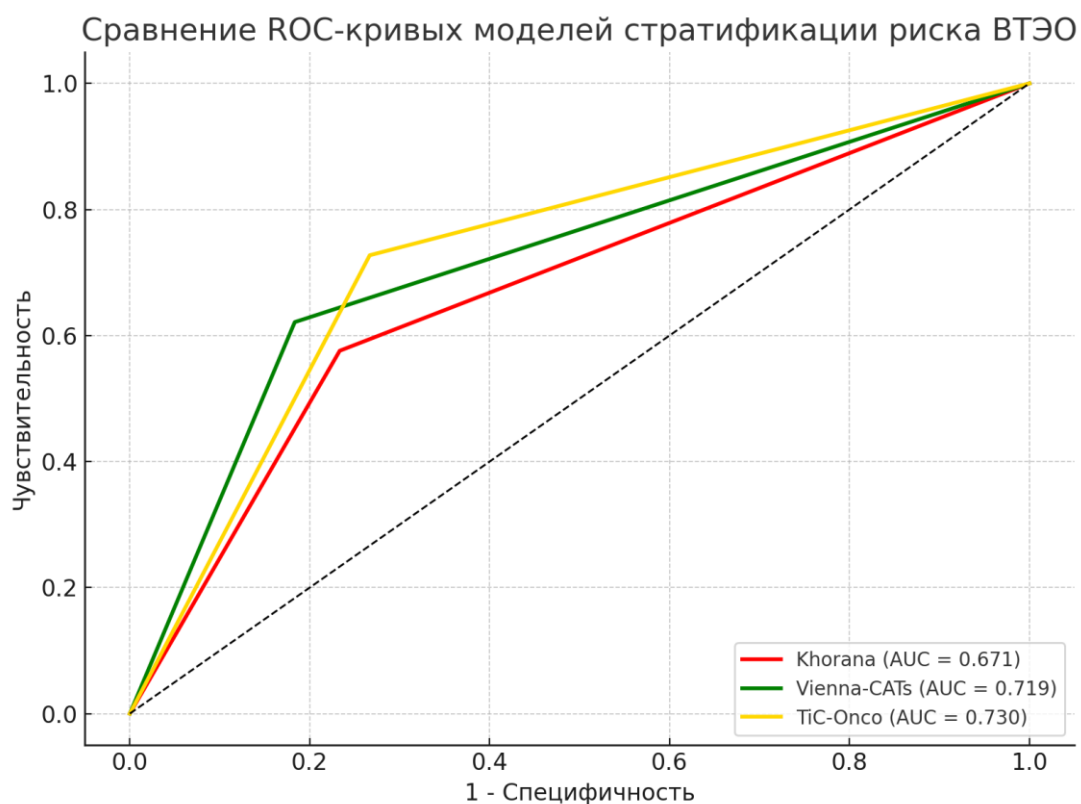


Рисунок 4.15 - Сравнение различных шкал оценки риска ВТЭО

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что применение расширенных моделей стратификации риска, включающих как клинико-гематологические, так и молекулярно-генетические параметры, существенно повышает точность прогнозирования ВТЭО у онкогинекологических пациенток. Это делает шкалы Vienna-CATs и особенно TiC-Onco предпочтительными инструментами при принятии решений о длительной АКТ в условиях высокой тромбогенности.

На втором месте по прогностической ценности оказалась шкала Vienna-CATs (AUC=0,719), также демонстрирующая высокий уровень достоверности. Её преимущество заключается в включении уровня Д-димера как интегрального маркера гиперкоагуляции, что позволило более точно стратифицировать пациенток с субклиническими признаками тромбогенности, особенно в случае активного

опухолевого процесса. Одним из факторов, ограничивающих интерпретацию полученных данных, является применение двух различных методик для оценки уровня Д-димера: иммунотурбидиметрического и ИФА, обладающих различной аналитической чувствительностью и воспроизводимостью. Эти различия могут вносить вариабельность в количественные показатели и затруднять прямое сопоставление результатов между подгруппами. Несмотря на это, большинство клинически значимых случаев сопровождалось выраженным повышением Д-димера, что снижает потенциальное влияние методологических различий на точность стратификации и общую достоверность результатов. Несмотря на вариабельность методов определения Д-димера в исследовании, выраженные различия между группами обеспечили сохранение прогностической значимости модели.

В то же время классическая шкала Khorana, предложенная для базовой оценки риска ВТЭО у онкологических пациентов, показала наименьшую чувствительность в условиях данной выборки ($AUC=0,671$). Это может быть обусловлено ограниченным числом включаемых параметров и отсутствием лабораторных маркеров гиперкоагуляции в структуре шкалы. В частности, из-за того, что сам факт наличия РЯ априори дает 1 балл по шкале Khorana, и большинство пациенток имели промежуточный риск, чувствительность модели к выявлению групп с действительным риском рецидивов ВТЭО оказалась недостаточной (рисунок 4.15).

Важно отметить, что сопоставимая частота рецидивов ВТЭО в I (18,2%) и II (16,7%) группах не отражает неэффективность АКТ, а скорее демонстрирует ее клиническую значимость. Пациентки I группы с верифицированными рецидивирующими тромбозами и активным опухолевым процессом (РЯ III-IV стадии) изначально относились к категории крайне высокого риска, где без профилактики ожидаемая частота рецидивов достигает 20-30% за 2 года и 35-40% при длительном наблюдении [62]. Таким образом, достигнутый показатель 18,2% за 5-6 лет наблюдения на фоне АКТ свидетельствует о двукратном снижении ожидаемого риска, подтверждая эффективность длительной АКТ в этой высокорисковой популяции [242].

Более того, в группе сравнения, несмотря на отсутствие изначальных тромботических событий, частота ВТЭО достигла 16,7%, что указывает на отложенный манифестный риск, обусловленный агрессивным онкологическим процессом и фоновыми провоцирующими факторами (циторедукция, химиотерапия, гиперкоагуляция). Эти данные дополнительно подчеркивают, что без длительной профилактики даже пациенты с «чистым» анамнезом склонны к накоплению тромботических событий с течением времени.

Таким образом, главная ошибка при поверхностной интерпретации - сравнение «абсолютных» цифр без учёта фона и риска. Только контекстуальный анализ, учитывающий клинический анамнез, прогностические шкалы, генетические маркеры и длительность наблюдения, позволяет сделать корректный вывод: длительная АКТ действительно снижает риск рецидива у пациенток с исходно крайне высоким риском, переводя их по частоте событий на уровень низкорисковой популяции

Важность продолжения терапии после стандартных 6 месяцев продемонстрирована в ряде исследований. Так, по данным V.R. Lanting и соавт., пролонгированное применение ПОАК или НМГ снижает частоту рецидивов ВТЭО даже при сохраняющемся онкологическом процессе [234]. В исследовании Khorana А.А. показано, что продление АКТ сверх полугода ассоциировано с почти двукратным снижением относительного риска рецидивов ($OR=0,48$) [264]. Эти данные находят подтверждение и в нашем исследовании: за период наблюдения 60-72 месяцев рецидивы зафиксированы лишь у 18,2% пациенток, что указывает на стойкую эффективность длительной профилактики.

Сравнительно низкая частота геморрагических осложнений при длительном применении антикоагулянтной терапии (6,1 % массивных и 21,2 % умеренных кровотечений) соответствует данным крупных международных когортных исследований [37, 63, 306], что подтверждает приемлемый профиль безопасности при условии регулярного клинико-лабораторного мониторинга и индивидуализированной коррекции дозирования режима. Использование прямых оральных антикоагулянтов – дабигатрана, ривароксабана и апиксабана – в

сниженных профилактических дозах, адаптированных под клиническое состояние пациентки, обеспечило достижение оптимального соотношения между антикоагулянтной эффективностью и безопасностью терапии.

Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют высокую клиническую значимость пролонгированной антикоагулянтной профилактики у пациенток с гинекологическими ЗНО, особенно в случае установленного рецидивирующего течения ВТЭО [307]. Применение длительной АКТ, основанной на индивидуализированной стратификации тромботического риска и динамическом мониторинге параметров системы гемостаза, позволяет достоверно снижать частоту рецидивов тромбозов при сохранении приемлемого профиля геморрагической безопасности. Такой подход обеспечивает баланс между эффективностью профилактики и контролем потенциальных осложнений, что особенно актуально в когорте онкологических пациенток с высоким риском тромбоэмболических событий. Это соответствует действующим международным клиническим рекомендациям и подтверждает целесообразность расширенного внедрения стратегии длительной антикоагулянтной терапии в онкогинекологической практике [21, 213].

Анализ временной структуры рецидивирующих эпизодов ВТЭО в группе пациенток, получавших длительную антикоагулянтную терапию (I группа), показал, что наибольшее количество рецидивов (5 из 12; 41,7 %) зафиксировано в первые шесть месяцев наблюдения. Эти данные подтверждают наличие повышенного тромботического риска в раннем посттерапевтическом периоде, несмотря на проведение АКТ. Дополнительно, 3 эпизода (25,0 %) произошли в интервале от 6 до 12 месяцев, что подчёркивает необходимость сохранения адекватной антикоагулянтной активности на протяжении как минимум первого года после завершения противоопухолевого лечения.

На более отдалённых этапах наблюдения также сохраняется риск рецидива: 2 случая (16,7 %) были зарегистрированы в интервале от 12 до 24 месяцев и ещё 2 – спустя более двух лет от окончания первичной терапии. Полученные данные позволяют предположить наличие устойчивого протромботического статуса у

части онкогинекологических пациенток даже после завершения основного этапа терапии. Особенно выражена данная тенденция у больных с установленной или предполагаемой генетически детерминированной либо приобретённой тромбофилией. Это подчёркивает необходимость дифференцированного подхода к определению продолжительности антикоагулянтного сопровождения в группе высокого риска, основанного на комплексной оценке как исходных показателей гемостаза, так и их динамики в процессе лечения. Во II группе, не получавшей АКТ, структура рецидивов ВТЭО оказалась схожей в плане ранней концентрации событий: 4 из 10 эпизодов (40,0%) произошли в течение первых 6 месяцев, ещё 3 случая (30,0%) - в интервале между 6 и 12 месяцами. В период от 12 до 24 месяцев наблюдались 2 рецидива (20,0%), и лишь 1 случай (10,0%) был зарегистрирован спустя два года и более после начала наблюдения [308].

Таким образом, обе группы демонстрируют чёткую тенденцию к наибольшей частоте рецидивов ВТЭО в течение первого года, особенно в первые 6 месяцев, что подчёркивает критическую важность своевременного начала и строгого соблюдения режима антикоагулянтной терапии в этот период. Однако в I группе благодаря пролонгированной АКТ удалось достичь стабилизации тромботического риска в отдалённые сроки, тогда как в группе сравнения сохранялось фоновое течение заболевания с риском поздних тромботических осложнений. Указанные различия подчеркивают необходимость длительного мониторинга и персонализированного выбора тактики АКТ с учётом факторов индивидуального риска.

Рецидивирование РЯ остаётся одной из ключевых проблем в онкогинекологии, особенно на поздних стадиях заболевания. Современные представления о механизмах прогрессии опухоли всё чаще включают не только характеристики самой опухолевой клетки, но и элементы её микроокружения, в том числе факторы гемостаза. Известно, что активация коагуляционного каскада и связанная с этим продукция тромбина и фибрина способствуют формированию благоприятной среды для инвазии и метастазирования опухоли. Это обуславливает двойственную роль системы свертывания: с одной стороны, в развитии

тромботических осложнений, с другой - в патогенезе распространения опухолевого процесса [309].

На этом фоне возникает научный интерес к антикоагулянтам не только как к средству профилактики ВТЭО, но и как к потенциальному элементу противоопухолевой стратегии. Существует ряд экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о том, что ингибирование тромбина и блокада взаимодействия тромбоцитов с опухолевыми клетками могут снижать вероятность формирования метастазов [25, 107, 211]. Подавление экспрессии Р-селектина, дезагрегация клеточных кластеров, разрушение фибриновой защиты опухолевой массы - эти эффекты рассматриваются как возможные звенья механизма противоопухолевого действия антикоагулянтов.

В нашем исследовании получены убедительные клинические данные, подтверждающие данную гипотезу. Частота рецидива эпителиального РЯ среди пациенток, получавших длительную АКТ, составила 31,8 %, в то время как в группе без антикоагулянтной профилактики рецидивы были зарегистрированы у 65% больных ($p < 0,05$). Таким образом, уровень рецидивирования в два раза ниже в основной группе, несмотря на то, что обе когорты были сопоставимы по исходным характеристикам - возрасту, стадии заболевания и объему лечения.

Согласно данным клинических наблюдений, частота рецидивирования РЯ III–IV стадии в течение первых двух лет после достижения клинкорентгенологической ремиссии превышает 50%. Наиболее уязвимой категорией в отношении раннего прогрессирования остаются пациентки с распространённым опухолевым процессом и/или значительным объёмом остаточной опухоли после первичной циторедуктивной операции. Так, при наличии резидуального опухолевого очага размером более 2 см риск рецидива увеличивается более чем в два раза по сравнению с пациентками, у которых остаточная опухоль отсутствует или её объём не превышает минимальные значения. Аналогичное влияние оказывает стадия заболевания по классификации FIGO: при переходе от I–II к III–IV стадии вероятность рецидива возрастает в 2,5 раза, что подчёркивает прогностическую значимость исходной распространённости опухоли.

Безрецидивные интервалы (PFS) также демонстрируют выраженную зависимость от стадии заболевания. Так, двухлетняя выживаемость без признаков прогрессирования достигается примерно у 63 % пациенток с I стадией заболевания, тогда как при II стадии данный показатель снижается до 34 %. У больных III стадии двухлетний PFS сохраняется менее чем у 18 % пациенток, а при IV стадии практически у всех больных регистрируется прогрессирование заболевания в течение первых 6–7 месяцев наблюдения. Эти данные подтверждают неблагоприятный прогноз при продвинутых стадиях РЯ и подчёркивают необходимость более интенсивного мониторинга, а также рассмотрения возможности дополнительной противорецидивной или поддерживающей терапии, включая иммуно- и антикоагулянтные стратегии в группах высокого риска. Эти данные иллюстрируют высокую биологическую агрессивность заболевания на поздних этапах и подчёркивают необходимость поиска дополнительных стратегий, способных повлиять на риск рецидива, включая потенциальное применение антикоагулянтов как компонентов комплексной терапии.

В ретроспективном исследовании из Индии частота рецидивов РЯ была существенно выше у пациенток с FIGO III-IV стадией, что подчеркивает значимость прогностических факторов, таких как остаточная опухоль после циторедукции и стадия заболевания. Однако в этих исследованиях редко рассматривалось влияние АКТ как возможного модификатора инвазивного потенциала опухоли [310].

Систематический обзор 2024 г. включил 135 работ, посвящённых возможным противоопухолевым свойствам ПОАК, варфарина, гепарина и его производных. Авторы проанализировали 12 доклинических исследований с дабигатраном и установили, что подавление роста опухоли наблюдалось лишь в четырёх из них, тогда как в остальных случаях препарат не проявлял какого-либо влияния [311]. Эффект на метастазирование также оказался непостоянным: в одном эксперименте дабигатран не изменял число метастазов, а в другом их уменьшал. Аналогично, для ривароксабана противоопухолевое действие было отмечено только при модели

фибросаркомы; в остальных типах новообразований динамики зафиксировано не было.

Варфарин оценивался суммарно в 20 работах (18 на мышинных линиях и 2 - на культурах человеческих клеток). Замедление роста опухоли авторы зафиксировали только для отдельных моделей: мышинной саркомы, нейробластомы, лёгочной карциномы и двух вариантов рака поджелудочной железы человека. При этом в 14 исследованиях отмечалось достоверное снижение метастатического распространения, несмотря на отсутствие эффекта на первичный очаг.

Среди НМГ наиболее убедительные результаты получил тинзапарин: из 24 экспериментов он уменьшал рост опухоли в 10 и ограничивал метастазирование в 12. Надропарин и фраксипарин на пролиферацию не влияли, а далтепарин и эноксапарин давали разнонаправленные результаты. Интерес вызывают неантикоагулянтные модификации гепарина: сульфатированный неантикоагулянтный гепарин сократил рост опухоли в 4 из 8 работ и уменьшил число метастазов в 5 из 8.

Отдельный систематический обзор 2020 г. оценивал противоопухолевый потенциал ПОАК [312]. В анализ вошли 9 публикаций, суммарно описывающих 19 экспериментов. Уменьшение объёма первичной опухоли и/или метастатических очагов отмечено в 18,8% и 20,0% наблюдений соответственно. В то же время в 6,3% и 20% экспериментов фиксировалось, напротив, усиление роста в первичном и метастатическом очаге. Авторы объясняют столь разнонаправленные результаты комбинацией факторов: модель опухоли, срок начала антикоагуляции после имплантации клеток, рацион животных и частота геморрагических осложнений. Итоговый вывод обзора: монотерапия ПОАК вызывала неопластические изменения в канцерогенном исследовании на крысах и не проявляла эффекта в ксенотрансплантатах.

Таким образом, имеющиеся доклинические данные демонстрируют крайне неоднородную картину: для отдельных препаратов и модельных систем регистрируется антиметастатический или цитостатический эффект, однако универсального противоопухолевого действия антикоагулянтов пока не выявлено.

Это подчёркивает необходимость дальнейших целенаправленных исследований, особенно в тех нозологиях, где клинически уже наблюдается снижение частоты рецидивов на фоне длительной антикоагуляции, как показано в нашем исследовании.

Полученные нами результаты позволяют выдвинуть обоснованное предположение о том, что длительная АКТ у пациенток с РЯ может обладать не только тромбо-протективным, но и потенциальным онкостатическим эффектом. Зафиксированная в основной группе более низкая частота рецидивов и отсроченное их развитие при наличии достоверных различий по сравнению с группой без АКТ ($p < 0,05$) указывает на возможную роль антикоагулянтов в модификации микросреды опухоли и процессов её прогрессии.

Предполагается, что пролонгированная АКТ способна вмешиваться в ключевые этапы метастатического каскада, включая тромбин-зависимую инвазию, образование фибринового матрикса, защищающего опухолевые клетки от иммунной системы. Кроме того, ингибирование генерации тромбина и деградация фибриновых структур могут нарушать взаимодействие опухолевых клеток с тромбоцитами и эндотелием, что затрудняет реализацию метастатического потенциала.

Все вышеперечисленные эффекты выходят за рамки исключительно антикоагулянтной функции и свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований, направленных на оценку противоопухолевого потенциала антикоагулянтных препаратов в составе комплексной терапии злокачественных новообразований.

4.11 Клинический и патогенетический анализ тромбозов редких форм и локализаций у онкогинекологических больных

Скрыто протекающие опухолевые процессы нередко манифестируют ВТЭО, что иллюстрирует случай пациентки Н. Тромбозы относятся к числу наиболее распространённых паранеопластических синдромов. Эти состояния часто остаются

недиагностированными, так как их клинические проявления неспецифичны, а диагностика зачастую запаздывает до этапа развития осложнений.

Иммунная система эффективно противостоит пролиферации злокачественных клеток, что вынуждает опухолевые клетки создавать механическую защиту - фибриновую сетку. Фибрин накапливается в зоне активного роста опухоли благодаря гиперстимуляции фибриногенеза и угнетению фибринолиза. Этот процесс активируется с участием тканевого фактора, продуцируемого опухолевыми клетками и ассоциированными макрофагами, а также провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8). Таким образом, фибрин не только защищает опухоль от эффекторов иммунной системы, но и служит каркасом для её роста и ангиогенеза [95, 154, 176].

Опухолевые клетки активируют коагуляционный каскад несколькими путями: за счет прямой активации тромбоцитов, моноцитов и эндотелия. Это приводит к агрегации тромбоцитов и запуску каскада свертывания. Угнетение антикоагулянтной системы. Опухолевые клетки ингибируют действие протеина С и S, антитромбина III. Инвазия опухоли в сосуды и механическое сдавление окружающих тканей способствуют тромбозу.

Коморбидный анамнез больной Н. включал несколько значимых факторов риска тромбоза: семейная предрасположенность. Отец перенёс два инфаркта миокарда, мать и бабушка страдали рецидивирующим тромбофлебитом. У нее были эпизоды тромбофлебита в анамнезе. На фоне приёма гормональных контрацептивов у пациентки развился тромбофлебит вен правой голени, что не было должным образом обследовано [313].

Также были обнаружены высокие титры АФА указывают на антифосфолипидный синдром (АФС), что значительно повышает риск тромбозов. Кроме того, у пациентки выявлена мутация FV Leiden (гетерозиготная) и MTHFR C677T (гомозиготная) [314]. Мутация FV Leiden нарушает функции протеина С - ключевого антикоагулянта, который в норме расщепляет FVa и FVIIIa, ограничивая коагуляцию. При наличии мутации фактор Va становится устойчивым к расщеплению, что приводит к гиперкоагуляции. Это проявляется повышенными

уровнями тромбин-антитромбиновых комплексов (ТАТ) и фрагментов протромбина F1+2. Фактор V (FV) выполняет двойственную роль в гемостазе, участвуя как в активации свертывания, так и в антикоагулянтной системе. Под влиянием комплекса тромбомодулин-тромбин и в присутствии активного фактора V (FVa) в 50 раз увеличивается активация протеина C (APC). В норме FVa образует протромбиназные комплексы с FXa, что приводит к активации тромбина. Этот процесс поддерживает свертывание крови. Однако благодаря отрицательной обратной связи, осуществляемой APC, FVa и FVIIIa расщепляются, ограничивая распространение тромбообразования и предотвращая избыточное образование тромбов. Таким образом, баланс между прокоагулянтной и антикоагулянтной функциями фактора V имеет решающее значение для поддержания физиологического состояния гемостаза. Мутация FVLeiden - точечная замена аргинина на глутамин в положении 506 - приводит к изменению одной из ключевых областей, в которой APC расщепляет фактор V. Это нарушение имеет двойной эффект: снижение деградации FVa. FVa дольше сохраняется на поверхности мембран, что усиливает образование протромбиназных комплексов и стимулирует продукцию тромбина. Нарушение инактивации FVIIIa. FVLeiden снижает эффективность расщепления FVIIIa, что также увеличивает активность коагуляционного каскада. Эти изменения приводят к гиперкоагуляции, что проявляется повышением уровней тромбин-антитромбиновых комплексов (ТАТ) и фрагментов активации протромбина (F1+2). Несмотря на замедленную инактивацию FVa, APC сохраняет способность расщеплять мутантный FV, что может частично защищать носителей этой мутации от тромбозов.

FVLeiden оказывает значительное влияние на фибринолитические свойства системы гемостаза. В норме антикоагулянтные свойства APC ускоряют фибринолиз за счёт взаимодействия с TAFI (тромбин-активируемым ингибитором фибринолиза). TAFI удаляет лизиновые остатки из структуры фибрина, что препятствует связыванию плазмина и тканевого активатора плазминогена (t-PA) с фибрином, тем самым подавляя фибринолиз. У пациентов с FVLeiden нарушение взаимодействия между APC и FVa увеличивает активность TAFI, замедляя лизис

фибринового сгустка. Исследования показывают, что для сокращения времени лизиса сгустка, содержащего FVLeiden, требуется концентрация APC в 10 раз выше, чем для лизиса сгустка с нормальным FV. Это подчёркивает роль TAFI-зависимого механизма в поддержании гиперкоагуляции у носителей мутации.

Мутация FVLeiden оказывает выраженное влияние на систему гемостаза, способствуя формированию устойчивого гиперкоагуляционного состояния и повышая риск ВТЭО [14, 182]. Патофизиологические эффекты данной мутации реализуются на нескольких уровнях коагуляционного каскада:

- Формирование резистентных к фибринолизу сгустков. Фибриновые тромбы у носителей FVLeiden характеризуются высокой плотностью и сниженной чувствительностью к фибринолитическим агентам, что препятствует их эффективному лизису.
- Нарушение физиологической инактивации факторов Va и VIIIa. Устойчивость мутантного фактора V к протеину С нарушает важнейший антикоагулянтный механизм, способствуя чрезмерному образованию тромбина.
- Синергизм с дополнительными факторами риска. При наличии других состояний, таких АФС, гормональная терапия, ЗНО или хирургические вмешательства, вероятность тромбоза у носителей FVLeiden возрастает в несколько раз.

Накопленные данные свидетельствуют, что FVLeiden является одним из наиболее клинически значимых наследственных дефектов системы гемостаза [235]. Его протромботический эффект обусловлен не только снижением активности протеина С, но и усилением антифибринолитических механизмов, включая повышение активности TAFI. В совокупности, это способствует устойчивости тромба, продолжительной циркуляции фибриновых комплексов и риску окклюзии сосудов.

Гомозиготная мутация MTHFR C677T приводит к гипергомоцистеинемии, которая угнетает связывание тромбомодулина с тромбином, ингибируя активацию протеина С. Кроме того, гипергомоцистеинемия снижает фибринолитическую

активность, изменяет синтез тромбоксана A₂ в тромбоцитах, что дополнительно способствует гиперкоагуляции.

Тромбоциты играют центральную роль в механизмах опухолевого роста и метастазирования. Раковые клетки секретируют АДФ и другие молекулы, способствующие активации тромбоцитов. Образование устойчивых тромбоцитарных эмболов: комплексы «тромбоцит-опухолевая клетка» защищают опухоль от воздействия иммунной системы, увеличивают её устойчивость к фибринолизу и облегчают адгезию к эндотелию. Секреция факторов роста: активированные тромбоциты выделяют VEGF, FGF, PDGF, способствуя ангиогенезу и росту опухоли.

На фоне вышеуказанных нарушений у пациентки N можно предположить, что зрительные нарушения после родов были следствием тромбоза вен сетчатки, развившегося на фоне преэклампсии и антифосфолипидного синдрома. Ранее перенесённый тромбоз голени, вероятно, был первым сигналом наличия тромбофилии, что подчёркивает необходимость углублённого обследования функции гемостаза, включая анализы на ТАТ, F1+2, Д-димер, протеин С, S и антифосфолипидные антитела.

Тромботические осложнения при онкологических заболеваниях - это не только клинический синдром, но и патофизиологический процесс, интегрированный в механизмы роста опухоли и метастазирования. Понимание этих процессов позволяет раннее выявление групп риска и своевременное назначение АКТ, что особенно важно при наличии генетических и приобретённых факторов тромбофилии.

Второй и третий клинические случаи также демонстрируют, что клинически ВТЭО и ЗНО почти всегда тесно взаимосвязаны, и нередко именно тромбоз становится единственным клиническим проявлением скрытого опухолевого процесса - как это произошло в обоих описанных случаях [315]. Опухолевые клетки активно вовлечены в формирование протромботического микроокружения за счёт прямой и опосредованной активации системы гемостаза. Они экспрессируют широкий спектр прокоагулянтных молекул, включая ТФ, подавляют

антикоагулянтную активность эндотелия, нарушая продукцию тромбомодулина, протеина S и ингибитора тканевого фактора. Дополнительно они индуцируют активацию и агрегацию тромбоцитов, стимулируя их секрецию протромботических медиаторов, таких как серотонин, тромбоксан A2 и фактор роста тромбоцитов. Активация моноцитов и макрофагов, происходящая в ответ на опухолевую секрецию цитокинов (TNF- α , IL-1 β), приводит к дополнительной экспрессии тканевого фактора и высвобождению микрочастиц, обладающих коагулянтным потенциалом [4, 42, 104]. Кроме того, опухолевые массы, за счёт инвазии сосудов и механического сдавления, вызывают как минимум локальный стаз. Дополнительно ряд состояний, особенно беременность, могут усугубить прогрессирование опухоли и активировать систему гемостаза, что повышает риск развития тромбоэмболических осложнений.

У здесь возникает ряд дискуссионных вопросах о диагностическом поиске при ведении пациентов с подозрением на тромбоз.

Вопрос 1. Какие анамнестические данные указывают на тромботическую предрасположенность у беременной женщины?

Анализ анамнеза пациентки К. позволяет выделить ряд факторов риска. В её анамнезе - три осложнённые беременности: две предыдущие завершились самопроизвольными выкидышами на ранних сроках. Несмотря на это, специальное обследование на предмет тромбофилии не проводилось, хотя как наследственные, так и приобретённые формы тромбофилии являются признанными причинами ранних репродуктивных потерь. После второй беременности пациентка отметила развитие олигоменореи, что также могло быть следствием нарушения гормонального фона на фоне тромбофилии [315].

Настоящая беременность протекала с угрозой прерывания и признаками фетоплацентарной недостаточности. Уже на 24-25 неделе была диагностирована преэклампсия. Каждый из этих факторов - возможное проявление нераспознанной тромбофилии. Однако система гемостаза не была должным образом оценена вплоть до развития осложнений.

У пациентки М. в анамнезе имелся длительный лишний вес, на момент беременности индекс массы тела составлял 29,5. Она проходила лечение по поводу бесплодия, обусловленного гиперпролактинемией, в течение 3 лет. Первая беременность пять лет назад сопровождалась преэклампсией и фетоплацентарной недостаточностью с 30-й недели. Все эти обстоятельства также указывают на предрасположенность к тромбозам [315].

Вопрос 2. Какое коморбидное состояние является наиболее тромбогенным у беременных женщин?

Даже физиологическая беременность без дополнительных факторов риска повышает вероятность тромбоза в 3,5 раза, а в послеродовом периоде - до 12 раз. У беременной с тромбофилией абсолютный риск ВТЭО существенно выше. Согласно данным литературы, гомозиготная мутация фактора V Leiden ассоциирована с ОР 2,2-3,4, комбинация FVL с гетерозиготной мутацией протромбина - с ОР 5,5-8,2, выраженный дефицит антитромбина (менее 60%) - с ОР 6,1-9,0. При сочетании с злокачественными новообразованиями, ранее не диагностированными, риск возрастает ещё в 5 раз.

В рамках настоящего наблюдения у пациентки К. была выявлена комбинированная форма тромбофилии: циркуляция антифосфолипидных антител в высоком титре (более 80 GPL), гетерозиготная мутация FV Leiden, а также гомозиготная форма полиморфизма гена PAI-1. Хотя сам по себе полиморфизм PAI-1 не является критерием тромбофилии, он может значительно повышать риск ВТЭО в сочетании с другими факторами.

У пациентки М. выраженных признаков тромбофилии не выявлено: отмечался лишь незначительный подъём уровней антител к кардиолипинам и повышение уровня гомоцистеина.

Таким образом, наиболее тромбогенным состоянием является АФС и генетические формы тромбофилии, что было выявлено у пациентки К.

Вопрос 3. Можно ли считать, что у пациенток действительно была эклампсия, или же симптоматика тромбоза центральной артерии сетчатки или

синуса мозга на фоне преэклампсии была ошибочно интерпретирована как эклампсия?

Одним из характерных симптомов тромбоза центральной артерии сетчатки является «мелькание мушек» перед глазами, затуманенность зрения - эти проявления также типичны и для эклампсии. Клиническая картина тромбоза синусов мозга во многом схожа с симптомами эклампсии, что затрудняет дифференциальную диагностику.

Тем не менее, углублённый анализ анамнеза позволяет предположить, что в обоих случаях кесарево сечение было выполнено преждевременно. Это привело к рождению недоношенных детей в тяжёлом состоянии. Если допустить, что диагноз эклампсии был ошибочным, то беременность могла бы быть пролонгирована. Даже в сочетании с преэклампсией, тромбоз центральной артерии сетчатки или венозных синусов не является абсолютным показанием к немедленному родоразрешению.

Вопрос 4. Насколько быстро могла развиваться скрытая опухоль яичника, и можно ли было предотвратить её распространение?

Очевидно, что при выявлении опухоли (размером 3,5*4 см у К. и 2*3 см у М.) она не визуализировалась на УЗИ из-за маскирующего влияния беременной матки. При этом обе пациентки проходили ультразвуковое исследование малого таза на ранних сроках: Н. - на 8-9-й неделе, М. - на 6-7-й. Тогда никаких патологических образований в проекции правого яичника выявлено не было. Вероятно, прогрессирование опухоли происходило параллельно с развитием беременности и было усилено сопутствующей тромбофилией.

Можно ли было замедлить рост опухоли с помощью своевременной антикоагулянтной терапии? Согласно ряду исследований, такая вероятность существует. Положительный эффект НМГ объясняется вмешательством в молекулярные механизмы, включая взаимодействие с цепями гепарансульфата на клеточной поверхности, протеогликанами внеклеточного матрикса, факторами роста, их рецепторами, гепараназой и селектинами.

Таким образом, у пациенток с необъяснимыми эпизодами тромбоэмболии, особенно рецидивирующими - даже в период беременности - необходимо

проведение углублённого онкологического поиска. Тем не менее, визуализация опухоли у беременных женщин, особенно в области таза, затруднена как из-за маскирующего эффекта матки, так и из-за ограничений на использование радиологических методов. Интерпретация уровня опухолевых маркеров в этот период также осложнена физиологическими колебаниями. Несмотря на то, что универсальность онкоскрининга при идиопатической ВТЭО у молодых женщин не установлена, его проведение оправдано при множественных факторах риска. Недооценка ЗНО из-за беременности может снизить вероятность радикального вмешательства и ухудшить прогноз выживаемости.

На основе анализа клинических случаев пациенток Н. и М. следует сделать вывод о недооценке их состояния во время беременности, особенно в части анализа анамнеза и выявления потенциальных факторов риска тромбозов, что привело к тяжёлым последствиям: преждевременным родам и необходимости оперативного вмешательства в объёме надвлагалищной ампутации матки [315].

Особую тревогу вызывает тот факт, что пациентка с синдромом потери плода не получила должной преконцепционной подготовки. Глубокое обследование до наступления беременности, вероятно, позволило бы выявить рак яичника на более раннем этапе.

Ключевой ошибкой в тактике ведения пациентки стало недооценивание роли комплексной диагностики тромбофилических состояний - как наследственного, так и приобретённого генеза. Отсутствие своевременной оценки состояния гемостаза и позднее начало АКТ обусловили неадекватную акушерскую тактику и, как следствие, неспособность предотвратить развитие повторных эпизодов тромбоза.

У пациентки К. была установлена комбинированная форма тромбофилии в сочетании с наличием ЗНО, что формирует крайне высокий тромботический риск. В таких клинических условиях пациентка должна рассматриваться как представитель группы максимального онкотромботического риска, требующей индивидуализированного подхода с обязательным применением расширенного гемостазиологического мониторинга и раннего начала антикоагулянтной профилактики. Поэтому ей назначена перманентная антикоагулянтная терапия

препаратом ривароксабан (20 мг 1 раз в сутки). При пожизненном применении данной терапии прогноз можно считать относительно благоприятным. В случае пациентки М. критерии тромбофилии не были выявлены, опухоль носила локализованный характер, и длительная антикоагулянтная терапия ей не показана.

Таким образом, скрытая злокачественная опухоль - редкая, но потенциально фатальная причина осложнённой беременности и рецидивирующего тромбоза, особенно при отсутствии диагностированной тромбофилии, и всегда должна учитываться в рамках дифференциального диагноза.

ГИТ представляет собой иммуноопосредованное, парадоксально протромботическое осложнение АКТ гепарином. Патогенез ГИТ обусловлен выработкой аутоантител, направленных против комплексов, образующихся между полисахаридной цепью гепарина и тромбоцитарным фактором 4 (PF4). Образующиеся иммунные комплексы активируют тромбоциты через FcγIIa-рецепторы, что запускает каскад тромбообразования на фоне прогрессирующей тромбоцитопении. Эти антитела активируют тромбоциты через рецепторы FcγRIIa, что приводит к выраженной тромбоцитопении и одновременно - к повышенному риску артериальных и венозных тромбозов. Пандемия COVID-19 сопровождалась широким применением гепаринов с целью профилактики и лечения тромботических осложнений, что закономерно привело к увеличению частоты ГИТ. У пациентов с тяжёлым течением COVID-19 риск развития ГИТ был обусловлен не только высокой экспозицией к гепаринам, но и выраженной активацией системы врождённого иммунитета, гиперпродукцией PF4, повышенной чувствительностью тромбоцитов к активации и усиленной воспалительной реакцией. У онкологических больных, особенно получающих интенсивное лечение, этот риск дополнительно усиливался вследствие наличия хронического воспаления, гиперкоагуляции и иммунных нарушений, что делает своевременную диагностику и коррекцию терапии критически важной в этой категории пациентов, что и было продемонстрировано в нашем клиническом примере.

По данным современных исследований, тромбоцитопения выявляется примерно у 36% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, преимущественно носит умеренный характер и, как правило, не связана с ГИТ. Согласно результатам исследований, Lippi и соавт., степень снижения числа тромбоцитов у таких больных положительно коррелирует с тяжестью течения заболевания, что делает этот показатель клинически значимым в оценке прогноза. Выраженная тромбоцитопения, по различным данным, наблюдается у 5% госпитализированных пациентов.

Следует подчеркнуть, что этиопатогенез тромбоцитопении у пациентов с тяжёлым и критическим течением COVID-19 является многофакторным. Помимо вирус-опосредованного поражения и системного воспалительного ответа, важным патогенетическим механизмом становится развитие ГИТ, которое, согласно наблюдениям, встречается у 2,2% критически больных пациентов с COVID-19. При этом более чем у 60% из них регистрируются тромбоэмболические осложнения, свидетельствующие о выраженной коагулопатии.

К числу альтернативных причин тяжёлой тромбоцитопении в контексте COVID-19 следует отнести также иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), а также различные формы микроангиопатической гемолитической анемии.

ГИТ представляет собой иммуноопосредованный синдром, как правило, развивающийся через 4-10 суток от начала применения гепарина. Ключевым патогенетическим звеном является формирование антител к комплексу гепарин-PF4, что приводит к активации тромбоцитов через рецепторы FcγRIIa. Результатом становится массивный выброс тромбина, активация коагуляции и высокий риск тромбообразования.

Иммунный ответ тромбоцитов на респираторную вирусную инфекцию включает секрецию содержимого гранул - α-гранул, плотных гранул и лизосом. Наиболее значимыми являются α-гранулы, в состав которых входят цитокины, хемокины, протеазы, провоспалительные и противовоспалительные медиаторы. При их активации также выделяется PF4, обладающий высокой аффинностью к гепарину. Образующийся иммунный комплекс вызывает агрегацию тромбоцитов и

экспрессию Р-селектина, сопровождающуюся выбросом серотонина, ионов кальция, АТФ и АДФ.

Антитела к комплексу гепарин-PF4 активируют не только тромбоциты, но и моноциты, нейтрофилы и эндотелиальные клетки, индуцируя экспрессию тканевого фактора, NETs, подавление протеина С и повышение продукции фактора Виллебранда, что дополнительно усиливает тромбообразование.

Таким образом, патогенез ГИТ при COVID-19 реализуется двумя взаимосвязанными путями: с одной стороны, гепарин индуцирует выработку антител против PF4/гепарина, с другой - сами эти антитела вызывают активацию тромбоцитов, ведущую к выраженной тромбоцитопении и тромбозам. Это обуславливает парадоксальный эффект: несмотря на введение антикоагулянта, развивается состояние выраженной гиперкоагуляции.

Дополнительные вмешательства, применяемые в лечении COVID-19, также могут способствовать ГИТ. В частности, у тяжёлых пациентов широко используется экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), при которой гепарин вводится в систему для предотвращения коагуляции. Согласно данным Pollak, частота ГИТ у пациентов на ЭКМО составляет 0,36%.

Интересным наблюдением стало выявление ГИТ-антител у пациентов, ранее не получавших гепарин. Это позволяет предположить возможность развития так называемой «спонтанной ГИТ», ассоциированной с гиперэкспрессией PF4 в ответ на вирусную или бактериальную инфекцию.

В клиническом случае, приведённом выше, пациентке проводилась профилактика тромботических осложнений с использованием эноксапарина натрия [316].

Современный алгоритм диагностики ГИТ основан на клинической шкале 4Ts (тромбоцитопения, тайминг, тромбоз, другие причины), при оценке которой пациенты с промежуточным и высоким риском подлежат серологическому тестированию на антитела к комплексу гепарин-PF4.

Следует учитывать, что иммуноферментный анализ может давать ложноположительные результаты. По данным Cuker и соавт., при выявлении титра

антител ≥ 2 Ед/мл подтверждение диагноза ГИТ с помощью более специфичного теста высвобождения серотонина (SRA) происходит в 90% случаев. Однако проведение SRA-теста требует специализированной лаборатории и в большинстве клиник недоступно.

В данном клиническом наблюдении пациентке была выставлена оценка по шкале 4Ts в 6 баллов (высокий риск), а титр антител к комплексу гепарин-PF4 составил 4,78 Ед/мл (при норме $<1,00$ Ед/мл), что соответствует высокой вероятности ГИТ [316].

При подозрении на ГИТ требуется немедленная отмена всех форм гепарина - как низкомолекулярного, так и нефракционированного, включая инфузионные системы, обработанные гепарином. В условиях высокого риска тромбозов, особенно у пациентов с COVID-19, показано незамедлительное назначение альтернативной антикоагулянтной терапии. Предпочтение отдается прямым ингибиторам тромбина (дабигатран), ингибиторам фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) и синтетическим аналогам (фондапаринукс).

В описанном случае при подтверждении диагноза ГИТ эноксапарин был отменён, и пациентке была начата терапия фондапаринуксом в дозе 5 мг подкожно 1 раз в сутки.

COVID-19 ассоциирован с выраженным тромбогенным состоянием, обусловленным активацией системы гемостаза и нарушением регуляции коагуляционного каскада. Применение гепарина у таких пациентов, несмотря на его антикоагулянтный эффект, может индуцировать развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении - потенциально жизнеугрожающего иммунного синдрома. Дифференциальная диагностика причин тромбоцитопении при COVID-19 требует высокого уровня настороженности и применения специфических лабораторных тестов. При подтверждении диагноза ГИТ критически важно своевременно отменить гепарин и перевести пациента на альтернативные схемы антикоагулянтной терапии. Онкологические пациенты составляют особую группу риска, требующую более интенсивного мониторинга параметров гемостаза в

условиях повышенной вероятности как тромбозов, так и коагулопатий, ассоциированных с тяжёлым течением COVID-19.

Последний из приведенных нами клинических случаев демонстрирует такое грозное осложнение, возникающее у онкологических больных, как ТМА [163]. ЗНО представляют собой один из наиболее значимых триггеров развития ТМА, особенно в условиях проводимой химиотерапии. У онкологических пациентов, наряду с системной воспалительной активацией и гиперкоагуляцией, отмечается выраженное эндотелиальное повреждение, способствующее формированию микроциркуляторных тромбов, гемолизу и полиорганной недостаточности. Особую настороженность следует проявлять при применении цитостатиков, обладающих нефро- и ангиотоксичностью, таких как гемцитабин и митомицин С, способных индуцировать ТМА даже при отсутствии иммунных маркеров. Несмотря на то что ТМА является редким, но крайне тяжёлым осложнением, её клиническая диагностика часто затруднена из-за неспецифичности симптомов и сходства с другими формами анемий и почечной патологии. Промедление с диагностикой и началом терапии существенно повышает риск необратимого поражения жизненно важных органов и летального исхода. В этой связи своевременное выявление характерных клинико-лабораторных признаков ТМА у онкологических пациентов имеет решающее значение для выбора тактики лечения и прогноза заболевания.

Диагностика ТМА представляет собой сложную клинико-диагностическую задачу ввиду отсутствия патогномоничных симптомов и выраженного полиморфизма клинических проявлений, что нередко приводит к диагностическим ошибкам [161, 171]. Тем не менее, при наличии определённого комплекса предрасполагающих факторов, таких как наличие ЗНО, особенно муцинпродуцирующих аденокарцином, а также проведение химиотерапии с использованием нефро- и эндотелиотоксичных цитостатиков, возможно формирование обоснованного клинического подозрения на развитие ТМА ещё до верификации диагноза с помощью лабораторных методов [46, 80, 163].

Согласно данным крупного французского ретроспективного исследования, охватившего 564 пациента в течение семилетнего периода наблюдения, 94% случаев ТМА были классифицированы как вторичные [80]. Из них у 19% пациентов основным этиологическим фактором выступали ЗНО, а у 26% - применение лекарственных средств. Наибольшая частота индуцированной ТМА ассоциировалась с использованием ингибиторов кальциневрина, гемцитабина и антиангиогенных препаратов, в том числе ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). В 61% случаев ТМА развивалась как результат синергического действия опухолевого процесса и противоопухолевой терапии, что позволяет говорить о мультифакторной патогенетической природе этого осложнения.

Анализ данного клинического случая выявил четкую временную связь между началом химиотерапии и развитием ТМА, что свидетельствует о потенциальной роли цитостатиков в запуске патологического каскада. Наблюдаемый симптомокомплекс включал характерные признаки эндотелиального повреждения, внутрисосудистого тромбообразования и полиорганного поражения с преимущественным вовлечением почечной ткани. Особую диагностическую сложность представляет хроническая форма почечной недостаточности при ТМА, что обусловлено отсутствием стандартизированных диагностических критериев. Примечательно, что пролонгированная комбинированная химиотерапия может самостоятельно вызывать нефротоксические эффекты, потенцируя как острые, так и хронические повреждения почечной паренхимы, что требует тщательного мониторинга функции почек у данной категории пациентов.

Клинические проявления ТМА, как правило, неспецифичны и могут включать гемолитическую анемию, тромбоцитопению, генерализованное микроциркуляторное тромбообразование, а также признаки полиорганной недостаточности. Наиболее часто страдают почки и миокард. В подобной клинической ситуации ключевое значение приобретают лабораторные показатели: уровень креатинина, непрямого билирубина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), проба Кумбса, а также данные общего анализа мочи (суточная протеинурия, гематурия,

наличие цилиндров и акантоцитов). Ультразвуковая диагностика, несмотря на высокую чувствительность при хронической патологии почек, может оказаться малоспецифичной при остром поражении.

Одним из значимых патогенетических механизмов развития ТМА у онкологических больных является нарушение баланса между vWF и ADAMTS13. При этом возможно как аутоиммунное, так и неиммунное снижение активности ADAMTS13. В нашем случае диагностированное угнетение активности ADAMTS13 при высоком уровне vWF без наличия антител указывает на вторичную ТМА в рамках опухолевого процесса и цитостатической терапии. Дополнительным фактором риска у данной пациентки является наличие АФС, что было подтверждено тройным положительным иммунологическим тестом (антикардиолипиновые антитела, анти- β 2-гликопротеин I, волчаночный антикоагулянт) и клиническим анамнезом (два эпизода невынашивания беременности). В настоящее время обсуждается патогенетическая модель «двойного удара», в соответствии с которой АФС активирует систему комплемента и потенцирует эндотелиальное повреждение на фоне другого первичного воздействия - в данном случае химиотерапии. Такая активация комплемента может индуцировать выраженную воспалительно-прокоагулянтную реакцию, усугубляя течение ТМА.

При морфологической верификации ТМА определяющим является выявление микротромбов в клубочковом аппарате почек, отека эндотелия и мезангиолиза. Гистологическое подтверждение диагноза позволяет дифференцировать ТМА от других причин почечной недостаточности и определяет дальнейшую лечебную тактику. Перспективным направлением в диагностике ТМА, особенно ЛИТМА (включая случаи, обусловленные применением гемцитабина и митомицина С), остаётся исследование циркулирующих эндотелиальных биомаркеров, таких как тромбомодулин, tPA и PAI-1 [32, 45, 162]. Несмотря на то, что их клиническая специфичность и прогностическая значимость всё ещё находятся в стадии изучения, уже на сегодняшний день данные маркеры могут использоваться в качестве

вспомогательных инструментов при диагностике эндотелиальной дисфункции и дифференциальной диагностике между различными формами ТМА [95].

Терапия ТМА носит комплексный и многокомпонентный характер. Помимо базовой симптоматической коррекции (антигипертензивная, антикоагулянтная, трансфузионная терапия), важное место занимает патогенетическое лечение. В частности, в случае лекарственно-индуцированной ТМА отмена провоцирующего препарата является необходимой, но недостаточной мерой, поскольку не гарантирует восстановления функции почек и нормализации системы гемостаза. Эффективным подходом является мультимодальная терапия, включающая плазмаферез, пульс-терапию глюкокортикостероидами, применение ритуксимаба, ингибиторов факторов комплемента, а также экспериментальных агентов (ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и др.).

Таким образом, своевременное распознавание и верификация ТМА требует применения специфических лабораторных методов и гистологических исследований, особенно у онкологических пациентов, получающих потенциально нефротоксичные и эндотелиотоксичные препараты. Корректировка терапии должна быть произведена незамедлительно с исключением воздействия потенциальных этиологических факторов. Вторичная ТМА, несмотря на устранение триггера, может рецидивировать, что требует организации длительного и пристального наблюдения за пациентом, в том числе в амбулаторных условиях. Пациенты с онкологическими заболеваниями составляют группу особого риска по развитию ТМА и требуют междисциплинарного подхода с участием онколога, гематолога и нефролога.

Представленные клинические наблюдения подчёркивают необходимость пересмотра традиционного взгляда на тромбоз у онкологических больных как исключительно ТГВ или ТЭЛА, а также на АКТ как сугубо рутинную профилактическую меру. Современные данные и клиническая практика свидетельствуют о значительной гетерогенности тромботических осложнений в онкологии, где тромбоз может не только сопровождать опухолевый процесс, но и служить его первым клиническим проявлением, маскируясь под другие

заболевания и ускользая от своевременной диагностики. Нередко именно тромбоз становится "сигналом бедствия" со стороны опухоли, особенно в случаях скрытых, невыявленных ранее злокачественных новообразований.

Кроме того, в практике всё чаще наблюдаются нетипичные и жизнеугрожающие формы тромботических нарушений, включая ТМА, ГИТ, тромботический шторм и церебральные венозные тромбозы, как было продемонстрировано в представленных случаях. Эти состояния имеют сложный патогенез, часто включающий в себя иммунные, воспалительные, эндотелиальные и генетические механизмы, и требуют высокого уровня настороженности, особенно у пациентов, получающих химио- или иммунотерапию, подвергающихся оперативным вмешательствам, а также имеющих сопутствующую патологию, включая аутоиммунные и тромбофилические состояния.

Важно понимать, что применение антикоагулянтов в онкологической практике не является универсальным решением. Во-первых, при таких осложнениях, как ГИТ, применение гепарина может не только быть неэффективным, но и усугублять патологический процесс, требуя срочной отмены препарата и перехода на альтернативные схемы антикоагуляции [261, 267]. Во-вторых, в случае ТМА и так называемого тромботического шторма требуется мультидисциплинарный подход, включающий не только применение антикоагулянтов, но и проведение патогенетически обоснованной терапии. В зависимости от клинической ситуации могут быть использованы глюкокортикостероиды, плазмаферез, ингибиторы системы комплемента [46, 168]. Диагностический алгоритм при подозрении на ТМА должен включать не только стандартные показатели коагулограммы, но и расширенные лабораторные маркеры - уровень АФА, активность ADAMTS13, концентрацию vWF, а также биомаркеры эндотелиального повреждения (например, тромбомодулин, ангиопоэтины и др.) [32, 165].

В этой связи особенно важно развивать клиническую настороженность у врачей всех специальностей относительно как типичных, так и атипичных форм тромботических осложнений у онкологических больных. Необходимо

интегрировать стратифицированный подход к ведению таких пациентов, предполагающий не только раннюю диагностику и мониторинг традиционных тромботических событий, но и способность вовремя распознавать редкие, агрессивные формы коагулопатий. Это особенно критично в условиях пандемий, иммуносупрессии, химиотерапии, беременности, а также при наличии множественных факторов риска.

Таким образом, тромбоз в онкологии - это не просто осложнение, а важнейший биомаркер злокачественного процесса, его агрессивности, прогноза и системного воспалительного фона. Его проявления выходят далеко за рамки классических представлений, и только комплексный, мультифакторный подход может обеспечить своевременную диагностику и эффективное лечение, минимизируя риски инвалидизации и летального исхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование обобщает клинико-лабораторные и организационные аспекты профилактики ВТЭО у онкогинекологических пациенток и показывает, что индивидуализированная антикоагулянтная профилактика позволяет одновременно снизить частоту тромбозов и не увеличивать риск клинически значимых кровотечений.

Интеграция стратификации риска по валидированным шкалам Khorana, Vienna CATS и др. с биомаркерами тромбовоспаления (ось vWF/ADAMTS-13, D-димер) и анализом клинических данных (стадия заболевания, объём операции, химиотерапии, коморбидность) позволяет выявить группы высокого риска по развитию ВТЭО. Такой многофакторный подход позволил уточнить показания к выбору препарата и длительности профилактики, а также определить подгруппы, где пролонгированная АКТ имеет потенциальное противоопухолевое действие, в частности, у пациенток с эпителиальным раком яичников была отмечена ассоциация более длительной АКТ с меньшей частотой рецидивов при сопоставимой безопасности.

Практическая значимость полученных данных заключается в формировании поэтапного клинического алгоритма, включающего: первичную стратификацию риска венозных тромбозов и геморрагических осложнений; обоснование выбора НМГ как предпочтительного средства в периоперационном периоде и при выраженной воспалительной активности; использование ПОАК у амбулаторных пациенток при умеренной вероятности кровотечений; регулярный контроль биомаркеров и оценку потенциальных лекарственных взаимодействий.

Таким образом, диссертационное исследование формирует доказательный фундамент для определения стратегии персонализированной профилактики ВТЭО у онкогинекологических пациенток, уточняет время оптимального применения НМГ и ПОАК и предлагает клинико-лабораторные критерии продления АКТ там, где ожидаемая польза перевешивает риски. Дальнейшие исследования должны включать валидирование панели биомаркеров тромбовоспаления и оценить долгосрочное влияние АКТ на выживаемость без рецидива и качество жизни.

ВЫВОДЫ

1. Онкологические заболевания женской репродуктивной системы сопряжены с повышенным риском тромботических осложнений, обусловленным сочетанием эндотелиальной дисфункции и высокой прокоагулянтной активностью опухоли. Ранний старт АКТ и регулярный мониторинг факторов риска, способствует повышению безопасности противоопухолевого лечения и улучшает общую выживаемость женщин с опухолями женских половых органов.
2. У больных с отягощенным тромботическим анамнезом циркуляция АФА была выявлена у 55,8% пациенток, что достоверно ($p<0,05$) выше по сравнению с пациентками с неотягощенным анамнезом (23,5%) и в контрольной группе (5,2%). Достоверную ($p<0,05$) ассоциацию с тромботическими осложнениями демонстрируют мутации FV Leiden (как гетерозиготная, так и гомозиготная формы - 20,6%), гомозиготная форма мутации MTHFR (41,29%), а также полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов (44,52%). Эти формы тромбофилии следует рассматривать как наиболее значимые при стратификации риска.
3. Радикальное хирургическое лечение способствует усилению гиперкоагуляции, а у 58-65% пациенток ведёт к декомпенсации функционирования системы гемостаза. В послеоперационном периоде у больных с декомпенсированным ДВС наблюдается резкое снижение уровня фибриногена (<2 г/л), повышение Д-димера (>3 мкг/мл) и значительное увеличение ТАТ ($p<0,01$) и F1+2 ($p<0,01$)
4. У пациенток, которым профилактическое введение НМГ начинали за 10 дней до оперативного вмешательства и продолжали в послеоперационном периоде, нормализация молекулярных маркеров тромбофилии (Д-димер, ТАТ, F1+2) отмечалась уже на 3 сутки после операции. У больных, получавших НМГ за 24 часа до операции с последующим послеоперационным применением, восстановление этих показателей происходило значительно позже - на 5-7 сутки. У женщин, получавших НМГ только после операции, нормализация наступала к 11-му дню, но была частичной, с сохраняющимися отклонениями от нормы по Д-димеру и ТАТ. У пациенток, получавших антикоагулянтную профилактику НФГ только в

послеоперационном периоде, нормализация молекулярных маркеров на 11-й день терапии выявлена лишь у 23,8% пациенток.

5. Оценка эффективности АКТ у пациенток, проходящих ПХТ, показала, что у 17,3% (18 из 104) больных, получающих НМГ, сохранялась нормокоагуляция, что достоверно выше по сравнению с группой без антикоагулянтной профилактики, где только 1,9% (2 из 105) сохранили нормокоагуляцию ($p < 0,01$). Группа ПОАК показала схожие результаты: 16,3% (17 из 104) пациенток демонстрировали нормокоагуляцию, что статистически сопоставимо с группой I ($p = 1,0$).

6. В отсутствии антикоагулянтной профилактики во время ПХТ наблюдается наибольшая частота декомпенсированного ДВС (34,3%, 36 из 105), что достоверно ($p < 0,01$) превышает показатели группы I (НМГ - 11,5%) и группы II (ПОАК - 14,4%). НМГ и ПОАК продемонстрировали высокую эффективность в предотвращении тяжёлых форм ДВС-синдрома: НМГ показал более высокую эффективность ($p < 0,05$) в предотвращении тромбоцитопении потребления: она развилась лишь у 2,9% пациенток (3 из 104), в то время как в группе ПОАК - у 11,5% (12 из 104), что также достоверно ($p < 0,05$) отличалось от группы без профилактики 34,3% пациенток (36 из 105).

7. У пациенток с наличием ВТЭО в анамнезе (группа I) выявлено достоверное снижение активности ADAMTS13 по сравнению как с пациентками без отягощённого тромботического анамнеза (группа II), так и с контрольной группой ($p < 0,01$). Уровень vWF в группе I был статистически значимо выше, чем в двух других группах наблюдения ($p < 0,05$). После проведения ПХТ как в группе I, так и в группе II отмечалась тенденция к дальнейшему снижению активности ADAMTS13 и нарастанию концентрации vWF.

8. У онкогинекологических пациенток соотношение vWF/ADAMTS13 достоверно выше по сравнению с пациентками без тромботических осложнений и контрольной группой ($p < 0,01$). Повышение этого показателя прямо коррелирует с риском развития ВТЭО, особенно у пациенток с РЯ. Построение ROC-кривой продемонстрировало, что оптимальное пороговое значение $vWF/ADAMTS13 \geq 1,5$ обеспечивает высокую чувствительность (96%) и специфичность (100%) при

выделении группы высокого риска ВТЭО, что подтверждает его значимость как прогностического биомаркера.

9. У онкогинекологических пациенток с острой коронавирусной инфекцией выявлено значительное повышение соотношения vWF/ADAMTS13, которое прямо коррелирует с риском развития тяжёлых ВТЭО и летального исхода. По данным ROC-анализа, пороговое значение $vWF/ADAMTS13 \geq 2,71$ демонстрирует высокую диагностическую информативность, характеризуясь чувствительностью 75,7% и специфичностью 97,1% при идентификации пациенток с высоким тромботическим риском. Эти результаты позволяют рассматривать данный индекс как надёжный прогностический маркер в условиях сочетанного течения онкологического процесса и COVID-19.

10. У онкогинекологических пациенток с перенесёнными эпизодами ВТЭО, получавших длительную АКТ в течение 60-72 месяцев, частота рецидивов составила 18,2% (12 из 66), включая 12,1% случаев ТГВ и 6,1% эпизодов ТЭЛА, при этом 66,7% рецидивов были зафиксированы в первые 12 месяцев лечения. Уровень массивных кровотечений при длительной терапии составил 6,1%, а клинически значимых умеренных - 21,2%. Стратификация риска по шкале Тис-Опсо выявила высокий риск у 72,7% пациенток с ВТЭО и только у 26,7% в группе сравнения ($p < 0,01$), при этом прогностическая точность шкалы Тис-Опсо ($AUC = 0,730$) и Vienna-CATs ($AUC = 0,719$). Полученные данные подтверждают клиническую эффективность и безопасность длительной АКТ.

11. У пациенток с РЯ III-IV стадии, длительно получавших АКТ (60-72 месяца) в рамках вторичной профилактики ВТЭО, частота рецидивов составила 31,8% (21 из 66), что достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе сравнения без антикоагулянтов - 65% (39 из 60). При этом частота тромботических осложнений в обеих группах была сопоставимой: 18,2% и 16,7% соответственно. Выявленная статистически значимая разница позволяет рассматривать антикоагулянты как потенциальный компонент комплексного противоопухолевого лечения, направленный не только на профилактику ВТЭО, но и на модификацию биологических механизмов прогрессии опухоли.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Профилактика ВТЭО у онкогинекологических больных должна базироваться на индивидуальной оценке риска, включающей клинические параметры (возраст, стадия ЗНО, характер проводимой противоопухолевой терапии), показатели состояния системы гемостаза (уровень Д-димера, концентрация фактора фон Виллебранда, активность и уровень ингибитора ADAMTS13), а также наличие врождённой и приобретённой тромбофилии (мутации FV Leiden, MTHFR, полиморфизмы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, наличие антифосфолипидных антител). Наибольшую эффективность демонстрирует индивидуализированный выбор схем профилактики с использованием НМГ или ПОАК.
2. Радикальное хирургическое лечение требует обязательной антикоагулянтной профилактики, наибольшую эффективность показало назначение НМГ за 10 дней до операции и продолжения в течение 10 суток после, особенно у пациенток с высоким уровнем гиперкоагуляции (Д-димер >3 мкг/мл, ТАТ >10 нмоль/л, F1+2 >3 нмоль/л). Такая схема обеспечивает наиболее быструю нормализацию маркеров коагуляции и предотвращает развитие ДВС-синдрома. При невозможности раннего начала профилактики, НМГ, начатые за 24 часа до операции, также эффективны, однако нормализация маркеров гемостаза наступает позже - на 5-7 сутки.
3. На всех этапах лечения онкологических больных следует мониторировать уровень Д-димера, комплекса ТАТ и фрагментов протромбина F1+2, что позволит вовремя выявить изменения в системе гемостаза и провести коррекцию АКТ, что значительно улучшит прогноз для таких пациенток.
4. Проведение химиотерапии у пациентов группы высокого риска (по шкалам Khorana, Vienna-CATs, TiC-Onco) должна сопровождаться профилактическим назначением НМГ или ПОАК не позднее чем за 6 часов до инфузии и продолжением в течение не менее 5 суток после курса. Группы НМГ и ПОАК (включая дабигатран, ривароксабан, апиксабан) показали сопоставимую эффективность.

5. При применении ПОАК важно учитывать риск геморрагий при тромбоцитопении (менее $50 \times 10^9/\text{л}$). При снижении уровня тромбоцитов рекомендуется отмена препарата, особенно при использовании средств, не имеющих антидота (апиксабан, ривароксабан).
6. Соотношение $\text{vWF/ADAMTS13} \geq 1,5$ можно использовать как прогностический биомаркер ВТЭО у онкогинекологических пациенток, получающих химиотерапию, при этом его чувствительность и специфичность составляют 96% и 100% соответственно, что делает этот маркер надёжным для отбора пациенток, нуждающихся в антикоагулянтной профилактике.
7. У онкогинекологических пациенток с острой коронавирусной инфекцией при значении соотношения $\text{vWF/ADAMTS13} \geq 2,71$ необходимо незамедлительно назначать профилактическую или лечебную АКТ и обеспечить динамический мониторинг системы гемостаза.
8. При наличии эпизодов ВТЭО в анамнезе или развитии рецидивирующего тромбоза в процессе противоопухолевого лечения онкологическим пациенткам рекомендуется рассматривать длительную АКТ (не менее 60 месяцев) как эффективную и безопасную стратегию снижения риска рецидивов. Для оценки показаний к такому лечению следует использовать шкалу Tis-Onco как более чувствительный инструмент стратификации риска по сравнению с шкалой Khorana.
9. У пациенток с поздними стадиями ЗНО следует учитывать возможный противоопухолевый потенциал антикоагулянтов, и при отсутствии противопоказаний рекомендовать их длительное применение в составе комплексной терапии не только для профилактики ВТЭО, но и с целью ограничения рецидивов и метастазирования.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ADAMTS13 - a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13

AT III - антитромбин III

CP - цистеиновая протеаза

EPICR- Эндотелиальный рецептор протеина C

F1+2 - фрагменты протромбина 1+2

FcγRIIa - рецептор Fc-фрагмента иммуноглобулинов γ-типа

FDP - продукты деградации фибрина

FGF-2 - фактор роста фибробластов

FV - фактор свертывания V

GP - гликопротеиновые рецепторы

ICAM-1 - молекула клеточной адгезии 1 типа

IL-1, IL-6, IL-8, ИЛ-1 - интерлейкины

IL-1R - рецепторы интерлейкина-1

KRAS - протоонкоген, представитель семейства белков Ras

LDH - лактатдегидрогеназа

MMPs - мембранные металлопротеиназы

MTHFR - Метилентетрагидрофолатредуктаза

PAF - фактор активации тромбоцитов

PAI - ингибитор активатора плазминогена

PAI-1 - активатор ингибитора плазминогена 1 типа

PARs - рецепторы, активируемые протеазами

PC, ПС - протеин C

PG - простагландины

PML - ген белка острого промиелоцитарного лейкоза

RARα, RARA - ген рецептора ретиноевой кислоты типа альфа

SRA - serotonin release assay (тест на высвобождение серотонина)

ТФ, TF - тканевой фактор

ТФ4 - тромбоцитарный фактор 4

TNF- α , ФНО- α - фактор некроза опухоли α

t-PA - тканевой активатор плазминогена

u-PA - урокиназный активатор плазминогена

u-PAR - рецепторы урокиназного активатора плазминогена

VEGF - сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor)

VEGF, СФРЭ - сосудистый эндотелиальный фактор роста

vWF - фактор Виллебранда

АД - артериальное давление

АДФ - Аденозиндифосфат

АПФ - ангиотензин-превращающий фермент

АРС - активированный протеин С

АТФ - аденозинтрифосфат

АФА - антифосфолипидные антитела

АФС - антифосфолипидный синдром

БАК - биохимический анализ крови

БМ - базальная мембрана

ВА - волчаночный антикоагулянт

ВТЭО - венозные тромбозмболические осложнения

ГИТ - гепарин-индуцированная тромбоцитопения

ГКС - глюкокортикостероиды

ДВС-синдром - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ИМТ - индекс массы тела

ИТП - иммунная тромбоцитопения

КАФС (CAPS) - катастрофический антифосфолипидный синдром

МАМ - межклеточные адгезивные молекулы

МНП-1 - моноцитный хемотактический протеин - 1

МСР-1 - протеин хемотаксиса моноцитов

НМГ - низкомолекулярный гепарин

НФГ – нефракционированный гепарин

ОАК - общий анализ крови

ОАМ - общий анализ мочи

ПХТ - противоопухолевая химиотерапия

ПОНРП – преждевременная отслойка нормальнорасположенной плаценты

СКАМ - сосудистые клеточные адгезивные молекулы

ТАТ - комплекс тромбин-антитромбин

ТАФИ - тромбин активированного фибринолитического ингибитора

ТВУЗИ - трансвагинальное ультразвуковое исследование

ТГВ - тромбоз глубоких вен

ТМ - Тромбин

ТМА - тромботическая микроангиопатия

ТФ4 (PF4) - тромбоцитарный фактор 4

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФНО- α - фактор некроза опухоли альфа

ФПН – фето-плацентарная недостаточность

ЦОГ-2 - Циклооксигеназа-2

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭКМО - экстракорпоральная мембранная оксигенация

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer / A. Falanga, L. Russo, V. Milesi [et al.] // Crit. Rev. Oncol. Hematol. - 2017. - Vol. 118. - P. 79-83.
2. Streiff, M.B. Thrombosis in the setting of cancer / M.B. Streiff // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. - 2016. - Vol. 2016, № 1. - P. 196-205.
3. Макацария, А. Д. Патогенетические особенности профилактики тромбгеморрагических осложнений у онкогинекологических больных / А. Д. Макацария, А. В. Воробьев // Медицинский совет. – 2016. – № 2. – С. 79-85.
4. Falanga, A. The coagulopathy of cancer / A. Falanga, L. Russo, V. Milesi // Curr. Opin. Hematol. - 2014. - Vol. 21, № 5. - P. 423-429.
5. Нарушения функции системы гемостаза и канцерогенез / А.В. Воробьев, А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Б. Бреннер // Акушерство и гинекология. - 2017. - № 8. - С. 28-33.
6. Boccaccio, C. A functional role for hemostasis in early cancer development / C. Boccaccio, P.M. Comoglio // Cancer Res. - 2005. - Vol. 65, № 19. - P. 8579-8582.
7. Platelet microparticle delivered microRNA-Let-7a promotes the angiogenic switch / C. Anene, A.M. Graham, J. Boyne [et al.] // Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis. - 2018. - Vol. 1864, № 8. - P. 2633-2643.
8. Ansari, D. Pancreatic cancer and thromboembolic disease, 150 years after Trousseau / D. Ansari, R. Andersson, Å. Andrén-Sandberg // Hepatobiliary Surg. Nutr. - 2015. - Vol. 4, № 5. - P. 325-335.
9. The Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? / M. Carrier, G. Le Gal, P.S. Wells [et al.] // Ann. Intern. Med. - 2008. - Vol. 149. - P. 323-333.
10. Hisada, Y. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis / Y. Hisada, N. Mackman // Blood. - 2017. - Vol. 130, № 13. - P. 1499-1506
11. Platelets, Thrombo-Inflammation, and Cancer: Collaborating With the Enemy / A.L. Palacios-Acedo, D. Mège, L. Crescence [et al.] // Front. Immunol. - 2019. - Vol. 10. - Art. 1805.

12. Jiang, D. Thrombotic risk from chemotherapy and other cancer therapies / D. Jiang, A.I. Lee // *Cancer Treat. Res.* - 2019. - Vol. 179. - P. 87-101.
13. Prandoni, P. Venous Thromboembolism in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy / P. Prandoni, E. Campello // *Semin. Thromb. Hemost.* - 2021. - Vol. 47, № 8. - P. 914-919.
14. Genetic modulation of the FV(Leiden)/normal FV ratio and risk of venous thrombosis in factor V Leiden heterozygotes / O. Segers, P. Simioni, D. Tormene [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2012. - Vol. 10, № 1. - P. 73-80.
15. Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombosis in myeloproliferative neoplasms / R. Dambrauskienė, R. Gerbutavičius, M. Rudžianskienė [et al.] // *Open Life Sci.* - 2023. - Vol. 18, № 1. - Art. 20220545.
16. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients / J.W. Blom, J. Vanderschoot, M. Oostindier [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2006. - Vol. 4, № 3. - P. 529-535.
17. The incidence of cancer-associated thrombosis is increasing over time / A. Mahajan, A. Brunson, O. Adesina [et al.] // *Blood Adv.* - 2022. - Vol. 6, № 1. - P. 307-320.
18. Cohen, A. Venous thromboembolism in gynecological malignancy / A. Cohen, C.S. Lim, A.H. Davies // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2017. - Vol. 27, № 9. - P. 1970-1978.
19. Incidence and timing of thromboembolic events in patients with ovarian cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy / P.S. Greco, K.R. Panzarella, K.A. Salani [et al.] // *Obstet. Gynecol.* - 2017. - Vol. 129, № 6. - P. 979-985.
20. Incidence and impact of venous thrombosis in the diagnosis and therapeutic management of ovarian cancer / G. Achen, E. Delomenie, A. Erasmey [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* - 2020. - Vol. 48, № 6. - P. 506-513.
21. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline / A. Falanga, C. Ay, M. Di Nisio [et al.] // *Ann. Oncol.* - 2023. - Vol. 34, № 5. - P. 452-467.

22. Apixaban, dalteparin in active cancer associated venous thromboembolism: the ADAM VTE Trial / R.D. McBane, W.E. Wysokinski, J. Le-Rademacher [et al.] // *Blood*. - 2018. - Vol. 132, Suppl. 1. - Abstr 421.
23. Принципы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных (солидные образования): пособие для врачей / А.Ф. Цыб, Г.Н. Сушкевич, М.В. Балуда [и др.]. - Обнинск, 2008. - 42 с.
24. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: the dark side of the moon / C. Becattini, M. Di Nisio, L. Franco [et al.] // *Cancer Treat. Rev.* - 2021. - Vol. 96. - Art. 102190.
25. The anti-cancer properties of heparin and its derivatives / S.N. Ma, Z.X. Mao, Y. Wu [et al.] // *Cell Adh. Migr.* - 2020. - Vol. 14, № 1. - P. 118-128.
26. Патогенетические особенности применения антикоагулянтной терапии у онкологических больных / А.В. Воробьёв, А.М. Чабров, А.А. Савченко, Макацария А.Д. // *Акушерство, гинекология и репродукция* – 2016 – 1 – С. 26-37
27. Head-to-head efficacy and safety of rivaroxaban, apixaban, and dabigatran / Y. Talmor-Barkan, N.S. Yacovzada, H. Rossman [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* - 2022. - Vol. 9, № 1. - P. 26-37.
28. Evaluation of the Khorana, PROTECHT, and 5-SNP scores for prediction of venous thromboembolism in patients with cancer / N.A.M. Guman, R.J. van Geffen, F.I. Mulder [et al.] // *J Thromb Haemost* - 2021 Dec - 19(12) – P. 2974-2983
29. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis / A.A. Khorana, N.M. Kuderer, E. Culakova [et al.] // *Blood*. - 2008. - Vol. 111, № 10. - P. 4902-4907.
30. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy / M. Verso, G. Agnelli, S. Barni [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* - 2012. - Vol. 7, № 3. - P. 291-292.
31. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients / C. Ay, D. Dunkler, C. Marosi [et al.] // *Blood*. - 2010. - Vol. 116. - P. 5377-5382.

32. The role of ADAMTS13 and von Willebrand factor in cancer patients / H.L. Obermeier, J. Riedl, C. Ay [et al.] // Res. Pract. Thromb. Haemost. - 2019. - Vol. 3, № 3. - P. 503-514. - DOI: 10.1002/rth2.12208
33. ADAMTS13 and von Willebrand factor predict venous thromboembolism in patients with cancer / M. Pépin, A. Kleinjan, D. Hajage [et al.] // J. Thromb. Haemost. - 2016. - Vol. 14, № 2. - P. 306-315.
34. Endotheliopathy in acute COVID-19 and long COVID / A.G. Vassiliou, C.S. Vrettou, C. Keskinidou [et al.] // Int. J. Mol. Sci. - 2023. - Vol. 24, № 9. - Art. 8237.
35. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19 / S. Nopp, F. Moik, B. Jilma [et al.] // Res. Pract. Thromb. Haemost. - 2020. - Vol. 4, № 7. - P. 1178-1191.
36. Duration of anticoagulant therapy and VTE recurrence in patients with cancer / A.A. Khorana, K.R. McCrae, D. Milentijevic [et al.] // Support. Care Cancer. - 2019. - Vol. 27, № 10. - P. 3833-3840.
37. Extended anticoagulation treatment for cancer-associated thrombosis / F. Moik, M. Colling, I. Mahé [et al.] // J. Thromb. Haemost. - 2022. - Vol. 20, № 3. - P. 619-634.
38. Ay, C. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management / C. Ay, I. Pabinger, A.T. Cohen // Thromb. Haemost. - 2017. - Vol. 117, № 2. - P. 219-230.
39. Макацария, А.Д. Гемостазиологические аспекты опухолевого роста / А.Д. Макацария, А.В. Воробьев // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 9. - С. 28-36.
40. Morales Eslava, B.A. Trousseau's Syndrome: A Paraneoplastic Complication / B.A. Morales Eslava, J. Becerra Bello // Cureus. - 2024. - Vol. 16, № 8. - Art. e66969.
41. Воробьев, А.В. Синдром Труссо: забытое прошлое или актуальное настоящее? / А.В. Воробьев, А.Д. Макацария, Б. Бреннер // Акушерство и гинекология. - 2018. - № 2. - С. 27-34.
42. Hisada, Y. Mechanisms of cancer-associated thrombosis / Y. Hisada, N. Mackman // Res. Pract. Thromb. Haemost. - 2023. - Vol. 7, № 3. - Art. 100123.
43. Значение иммунной системы в патогенезе тромботических осложнений у онкологических больных / А. Д. Макацария, А. В. Воробьев, А. М. Чабров [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 84-98.

44. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis / A.S. Kim, A.A. Khorana, K.R. McCrae [et al.] // *Transl. Res.* - 2020. - Vol. 225. - P. 33-53.
45. Маркеры внеклеточных ловушек нейтрофилов у женщин со ЗНО репродуктивной системы, получавших хирургическое лечение и адъювантную терапию / Е.В. Слуханчук, В.О. Бицадзе, А.Г. Солопова [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция.* - 2023. - Т. 17, № 4. - С. 420-432.
46. Weitz, I.C. Thrombotic microangiopathy in cancer / I.C. Weitz // *Semin. Thromb. Hemost.* - 2019. - Vol. 45, № 4. - P. 348-353.
47. The Phenomenon of Thrombotic Microangiopathy in Cancer Patients / A. Vorobev, V. Bitsadze, F. Yagubova [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* - 2024. - Vol. 25, № 16. - Art. 9055.
48. Trousseau's Syndrome, a Previously Unrecognized Condition in Acute Ischemic Stroke Associated With Myocardial Injury / C. Thalín, B. Blomgren, F. Mobarrez [et al.] // *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* - 2014. - Vol. 2, № 2. - Art. 2324709614539283.
49. The role of microenvironment in tumor angiogenesis / X. Jiang, J. Wang, X. Deng [et al.] // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* - 2020. - Vol. 39, № 1. - P. 204.
50. Chemotherapy enhances endothelial cell reactivity to platelets / M. Bertomeu, S. Gallo, D. Lauri [et al.] // *Clin. Exp. Metastasis.* - 1990. - Vol. 8. - P. 511-518.
51. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers / H.K. Chew, T. Wun, D. Harvey [et al.] // *Arch. Intern. Med.* - 2006. - Vol. 166, № 4. - P. 458-464.
52. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer / A.T. Cohen, M. De Sanctis, E. Eldor [et al.] // *Thromb. Haemost.* - 2017. - Vol. 117, № 1. - P. 57-65.
53. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer / N.S. Key, A.A. Khorana, N.M. Kuderer [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2023. - Vol. 41, № 16. - P. 3063-3071.
54. Emergencies in oncology: an overview and practical suggestions / F. Perri, G. Della Vittoria Scarpati, C. Pizza [et al.] // *Recenti Prog. Med.* - 2021. - Vol. 112, № 10. - P. 627-638.

55. Clinical implications of incidental venous thromboembolism in cancer patients / F.I. Mulder, M. Di Nisio, C. Ay [et al.] // *Eur Respir J.* - 2020 - Feb 6 - 55(2) - 1901697
56. Злокачественные новообразования и тромбозы / С. Шульман, А. Д. Макацария, А. В. Воробьев [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2019. – № 7. – С. 14-23.
57. Плохова, Е.В. Проблема тромбоза у пациентов со злокачественными заболеваниями / Е.В. Плохова, Д.П. Дундуа // *Кардиология.* - 2018. - Т. 58, № S9. - С. 19-28.
58. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients with ovarian cancer during neoadjuvant chemotherapy / L. Han, Y. Chen, A. Zheng [et al.] // *Am. J. Cancer Res.* - 2023. - Vol. 13, № 5. - P. 2126-2134.
59. Риски тромботических осложнений у пациентов с раком яичников и некоторые аспекты безопасности применения антифибринолитических гемостатических средств / В. А. Дерябина, В. И. Матухин, Н. Н. Рухляда [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2023. – № 10. – С. 60-69.
60. Prandoni, P. The Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer / P. Prandoni // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 2017. - Vol. 906. - P. 123-135.
61. Langer, F. Crosstalk between cancer and haemostasis / F. Langer, C. Bokemeyer // *Hamostaseologie.* - 2012. - Vol. 32, № 2. - P. 95-104.
62. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer / S. Schulman, M. Zondag, L. Linkins [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2015. - Vol. 13. - P. 1010-1018.
63. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated cancer patients: diagnosis and treatment / L. Bertoletti, P. Girard, A. Elias [et al.] // *Arch. Cardiovasc. Dis.* - 2024. - Vol. 117, № 1. - P. 84-93.
64. Falanga, A. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity / A. Falanga, M. Marchetti // *J. Thromb. Haemost.* - 2023. - Vol. 21, № 6. - P. 1397-1408.
65. Cancer-associated venous thromboembolism / A.A. Khorana, N. Mackman, A. Falanga [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* - 2022. - Vol. 8, № 1. - P. 11.

66. Cancer-Associated Thrombosis: Pathophysiology, Laboratory Assessment, and Current Guidelines / A.G. Tsantes, E. Petrou, K.A. Tsante [et al.] // *Cancers (Basel)*. - 2024. - Vol. 16, № 11. - Art. 2082.
67. Hisada, Y. Tissue factor and cancer: regulation, tumor growth and metastasis / Y. Hisada, N. Mackman // *Semin. Thromb. Hemost.* - 2019. - Vol. 45, № 4. - P. 385-395.
68. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer / A.A. Khorana, S.A. Ahrendt, C.K. Ryan [et al.] // *Clin. Cancer Res.* - 2007. - Vol. 13, № 10. - P. 2870-2875.
69. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery / G. Agnelli, G. Bolis, L. Capussotti [et al.] // *Ann. Surg.* - 2006. - Vol. 243. - P. 89-95.
70. Paclitaxel enhances thrombin-induced endothelial tissue factor expression via c-Jun terminal NH2 kinase activation / B.E. Stähli, G.G. Camici, J. Steffel [et al.] // *Circ. Res.* - 2006. - Vol. 99, № 2. - P. 149-155.
71. Relationship between type of unprovoked venous thromboembolism and cancer location: An individual patient data meta-analysis / L. Jara-Palomares, N. van Es, J.M. Praena-Fernandez [et al.] // *Thromb. Res.* - 2019. - Vol. 176. - P. 79-84.
72. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism / M. Carrier, A. Lazo-Langner, S. Shivakumar [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2015. - Vol. 373. - P. 697-704.
73. Incidence and factors associated with venous thromboembolism in women with gynecologic cancer / I.A. Trugilho, M.J.P. Renni, G.C. Medeiros [et al.] // *Thromb. Res.* - 2020. - Vol. 185. - P. 49-54.
74. Incidence and risk factors of preoperative venous thromboembolism and pulmonary embolism in patients with ovarian cancer / S. Liang, W. Tang, S. Ye [et al.] // *Thromb. Res.* - 2020. - Vol. 190. - P. 129-134.
75. High prevalence of pulmonary embolism prior to cancer therapies in patients with ovarian and endometrial cancers detected by contrast-enhanced CT using D-dimer as an index / Y. Habu, A. Mitsuhashi, S. Hanawa [et al.] // *J. Surg. Oncol.* - 2021. - Vol. 124, № 1. - P. 106-114.

76. Risk factors for deep venous thrombosis in women with ovarian cancer / Y. Ebina, Y. Yagi, M. Takeda [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. - 2018. - Vol. 97 - № 23.
77. Prevalence of venous thromboembolism at pretreatment screening and associated risk factors in 2086 patients with gynecological cancer / N. Tasaka, T. Minaguchi, Y. Hosokawa [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* - 2020. - Vol. 46, № 5. - P. 765-773.
78. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment/ N.B. Abdol Razak, G. Jones, M. Bhandari [et al.] // *Cancers (Basel)* – 2018 - Oct 11 - 10(10) – Art. 380.
79. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients / S.R. Nalluri, D. Chu, R. Keresztes R [et al.] // *JAMA*. - 2008. - Vol. 300, № 19. - P. 2277-2285.
80. Aklilu, A.M. Chemotherapy-associated thrombotic microangiopathy / A.M. Aklilu, A.C. Shirali // *Kidney360*. - 2023. - Vol. 4, № 3. - P. 409-422.
81. Lee, A.Y.Y. Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism: No / A.Y.Y. Lee // *J. Thromb. Haemost.* - 2003. - Vol. 1. - P. 2273-2274.
82. Screening for Occult Cancer in Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Patient Data / N. van Es, G. Le Gal, H.M. Otten [et al.] // *Ann. Intern. Med.* - 2017. - Vol. 167, № 6. - P. 410-417.
83. Тромбоциты, тромбовоспаление и онкологический процесс / Е.В. Слуханчук, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. - 2021. - Т. 15, № 6. - С. 755-776.
84. Elyamany, G. Cancer-associated thrombosis: an overview / G. Elyamany, A.M. Alzahrani, E. Bukhary // *Clin. Med. Insights Oncol.* - 2014. - Vol. 8. - Art. CMO.S18991.
85. The platelet-cancer loop / H.A. Goubran, T. Burnouf, M. Radosevic [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* - 2013. - Vol. 24, № 5. - P. 393-400.
86. Reddel, C.J. Thrombin generation and cancer / C.J. Reddel, C.W. Tan, V.M. Chen // *Cancers*. - 2019. - Vol. 11, № 1. - Art. 100.

87. Association of platelet activation markers with cancer-associated venous thromboembolism / J. Riedl, L. Hell, A. Kaider [et al.] // *Platelets*. - 2016. - Vol. 27, № 1. - P. 80-85.
88. Li, N. Platelets in cancer metastasis: To help the "villain" to do evil / N. Li // *Int. J. Cancer*. - 2016. - Vol. 138, № 9. - P. 2078-2087.
89. Levi, M. Cancer-related coagulopathies / M. Levi // *Thromb. Res.* - 2014. - Vol. 133, Suppl. 2. - P. S70-S75.
90. A novel role for platelet secretion in angiogenesis: mediating bone marrow-derived cell mobilization and homing / W. Feng, M. Madajka, B.A. Kerr [et al.] // *Blood*. - 2011. - Vol. 117, № 14. - P. 3893-3902.
91. Levi, M. Disseminated intravascular coagulation in cancer: an update / M. Levi // *Semin. Thromb. Hemost.* - 2019. - Vol. 45, № 4. - P. 342-347.
92. Extracellular vesicle-associated tissue factor activity in prostate cancer patients with disseminated intravascular coagulation / L. Hell, T. Däullary, V. Burghart [et al.] // *Cancers (Basel)*. - 2021. - Vol. 13, № 7. - Art. 1487.
93. Machine learning models can predict cancer-associated disseminated intravascular coagulation in critically ill colorectal cancer patients / L. Qin, J. Mao, M. Gao [et al.] // *Front. Pharmacol.* - 2024. - Vol. 15. - Art. 1478342.
94. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs / L. Chen, H. Deng, H. Cui [et al.] // *Oncotarget*. - 2018. - Vol. 9, № 6. - P. 7204-7218.
95. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний / В.О. Бицадзе, Е.В. Слуханчук, Д.Х. Хизроева [и др.] // *Вестн. РАМН*. - 2021. - Т. 76, № 1. - С. 75-85.
96. Clinical evidence for a link between microparticle-associated tissue factor activity and overt disseminated intravascular coagulation in patients with acute myelocytic leukemia / J. Thaler, I. Pabinger, W.R. Sperr, C. Ay // *Thromb. Res.* - 2014. - Vol. 133, № 3. - P. 303-305.
97. Факторы риска тромбозов у онкологических больных / Е.В. Слуханчук, В.О. Бицадзе, А.Г. Тян [и др.] // *Вестн. РАМН*. - 2021. - Т. 76, № 5. - С. 465-475.

98. Can biomarkers of coagulation, platelet activation, and inflammation predict venous thromboembolism in patients with haematological malignancies? / S. Elmoamly, M. Mattar, M.F. Yacoub [et al.] // *Acta Haematol.* - 2019. - Vol. 141, № 4. - P. 245-253.
99. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis / A. Kaser, G. Brandacher, W. Steurer [et al.] // *Blood.* - 2001. - Vol. 98. - P. 2720-2725.
100. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment / X. Mao, J. Xu, W. Wang [et al.] // *Mol. Cancer.* - 2021. - Vol. 20, № 1. - Art. 131.
101. Sharma, B.K. Cancer-associated thrombosis: a two-way street / B.K. Sharma, M.J. Flick, J.S. Palumbo // *Semin. Thromb. Hemost.* - 2019. - Vol. 45, № 6. - P. 559-568.
102. Prostaglandin E synthase is upregulated by Gas6 during cancer-induced venous thrombosis / M.N. Aghourian, C.A. Lemarié, F.-R. Bertin [et al.] // *Blood.* - 2016. - Vol. 127, № 6. - P. 769-777.
103. Tissue factor-induced fibrinogenesis mediates cancer cell clustering and multiclonal peritoneal metastasis / M. Miyazaki, A. Nakabo, Y. Nagano [et al.] // *Cancer Lett.* - 2023. - Vol. 553. - Art. 215983.
104. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy / J.I. Zwicker, H.A. Liebman, D. Neuberg [et al.] // *Clin. Cancer Res.* - 2009. - Vol. 15, № 22. - P. 6830-6840.
105. Lugano, R. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities / R. Lugano, M. Ramachandran, A. Dimberg // *Cell. Mol. Life Sci.* - 2020. - Vol. 77, № 9. - P. 1745-1770.
106. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis updated / G. Eelen, L. Treps, X. Li [et al.] // *Circ. Res.* - 2020. - Vol. 127, № 2. - P. 310-329.
107. Platelets and cancer angiogenesis nexus / M.Z. Wojtukiewicz, E. Sierko, D. Hempel [et al.] // *Cancer Metastasis Rev.* - 2017. - Vol. 36, № 2. - P. 249-262.
108. Suzuki-Inoue, K. Platelets and cancer-associated thrombosis / K. Suzuki-Inoue // *Hematology.* - 2019. - Vol. 2019, № 1. - P. 175-181.

109. Involvement of platelets in cancers / D. Mege, M. Aubert, R. Lacroix [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.* - 2019. - Vol. 45, № 6. - P. 569-575.
110. Battinelli, E.M. Release of angiogenesis regulatory proteins from platelet alpha granules / E.M. Battinelli, B.A. Markens, J.E. Italiano // *Blood*. - 2011. - Vol. 118, № 5. - P. 1359-1369.
111. The critical role of platelet in cancer progression and metastasis / L. Zhou, Z. Zhang, Y. Tian [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* - 2023. - Vol. 28, № 1. - Art. 385.
112. Molecular mechanisms of platelet activation and aggregation induced by breast cancer cells / M. Zarà, I. Canobbio, C. Visconte [et al.] // *Cell. Signal.* - 2018. - Vol. 48. - P. 45-53.
113. Podoplanin promotes cancer-associated thrombosis and contributes to the unfavorable overall survival in an ectopic xenograft mouse model of oral cancer / H.Y. Lee, N.Y. Yu, S.H. Lee [et al.] // *Biomed. J.* - 2020. - Vol. 43, № 2. - P. 146-162.
114. Sulimai, N.H. Fibrinogen, fibrinogen-like 1 and fibrinogen-like 2 proteins, and their effects / N.H. Sulimai, J. Brown, D. Lominadze // *Biomedicines*. - 2022. - Vol. 10, № 7. - Art. 1712.
115. Thrombopoietin secretion by human ovarian cancer cells / S. Besbes, S. Shah, I. Al-Dybiat [et al.] // *Int. J. Cell Biol.* - 2017. - Vol. 2017. - Art. ID 2764372.
116. Platelet-derived thrombospondin-1 is a critical negative regulator and potential biomarker of angiogenesis / A. Zaslavsky, K.-H. Baek, R.C. Lynch [et al.] // *Blood*. - 2010. - Vol. 115, № 22. - P. 4605-4613.
117. Endothelial cells in the tumor microenvironment / K. Sobierajska, W.M. Ciszewski, I. Sacewicz-Hofman, J. Niewiarowska // *Tumor microenvironment: Non-hematopoietic cells*. - 2020. - P. 71-86.
118. Remiker, A.S. Mechanisms coupling thrombin to metastasis and tumorigenesis / A.S. Remiker, J.S. Palumbo // *Thromb. Res.* - 2018. - Vol. 164, Suppl. 1. - P. S29-S33.
119. ADAMTS13 promotes angiogenesis and modulates VEGF-induced angiogenesis / M. Lee, E.S. Rodansky, J.K. Smith, G.M. Rodgers // *Microvasc. Res.* - 2012. - Vol. 84, № 2. - P. 109-115.

120. Effects of cancer on platelets / N. van Es, A. Sturk, S. Middeldorp, R. Nieuwland // *Semin. Oncol.* - 2014. - Vol. 41, № 3. - P. 311-318.
121. Borgström, P. Recombinant platelet factor 4, an angiogenic marker for human breast carcinoma / P. Borgström, R. Discipio, T. Maione // *Anticancer Res.* - 1998. - Vol. 18, № 6A. - P. 4035-4041.
122. Circulating interleukin-6 predicts survival in patients with metastatic breast cancer / R. Salgado, S. Junius, I. Benoy [et al.] // *Int. J. Cancer.* - 2003. - Vol. 103, № 5. - P. 642-646.
123. Hedrick, C.C. Neutrophils in cancer: heterogeneous and multifaceted / C.C. Hedrick, I. Malanchi // *Nat. Rev. Immunol.* - 2022. - Vol. 22, № 3. - P. 173-187.
124. Tetraspanin CD151 and integrin $\alpha 6 \beta 1$ mediate platelet-enhanced endothelial colony forming cell angiogenesis / Z. Huang, X. Miao, M. Patarroyo [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2016. - Vol. 14, № 3. - P. 606-618.
125. Platelet-T cell aggregates in lung cancer patients / C.K. Meikle, A.J. Meisler, C.M. Bird [et al.] // *PLoS One.* - 2020. - Vol. 15, № 8. - Art. e0236966.
126. Increased von Willebrand factor over decreased ADAMTS13 activity is associated with poor prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer / R. Guo, J. Yang, X. Liu [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* - 2018. - Vol. 32, № 1. - Art. e22219.
127. ADAMTS13: more than a regulator of thrombosis / Y. Feng, X. Li, J. Xiao [et al.] // *Int. J. Hematol.* - 2016. - Vol. 104. - P. 534-539.
128. Hamza, M.S. Cancer-associated thrombosis: risk factors, molecular mechanisms, future management / M.S. Hamza, S.A. Mousa // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* - 2020. - Vol. 26. - Art. 1076029620954282.
129. Schwarzenbach, H. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients / H. Schwarzenbach, D.S. Hoon, K. Pantel // *Nat. Rev. Cancer.* - 2011. - Vol. 11, № 6. - P. 426-437.
130. Targeting and exploitation of tumor-associated neutrophils to enhance immunotherapy and drug delivery for cancer treatment / Y. Zhang, L. Guoqiang, M. Sun, X. Lu // *Cancer Biol. Med.* - 2020. - Vol. 17, № 1. - P. 32-43.

131. Cancer-Associated Thrombosis: Epidemiology, Pathophysiological Mechanisms, Treatment, and Risk Assessment/ D. Pavlovic, D. Niciforovic, M. Markovic [et al.]// Clin Med Insights Oncol - 2023 - Dec 26 – 17 - Art. 11795549231220297.
132. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis / J.F. Timp, S.K. Braekkan, H.H. Versteeg, S.C. Cannegieter // Blood. - 2013. - Vol. 122, № 10. - P. 1712-1723.
133. Tawil, N. Oncogenes and cancer associated thrombosis / N. Tawil, A. Mohammadnia, J. Rak // Front. Med. (Lausanne). - 2023. - Vol. 10. - Art. 1252417.
134. Moradpoor, R. Crosstalk between Tumor Cells and Immune System Leads to Epithelial-Mesenchymal Transition Induction and Breast Cancer Progression / R. Moradpoor, M. Salimi // Iran. Biomed. J. - 2021. - Vol. 25, № 1. - P. 1-7.
135. Long non-coding RNAs: bridging cancer-associated thrombosis and clinical outcome of ovarian cancer patients / I.S. Marques, V. Tavares, J. Savva-Bordalo [et al.] // Int. J. Mol. Sci. - 2023. - Vol. 25, № 1. - Art. 140.
136. Gray, E. Heparin and low-molecular-weight heparin / E. Gray, B. Mulloy, T.W. Barrowcliffe // Thromb. Haemost. - 2008. - Vol. 99. - P. 807-818.
137. Особенности антикоагулянтной терапии венозных тромбозных осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями / О. В. Кательницкая, О. И. Кит, И. И. Кательницкий [и др.] // Флебология. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 135-141.
138. Comparing anticoagulation strategies for venous thromboembolism associated with active cancer / T. Fujisaki, D. Sueta, E. Yamamoto [et al.] // JACC CardioOncol. - 2024. - Vol. 6, № 1. - P. 99-113.
139. Dave, H.M. Management of venous thromboembolism in patients with active cancer / H.M. Dave, A.A. Khorana // Cleve Clin. J. Med. - 2024. - Vol. 91, № 2. - P. 109-117.
140. Бредихин, Р.А. Расширение возможностей лечения и профилактики венозных тромбозных осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями / Р.А. Бредихин, Р.В. Ахметзянов, Р.Н. Хайруллин // Клиницист. - 2022. - Т. 16, № 2. - С. 17-26.

141. Costa, J. Cancer-related venous thromboembolism: from pathogenesis to risk assessment / J. Costa, A. Araújo // *Semin. Thromb. Hemost.* - 2021. - Vol. 47, № 6. - P. 669-676.
142. Thrombocytosis as a predictor of distant recurrence in patients with rectal cancer / A. Cravioto-Villanueva, P. Luna-Perez, M. Gutierrez-de la Barrera [et al.] // *Arch. Med. Res.* - 2012. - Vol. 43, № 4. - P. 305-311.
143. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies / M.J. Duffy, P.M. McGowan, N. Harbeck [et al.] // *Breast Cancer Res.* - 2014. - Vol. 16, № 4. - Art. 428.
144. Combination of Preoperative D-Dimer and Platelet Distribution width Predicts Postoperative Deep Venous Thrombosis in Patients with Cervical Carcinoma / N. Li, F.B. Zhang, B.J. Li, R.T. Wang // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* - 2019. - Vol. 20, № 4. - P. 1025-1029.
145. Women, thrombosis, and cancer / D. Farge, C. Le Maignan, L. Doucet [et al.] // *Thromb. Res.* - 2019. - Vol. 181, Suppl. 1. - P. S47-S53.
146. Lowe, K.L. Platelet CLEC-2 and podoplanin in cancer metastasis / K.L. Lowe, L. Navarro-Nunez, S.P. Watson // *Thromb. Res.* - 2012. - Vol. 129, Suppl. - P. S30-S37.
147. Updates in the incidence, pathogenesis, and management of cancer and venous thromboembolism / L. Girardi, T.F. Wang, W. Ageno [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2023. - Vol. 43, № 6. - P. 824-831.
148. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism / D. Pastori, V.M. Cormaci, S. Marucci [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* - 2023. - Vol. 24, № 4. - Art. 3169.
149. van Dam, PA. Is there a role for urokinase-type plasminogen activator inhibitors as maintenance therapy in patients with ovarian cancer? / P.A. van Dam, A. Coelho, C. Rolfo // *Eur J Surg Oncol* - 2017 Feb - 43(2) – P. 252-257.
150. Cisplatin-activated PAI-1 secretion in the cancer-associated fibroblasts with paracrine effects promoting esophageal squamous cell carcinoma progression and causing chemoresistance / Y. Che, J. Wang, Y. Li [et al.] // *Cell Death Dis.* - 2018 - Jul 9 - 9(7) - Art. 759.

151. Мембранная экспрессия Hsp70 на опухолевых клетках при объемном культивировании в 3D-культурах / В. В. Костенко, А. А. Бойко, М. В. Гречихина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2024. – Т. 26, № 4. – С. 657-662.
152. Hsp70 in cancer: A double agent in the battle between survival and death / M.A. Vostakolaei, L. Hatami-Baroogh, G. Babaei [et al.] // J Cell Physiol - 2021 May - 236(5) – P. 3420-3444.
153. Chronic Inflammation's Transformation to Cancer: A Nanotherapeutic Paradigm / S.S. Sohrab, R. Raj, A. Nagar [et al.] // Molecules – 2023 - May 29 - 28(11):4413
154. Tissue factor: a neglected role in cancer biology / H. Li, Y. Yu, L. Gao [et al.] // J Thromb Thrombolysis - 2022 Jul - 54(1) – P. 97-108.
155. Lin, Z. Angiogenesis inhibitors as therapeutic agents in cancer: Challenges and future directions / Z. Lin, Q. Zhang, W. Luo // Eur J Pharmacol - 2016 - Dec 15 – 793 – P. 76-81.
156. Kandalaft, L.E. Immunobiology of high-grade serous ovarian cancer: lessons for clinical translation / L.E. Kandalaft, D. Dangaj Laniti, G. Coukos // Nat Rev Cancer – 2022 – Nov - 22(11) – P. 640-656.
157. Platelets in tumor progression: a host factor that offers multiple potential targets in the treatment of cancer / D. Sharma, K.E. Brummel-Ziedins, B.A. Bouchard, C.E. Holmes // J Cell Physiol - 2014 Aug - 229(8) – P. 1005-15.
158. Coagulome and the tumor microenvironment: an actionable interplay / A. Galmiche, J. Rak, L.T. Roumenina, Z. Saidak // Trends Cancer - 2022 May - 8(5) – P. 369-383
159. Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH / J. Thachil, A. Falanga, M. Levi [et al.] // J Thromb Haemost - 2015 Apr - 13(4) – P. 671-5.
160. Underlying disorders of disseminated intravascular coagulation: Communication from the ISTH SSC Subcommittees on Disseminated Intravascular Coagulation and Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis / A. Squizzato, A. Gallo, M. Levi [et al.] // J Thromb Haemost - 2020 Sep - 18(9) – P. 2400-2407.

161. The pathological challenge of establishing a precise diagnosis for pulmonary tumour thrombotic microangiopathy / N. Sato, T. Tasaki, H. Noguchi [et al.] // *Histopathology*. - 2019. - Vol. 74, № 6. - P. 892-901.
162. Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in patients with thrombotic microangiopathies / T.A. Fuchs, J.A. Kremer Hovinga, D. Schatzberg [et al.] // *Blood*. - 2012. - Vol. 120, № 6. - P. 1157-1164.
163. Тромботическая микроангиопатия, спровоцированная химиотерапией, у пациентки с раком яичников и антифосфолипидным синдромом / А.В. Воробьев, С.Э. Эйнуллаева, С.Р. Магомедова [и др.] // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. - 2024. - Т. 23, № 4. - С. 148-152.
164. Management of cancer-associated thrombotic microangiopathy / T.L. Werner, N. Agarwal, H.M. Carney [et al.] // *Am. J. Hematol.* - 2007. - Vol. 82. - P. 295-298.
165. ADAMTS13 plasma level determination uncovers antigen absence in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura and ethnic differences / H. Feys, F. Liu, N. Dong [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2006. - Vol. 4, № 5. - P. 955-962.
166. Endothelial cell ADAMTS13 and VWF: production, release, and VWF string cleavage / N.A. Turner, L. Nolasco, Z.M. Ruggeri, J.L. Moake // *Blood*. - 2009. - Vol. 114, № 24. - P. 5102-5111.
167. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome / D. Terrell, L. Williams, S. Vesely [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2005. - Vol. 3, № 7. - P. 1432-1436.
168. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies / M. Scully, B.J. Hunt, S. Benjamin [et al.] // *Br. J. Haematol.* - 2012. - Vol. 158, № 3. - P. 323-335.
169. Von Willebrand factor: antigen and ADAMTS13 level, but not soluble P-selectin, are risk factors for the first asymptomatic deep vein thrombosis in cancer patients undergoing chemotherapy / B. Setiawan, C.O. Permatadewi, B. de Samakto [et al.] // *Thromb. J.* - 2020. - Vol. 18, № 1. - Art. 33.
170. The role of von Willebrand factor in breast cancer metastasis / C.Y. Goh, S. Patmore, A. Smolenski [et al.] // *Transl Oncol* - 2021 Apr - 14(4) - Art. 101033.

171. Тромботическая микроангиопатия у онкологических больных / А. Д. Макацария, И. Элалами, А. В. Воробьев [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74, № 5. – С. 323-332.
172. The role of ADAMTS-13 and von Willebrand factor in cancer patients: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study / H.L. Obermeier, J. Riedl, C. Ay [et al.] // Res Pract Thromb Haemost - 2019 - May 6 - 3(3) – P.503-514
173. Kufe, DW. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy / D.W. Kufe // Nat Rev Cancer – 2009 Dec - 9(12) – P. 874-85.
174. Biomarkers for checkpoint inhibitor therapy in mucinous epithelial ovarian cancer / T. Bartl, A. Alberts, S.C. Papadopoulos [et al.] // Int J Gynecol Cancer - 2023 - Sep 4 - 33(9) – P. 1419-1426.
175. Von Willebrand factor in the plasma and in the tumor tissue predicts cancer-associated thrombosis and mortality / I. Karampinis, K. Nowak, J. Koett [et al.] // Haematologica – 2023 - 108(1) – P. 261-266.
176. Муян, М. Клиническое значение определения ADAMTS13 как фактора высокого риска тромбоза у онкогинекологических больных: специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология», 14.01.12 «Онкология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Муян Мэн; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). - Москва, 2020.- 124 с.
177. Blockade of innate inflammatory cytokines TNF α , IL-1 β , or IL-6 overcomes virotherapy-induced cancer equilibrium to promote tumor regression / M.J. Walsh, L.R. Ali, P. Lenehan [et al.] // Immunother Adv - 2023 - Jul 3 - 3(1):ltad011.
178. Risk of venous thromboembolism in ovarian cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy / D. Basaran, C. Karalok, S. Turan [et al.] // Gynecol. Oncol. - 2021. - Vol. 163, № 1. - P. 36-40.
179. Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer / P.C. Clahsen, C. Van de Velde, J.-P. Julien [et al.] // J. Clin. Oncol. - 1994. - Vol. 12, № 6. - P. 1266-1271.

180. Федоткина, Ю.А. Современные подходы к профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов с активным раком / Ю.А. Федоткина, Е.П. Панченко // Атеротромбоз. - 2022. - Т. 12, № 2. - С. 44-62.
181. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy / H. Izzedine, C. Isnard-Bagnis, V. Launay-Vacher [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. - 2006. - Vol. 21, № 11. - P. 3038-3045.
182. Cooper, P.C. An overview of methods for detection of factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutations / P.C. Cooper, S.M. Rezende // Int. J. Lab. Hematol. - 2007. - Vol. 29, № 3. - P. 153-162.
183. Antithrombin activity and association with risk of thrombosis and mortality in patients with cancer / C. Englisch, O. Königsbrügge, S. Nopp [et al.] // Int. J. Mol. Sci. - 2022. - Vol. 23, № 24. - Art. 15770.
184. Inherited thrombophilia gene mutations and risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis / D.C. Roy, T.F. Wang, R. Lun [et al.] // Am J Hematol - 2024 Apr - 99(4) – P. 577-585.
185. Clinical implications of different risk factor profiles in patients with mesenteric venous thrombosis and systemic venous thromboembolism: a population-based study / S. Salim, M. Zarrouk, J. Elf [et al.] // J Thromb Thrombolysis - 2019 May - 47(4) – P. 572-577.
186. Antiphospholipid antibodies and lipids in hematological malignancies / S.G. Barreno-Rocha, S. Guzmán-Silahua, S.D. Rodríguez-Dávila [et al.] // Int. J. Mol. Sci. - 2022. - Vol. 23, № 8. - Art. 4151.
187. Макацария, А. Д. Проблемы тромбофилии и тромбозов у онкологических больных / А. Д. Макацария, А. В. Воробьев // Эффективная фармакотерапия. – 2008. – № 6. – С. 10-21.
188. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies / J.A. Gómez-Puerta, R. Cervera, G. Espinosa [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. - 2006. - Vol. 35, № 5. - P. 322-332.
189. Antiphospholipid antibodies in patients with cancer / L. Pugliese, I. Bernardini, E. Pacifico [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. - 2006. - Vol. 19, № 4. - P. 879-888.

190. Anti-cardiolipin antibodies and overall survival in a large cohort / G. Endler, C. Marsik, B. Jilma [et al.] // Clin. Chem. - 2006. - Vol. 52, № 6. - P. 1040-1044.
191. Антифосфолипидные антитела как потенциальный фактор прогрессии опухоли / З.Д. Асланова, Д.Х. Хизроева, А.Г. Солопова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2024. - Т. 18, № 1. - С. 8-22.
192. Islam, M.A. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in cancer / M.A. Islam // Semin. Cancer Biol. - 2020. - Vol. 64. - P. 108-113.
193. Towards an emerging role for anticoagulants in cancer therapy: a systematic review and meta-analysis / H.M.A. Al-Azzawi, S.A. Hamza, R. Paolini [et al.] // Front. Oral Health. - 2024. - Vol. 5. - Art. 1495942.
194. Miesbach, W. High titres of IgM-antiphospholipid antibodies are unrelated to pathogenicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma / W. Miesbach, I. Scharrer, R.A. Asherson // Clin. Rheumatol. - 2007. - Vol. 26, № 1. - P. 95-97.
195. Couturaud, F. Thrombophilia and the risk of recurrent venous thromboembolism - Reply / F. Couturaud, G. Meyer, D. Mottier // JAMA. - 2015. - Vol. 314, № 18. - P. 1976.
196. Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome / G.D. Sebastiani, A. Iuliano, L. Cantarini, M. Galeazzi // Autoimmun. Rev. - 2016. - Vol. 15, № 5. - P. 433-439.
197. Ali, N.T. Treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients / N.T. Ali, A. Young // Support. Care Cancer. - 2022. - Vol. 30, № 10. - P. 8519-8526.
198. Thromboinflammation Supports Complement Activation in Cancer Patients With COVID-19 / E.I. Peerschke, A. Valentino, R.J. So [et al.] // Front. Immunol. - 2021. - Vol. 12. - Art. 716361.
199. Risks, diagnosis, and management of recurrent cancer-associated thrombosis (CAT) / K. Dickson, K. Koom-Dadzie, N. Brito-Dellan [et al.] // Support. Care Cancer. - 2022. - Vol. 30, № 10. - P. 8539-8545.
200. Plasma D-dimer value as a predictor of malignant lymph node involvement in operable non-small cell lung cancer / F. Chen, M.J. Wang, J. Li [et al.] // Tumour Biol. - 2015. - Vol. 36, № 12. - P. 9201-9207.

201. Heparin abolishes the chemotherapy-induced increase in plasma fibrinopeptide A levels / R.L. Edwards, M. Klaus, E. Matthews [et al.] // *Am. J. Med.* - 1990. - Vol. 89, № 1. - P. 25-28.
202. "To bleed or to clot, that is the question" - the benefit of a procedure-specific risk tool to guide perioperative anticoagulation / V. Ivankovic, M. Delisle, A. Noureldin [et al.] // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* - 2024. - Vol. 13, № 6. - P. 1058-1061.
203. Demers, M. Neutrophil extracellular traps: a new link to cancer-associated thrombosis and potential implications for tumor progression / M. Demers, D.D. Wagner // *Oncoimmunology.* - 2013. - Vol. 2, № 2. - Art. e22946.
204. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report / C. Kearon, E.A. Akl, J. Ornelas [et al.] // *Chest.* - 2016. - Vol. 149, № 2. - P. 315-352.
205. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study / A.A. Khorana, C.W. Francis, E. Culakova [et al.] // *Cancer.* - 2005. - Vol. 104, № 12. - P. 2822-2829.
206. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer / G.T. Gerotziafas, A. Taher, H. Abdel-Razeq [et al.] // *Oncologist.* - 2017. - Vol. 22, № 10. - P. 1222-1231.
207. Assessing the need for venous thromboembolism prophylaxis at the time of neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer / S. Moufarrij, D. Sassine, D. Basaran, E.L. Jewell // *Gynecol. Oncol.* - 2023. - Vol. 170. - P. 167-171.
208. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer / R.L. Stone, A.M. Nick, I.A. McNeish [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2012. - Vol. 366, № 7. - P. 610-618.
209. Cancer-associated thrombosis: what is new? / I. Mahé, S. Benarroch, S. Djennaoui [et al.] // *Curr. Opin. Oncol.* - 2025. - Vol. 37, № 2. - P. 150-157.
210. Plasma D-dimer level correlates with age, metastasis, recurrence, tumor-node-metastasis classification (TNM), and treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients / J. Guo, Y. Gao, Z. Gong [et al.] // *Biomed. Res. Int.* - 2021. - Art. 9623571.
211. Najidh, S. A systematic review on the effects of direct oral anticoagulants on cancer growth and metastasis in animal models / S. Najidh, H.H. Versteeg, J.T. Buijs // *Thromb. Res.* - 2020. - Vol. 187. - P. 18-27.

212. Pabinger, I. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer / I. Pabinger, J. Thaler, C. Ay // *Blood*. - 2013. - Vol. 122, № 12. - P. 2011-2018.
213. Prediction and prevention of cancer-associated thromboembolism / A.A. Khorana, M.T. DeSancho, H. Liebman [et al.] // *Oncologist*. - 2021. - Vol. 26, № 1. - P. e2-e7.
214. Risk assessment of venous thromboembolism in head and neck cancer patients and its establishment of a prediction model / C.X. Li, Q. He, Z.Y. Wang [et al.] // *Head Neck*. - 2023. - Vol. 45, № 10. - P. 2515-2524.
215. Semb, V.B. Limited malignancy screening of patients with idiopathic venous thromboembolism / V.B. Semb, A. Tveit // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* - 2014. - Vol. 134, № 4. - P. 407-411.
216. Barber, E.L. Prevention of venous thromboembolism in gynecologic oncology surgery / E.L. Barber, D.L. Clarke-Pearson // *Gynecol. Oncol.* - 2017. - Vol. 144, № 2. - P. 420-427.
217. Incidence and risk factors for postoperative venous thromboembolism in patients with ovarian cancer / Y. Xu, Y. Jia, Q. Zhang [et al.] // *Gynecol. Oncol.* - 2021. - Vol. 160, № 2. - P. 610-618.
218. Ma, S.G. The risk factors for perioperative venous thromboembolism in patients with gynecological malignancies / S.G. Ma, J. Hu, Y. Huang // *Thromb. Res.* - 2020. - Vol. 196. - P. 325-334.
219. Perioperative management of anticoagulant therapy / J. Wagner, J.F. Lock, C. Kastner [et al.] // *Innov. Surg. Sci.* - 2019. - Vol. 4, № 4. - P. 144-151.
220. Deep vein thrombosis and serum D-dimer after pelvic lymphadenectomy in gynecological cancer / H. Komatsu, M. Shimada, D. Osaku [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. - 2020. - Vol. 30, № 6. - P. 860-864.
221. Comparison and screening of different risk assessment models for deep vein thrombosis in patients with solid tumors / M.M. Wang, X.J. Qin, X.X. He [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis*. - 2019. - Vol. 48, № 2. - P. 292-298.
222. Incidence and potential predictors of thromboembolic events in epithelial ovarian carcinoma patients during perioperative period / Q. Zhou, C. Zhu, Z. Shen [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* - 2020. - Vol. 46, № 5. - P. 855-861.

223. Heit, J.A. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence / J.A. Heit // *Am. J. Hematol.* - 2012. - Vol. 87, Suppl. 1. - P. S63-S67.
224. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin / S. Seng, Z. Liu, S.K. Chiu [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2012. - Vol. 30, № 35. - P. 4416-4426.
225. Factor V Leiden mutation and high FVIII are associated with an increased risk of VTE in women with breast cancer during adjuvant tamoxifen / M. Kovac, Z. Kovac, Z. Tomasevic [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* - 2015. - Vol. 26, № 1. - P. 63-67.
226. Incidence of venous thromboembolism among patients receiving neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer / J.R. Salinaro, K. McQuillen, M. Stemple [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 2020. - Vol. 30, № 4. - P. 491-497.
227. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma: Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials / T. Holm, T. Singnomklao, L.E. Rutqvist, B. Cedermark // *Cancer.* - 1996. - 78(5) – P. 968-76.
228. Association between Radiotherapy and Risk of Cancer Associated Venous Thromboembolism: A Sub-Analysis of the COMPASS-CAT Stud / S. Temraz, N. Moukalled, G.T. Gerotziafas [et al.] // *Cancers (Basel)* – 2021 - Mar 2 - 13(5) – P. 1033.
229. Risk factors, risk assessment, and prognosis in patients with gynecological cancer and thromboembolism / X. Wang, J. Huang, Z. Bingbing [et al.] // *J. Int. Med. Res.* - 2020. - Vol. 48, № 4. - Art. 300060519893173.
230. Investigation of proposed mechanisms of chemotherapy-induced venous thromboembolism / C.C. Kirwan, C.N. Mccollum, G. McDowell [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* - 2015. - Vol. 21, № 5. - P. 420-427.
231. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer / A.J. Martín, I. Ortega, C. Font [et al.] // *Br. J. Cancer.* - 2018. - Vol. 118, № 8. - P. 1056-1061.
232. Validation of Risk Assessment Models for Venous Thromboembolism in Cancer Patients Receiving Systemic Therapies/ N. Vladić, C. Englisch, J.M. Berger [et al.] // *Blood Adv* - 2025 - Mar 21 - bloodadvances.2025016044.

233. Kasi, P.M. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic and predictive marker of outcomes in solid-tumor patients / P.M. Kasi, A. Grothey // *Drugs*. - 2018. - Vol. 78. - P. 737-745.
234. Сравнение эффективности шкал Khorana, Vienna CATS, TiC-Onco и соотношения vWF/ADAMTS13 в выявлении высокого риска тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями / А.В. Воробьев, А.Г. Солопова, В.О. Бицадзе [и др.] // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2025. – Т. 18, № 1. – С. 71-79.
235. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients / I. Pabinger, C. Ay, D. Dunkler [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2015. - Vol. 13, № 1. - P. 17-22.
236. Swystun, L.L. Breast cancer chemotherapy induces the release of cell-free DNA / L.L. Swystun, S. Mukherjee, P.C. Liaw // *J. Thromb. Haemost.* - 2011. - Vol. 9, № 11. - P. 2313-2321.
237. Yeh, E.T. Cancer and clot: between a rock and a hard place / E.T. Yeh, H.M. Chang // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2017. - Vol. 70, № 8. - P. 939-941.
238. The effect of anticoagulants on cancer risk and survival / V. Tagalakakis, M. Blostein, C. Robinson-Cohen, S.R. Kahn // *Cancer Treat. Rev.* - 2007. - Vol. 33, № 4. - P. 358-368.
239. Thromboses and thromboemboli in patients with lymphoma during cytotoxic chemotherapy / B. Cantwell, J. Carmichael, S.E. Ghani [et al.] // *BMJ*. - 1988. - Vol. 297, № 6642. - P. 179.
240. Longitudinal Dynamics of Coagulation and Angiogenesis Markers in Cancer Patients During and After Chemotherapy / E.A. Beleva, T.I. Deneva, S.S. Stoencheva, Z.G. Grudeva-Popova // *Clin Appl Thromb Hemost* - 2021 Jan-Dec - 27:10760296211056637.
241. TTP-HUS associated with sunitinib / M.K. Choi, J.Y. Hong, J.H. Jang [et al.] // *Cancer Res. Treat.* - 2008. - Vol. 40, № 4. - P. 211-213.

242. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer / D. Farge, P. Debourdeau, M. Beckers [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2013. - Vol. 11. - P. 56-70.
243. Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy? / U. Pelzer, M. Sinn, J. Stieler, H. Riess // *Dtsch. Med. Wochenschr.* - 2013. - Vol. 138. - P. 2084-2088.
244. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma / S.V. Rajkumar, E. Blood, D. Vesole [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2006. - Vol. 24, № 3. - P. 431-436.
245. Mandalà, M. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients / M. Mandalà, A. Falanga, F. Roila // *Ann. Oncol.* - 2011. - Vol. 22, Suppl. 6. - P. vi85-vi92.
246. Platelet-derived VWF-cleaving metalloprotease ADAMTS13 / L. Liu, H. Choi, A. Bernardo [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2005. - Vol. 3, № 11. - P. 2536-2544.
247. ADAMTS13 activity decreases after hepatectomy, reflecting a postoperative liver dysfunction / E. Okano, S. Ko, H. Kanehiro [et al.] // *Hepatogastroenterology.* - 2010. - Vol. 57, № 98. - P. 316-320.
248. Mo, J. Expression of P-selectin, VCAM-1, and PSGL-1 in traumatic deep venous thrombosis / J. Mo, D. Zhang, R. Yang // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* - 2016. - Vol. 9, № 3. - P. 3403-3409.
249. Risk of thrombosis and bleeding in gynecologic cancer surgery / L.I. Lavikainen, G.H. Guyatt, A.L. Luomaranta [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2024. - Vol. 230, № 4. - P. 403-416.
250. Comparison of long-term complications in cancer patients with incidental and acute symptomatic venous thromboembolism / M. Barca-Hernando, S. Lopez-Ruz, S. Marin-Romero [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* - 2023. - Vol. 10. - Art. 1118385.
251. Ohtsu, H. ADAMs as mediators of EGF receptor transactivation by G protein-coupled receptors / H. Ohtsu, P.J. Dempsey, S. Eguchi // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* - 2006. - Vol. 291, № 1. - P. C1-C10.

252. Circulating nucleosomes predict the response to chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer / S. Holdenrieder, P. Stieber, J. von Pawel [et al.] // Clin. Cancer Res. - 2004. - Vol. 10, № 18. - P. 5981-5987.
253. Sevestre, M.A. Epidemiology and risk factors for cancer-associated thrombosis / M.A. Sevestre, S. Soudet // J. Med. Vasc. - 2020. - Vol. 45, № 6S. - P. 6S3-6S7.
254. Preventing venous thromboembolism in ambulatory cancer patients / C.A. Cella, G. Di Minno, C. Carlomagno [et al.] // Oncologist. - 2017. - Vol. 22, № 5. - P. 601-608.
255. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer / C.F. Matar, L.A. Kahale, M.B. Hakoum [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. - 2018. - Vol. 7, № 7. - Art. CD009447.
256. Kuderer, N.M. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer / N.M. Kuderer, G.H. Lyman // Thromb. Res. - 2014. - Vol. 133, Suppl. 2. - P. S122-S127.
257. A feasibility study to inform the design of a randomised controlled trial to identify the most clinically effective and cost-effective length of Anticoagulation with Low-molecular-weight heparin In the treatment of Cancer-Associated Thrombosis (ALICAT) / S.I. Noble, A. Nelson, D. Fitzmaurice [et al.] // Health Technol. Assess. - 2015. - Vol. 19, № 83. - P. vii-xxiii, 1-93.
258. Zacharski, L.R. Warfarin versus low-molecular-weight heparin therapy in cancer patients / L.R. Zacharski, P. Prandoni, M. Monreal // Oncologist. - 2005. - Vol. 10, № 1. - P. 72-79.
259. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer / V.V. Kakkar, J.L. Balibrea, J. Martinez-Gonzalez [et al.] // J. Thromb. Haemost. - 2010. - Vol. 8. - P. 1223-1229.
260. Keeling, D. Controversies in venous thromboembolism - 2015 / D. Keeling, F.A. Klok, G. Le Gal // Blood Rev. - 2016. - Vol. 30, № 1. - P. 27-33.
261. Junqueira, D.R. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients / D.R. Junqueira,

- L.M. Zorzela, E. Perini // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2017. - Vol. 4, № 4. - Art. CD007557.
262. Brito-Dellán, N. Thrombosis, cancer, and COVID-19 / N. Brito-Dellán, N. Tsoukalas, C. Font // *Support. Care Cancer.* - 2022. - Vol. 30, № 10. - P. 8491-8500.
263. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease / M.B. Streiff, B. Holmstrom, D. Angelini [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* - 2021. - Vol. 19, № 10. - P. 1181-1201.
264. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer / G.H. Lyman, A.A. Khorana, N.M. Kuderer [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2013. - Vol. 31. - P. 2189-2204.
265. Prevention of Venous Thromboembolism in Gynecologic Surgery: ACOG Practice Bulletin, Number 232 // *Obstet. Gynecol.* - 2021. - Vol. 138, № 1. - P. e1-e15.
266. Periprocedural interruption of anticoagulation in patients with cancer-associated venous thromboembolism / J.R. Shaw, J. Douketis, G. Le Gal, M. Carrier // *J. Thromb. Haemost.* - 2019. - Vol. 17, № 7. - P. 1171-1178.
267. Evaluation of unfractionated heparin versus low-molecular-weight heparin and fondaparinux for pharmacologic venous thromboembolic prophylaxis in critically ill patients with cancer / E.T. Van Matre, P.M. Reynolds, R. MacLaren [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2018. - Vol. 16, № 12. - P. 2492-2500.
268. MICHELANGELO OASIS 5 Steering Committee. Design and rationale of the MICHELANGELO Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes / S.R. Mehta, S. Yusuf, C.B. Granger [et al.] // *Am Heart J.* - 2005 Dec - 150(6) – P. 1107.
269. Rationale and design of XAMOS: noninterventional study of rivaroxaban for prophylaxis of venous thromboembolism after major hip and knee surgery/ A.G. Turpie, A.C. Schmidt, R. Kreutz [et al.] // *Vasc Health Risk Manag* – 2012 – 8 – P. 363-70.
270. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients / N. van Es, M. Di Nisio, G. Cesarman [et al.] // *Haematologica.* - 2017. - Vol. 102. - P. 1494-1501.

271. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer / F.I. Mulder, N. van Es, N. Kraaijpoel [et al.] // *Thromb. Res.* - 2020. - Vol. 185. - P. 13-19.
272. Prevention of symptomatic pulmonary embolism for gynecologic malignancies with preoperative asymptomatic venous thromboembolism / Y. Takahashi, H. Fujiwara, K. Yamamoto [et al.] ; GOTIC-VTE Trial Investigators // *J. Gynecol. Oncol.* - 2024. - Vol. 35, № 4. - Art. e37.
273. A feasibility study to inform the design of a randomised controlled trial to identify the most clinically effective and cost-effective length of Anticoagulation with Low-molecular-weight heparin In the treatment of Cancer-Associated Thrombosis (ALICAT) / S.I. Noble, A. Nelson, D. Fitzmaurice [et al.] // *Health Technol Assess* - 2015 Oct - 19(83)- vii-xxiii – P. 1-93.
274. Performance Status and Long-Term Outcomes in Cancer-Associated Pulmonary Embolism: Insights From the Hokusai-VTE Cancer Study/ I.T. Farmakis, S. Barco, A.C. Mavromanoli [et al.]// *JACC CardioOncol* - 2022 - Nov 15 - 4(4) – P. 507-518.
275. Romualdi, E. Management of recurrent venous thromboembolism in cancer patients/ E. Romualdi, W. Ageno// *Thromb Res* - 2016 Apr - 140 Suppl 1 - S128-31.
276. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism / M.L. Louzada, M. Carrier, A. Lazo-Langner [et al.] // *Circulation* - 2012 - Jul 24 - 126(4) – P. 448-54.
277. Predictors of recurrent venous thromboembolism and major bleeding in patients with cancer: A secondary analysis of the CANVAS trial / H. Uno, H. Xiong, C. Cronin [et al.] // *Thromb Res* - 2024 Dec – 244 - 109184.
278. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism / A.T. Cohen, M. Hamilton, S.A. Mitchell [et al.] // *PLoS One.* - 2015. - Vol. 10, № 12. - Art. e0144856.

279. Risk of cancer after anticoagulation in patients with unprovoked venous thromboembolism / L. Eischer, M. Kammer, L. Traby [et al.] // J. Thromb. Haemost. - 2017. - Vol. 15, № 7. - P. 1368-1374.
280. Clinical profiles and survival outcomes of patients with relapsed ovarian cancer: a single-center study / J. Joy, J. Kumar, S. Kumar, M. Arshad // Cureus. - 2024. - Vol. 16, № 11. - Art. e74724.
281. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022). - М.: Минздрав России, 2022. - 249 с. - URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf (дата обращения: 15.04.2024).
282. Роль внеклеточных ловушек нейтрофилов в прогрессии рака и развитии тромбозов / Д. Х. Хизроева, З. Д. Асланова, А. Г. Солопова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2024. – Т. 18, № 1. – С. 55-67.
283. Клиническое значение определения внеклеточных ловушек нейтрофилов у женщин с онкогинекологическими заболеваниями / З. Д. Асланова, Д. Х. Хизроева, А. Г. Солопова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2023. – Т. 17, № 6. – С. 751-768.
284. Сравнительная оценка режимов антикоагулянтной профилактики у пациенток со злокачественными опухолями органов малого таза в периоперационном периоде / А. В. Воробьев, А. Г. Солопова, В. О. Бицадзе [и др.] // Врач. – 2025. – Т. 36, № 6. – С. 35-39.
285. Тромбогенный потенциал тромбофилии при злокачественных опухолях репродуктивной системы / А. В. Воробьев, А. Г. Солопова, В. О. Бицадзе [и др.] // Врач. – 2025. – Т.36, № 8. – С.60–63.
286. Выявление тромбофилии как фактора риска тромбозов у онкологических больных / А. В. Воробьев, А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 228-235.

287. Прогностическая роль оси vWF/ADAMTS-13 в стратификации риска тромбозов у онкогинекологических больных / А. В. Воробьев, В. О. Бицадзе, А. Г. Солопова [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2025 – Т. 19, № 4. – С. 476-487.
288. Xiao, B. Risk of bleeding associated with antiangiogenic monoclonal antibodies bevacizumab and ramucirumab: a meta-analysis of 85 randomized controlled trials / B. Xiao, W. Wang, D. Zhang // Onco Targets Ther – 2018 – 11 – P. 5059-5074.
289. Pharmacogenetic and clinical risk factors for bevacizumab-related gastrointestinal hemorrhage in prostate cancer patients treated on CALGB 90401 (Alliance) / J.N. Patel, C. Jiang, K. Owzar [et al.] // The pharmacogenomics journal - 2024 - Mar 4 - 24(2):6.
290. Touyz, R.M. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events / R.M. Touyz, S.M.S. Herrmann, J. Herrmann // J Am Soc Hypertens - 2018 - Jun;12(6) – P.409-425.
291. Incidence and risk of thromboembolism associated with bevacizumab in patients with non-small cell lung carcinoma / L.J. Li, D.F. Chen, G.F. Wu [et al.] // J Thorac Dis - 2018 - Aug;10(8) – P.5010-5022.
292. Профилактика тромбогеморрагических осложнений при проведении химиотерапии у больных раком яичников / А. В. Воробьев, Д.О. Уткин, А.Е. Иванов [и др.] // Врач. – 2025. – Т.36, № 8. – С.64–67.
293. Синдром Труссо: современный взгляд на проблему / А. В. Воробьев, А. Д. Макацария, А. М. Чабров, А. А. Савченко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 4. – С. 85-94.
294. Вопросы патогенеза синдрома Труссо / А. В. Воробьев, А. М. Чабров, А. А. Савченко [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 99-109.
295. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to d-Dimer levels / I. Léonard-Lorant, X. Delabranche, F. Séverac [et al.] // Radiology. - 2020. - Vol. 296, № 3. - P. E189-E191.
296. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients with COVID-19 / F. Yang, S. Shi, J. Zhu [et al.] // J. Med. Virol. - 2020. - Vol. 92, № 10. - P. 2067-2073.

297. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у онкологических больных / А. Д. Макацария, И. Элалами, Б. Бреннер [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15, № 6. – С. 726-737.
298. Влияние COVID-19 на тромботические осложнения у онкологических больных / А. В. Воробьев, С. Э. Эйнуллаева, А. С. Бородулин [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2024. – Т. 18, № 3. – С. 286-299.
299. Prevalence of thrombosis in patients with cancer and SARS-CoV-2 infection / B. Obispo, J. Rogado, N. Muñoz-Rivas [et al.] ; Infanta Leonor Thrombosis Research Group // Med. Clin. (Barc.). - 2022. - Vol. 159, № 5. - P. 234-237.
300. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19 / R. Patell, T. Bogue, P. Bindal [et al.] // J. Thromb. Haemost. - 2020. - Vol. 18, № 9. - P. 2349-2357.
301. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19) / N.M. Kuderer, T.K. Choueiri, D.P. Shah [et al.] // Lancet. - 2020. - Vol. 395, № 10241. - P. 1907-1918.
302. The CoVID-TE risk assessment model for venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer and COVID-19 / A. Li, N.M. Kuderer, C.-Y. Hsu [et al.] ; CCC19 consortium // J. Thromb. Haemost. - 2021. - Vol. 19, № 10. - P. 2522-2532.
303. COVID-19 in cancer patients: clinical characteristics and outcome / M.M. Rüthrich, C. Giessen-Jung, S. Borgmann [et al.] ; LEOSS Study Group // Ann. Hematol. - 2021. - Vol. 100, № 2. - P. 383-393.
304. Platelets and SARS-CoV-2 during COVID-19: immunity, thrombosis, and beyond / A. Sciaudone, H. Corkrey, F. Humphries, M. Koupenova // Circ. Res. - 2023. - Vol. 132, № 10. - P. 1272-1289.
305. Swift, B.E. Low incidence of venous thromboembolism after gynecologic oncology surgery / B.E. Swift, A. Maeda, G. Bouchard-Fortier // Gynecol. Oncol. - 2022. - Vol. 164, № 2. - P. 311-317.
306. Association between anticoagulant-related bleeding and mortality in patients with hematological malignancies and cancer-associated venous thromboembolism/ T.F. Wang, S. Luo, B.F. Gage [et al.] // Thromb Res - 2025 Apr - 248:109284.

307. К вопросу о рецидивирующих тромбозах у онкологических больных. / К. Н. Григорьева, В. О. Бицадзе, А. В. Воробьев [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2025 – Т. 19, № 4 – С.514-523.
308. Рецидивирующие тромбозы при злокачественных новообразованиях: клиническая значимость длительной антикоагулянтной профилактики / А. В. Воробьев, А. Г. Солопова, Н. В. Ломакин [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2025. – Т. 19, № 2. – С. 168-179.
309. Predicting VTE and utility of thromboprophylaxis in metastatic and recurrent cervical cancer / C.A. Walker, C. Edwards, D. McIntire [et al.] // Gynecol. Oncol. - 2024. - Vol. 188. - P. 22-26.
310. Clinical profiles and survival outcomes of patients with relapsed ovarian cancer: a single-center study/ J. Joy, J. Kumar, S. Kumar, M. Arshad // Cureus - 2024 -16(11) - e74724
311. Towards an emerging role for anticoagulants in cancer therapy: a systematic review and meta-analysis/ H.M.A. Al-Azzawi, S.A. Hamza, R. Paolini [et al.] // Front Oral Health – 2024 - 5:1495942.
312. Najidh, S. A systematic review on the effects of direct oral anticoagulants on cancer growth and metastasis in animal models/ S. Najidh, H.H. Versteeg, J.T. Buijs // Thromb Res – 2020 – 187 – P. 18-27.
313. Воробьев, А. В. Клинический случай тромбоза редкой локализации у онкологической пациентки с сочетанной формой тромбофилии / А. В. Воробьев, А. Д. Макацария // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 88-93.
314. Case of Thrombosis of Rare Localization in a Cancer Patient with Combined Form of Thrombophilia / A. Vorobev, A. Makatsariya, V. Bitsadze [et al.] // J Cancer Sci Ther. – 2017. – Vol. 9. – P. 492-495.
315. Unusual thrombosis or pregnancy complications associated to ovarian cancers: two clinical cases / A. Vorobev, A. Makatsariya, V. Bitsadze [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2019. – Vol. 34, No. 9. – P.1430-1434.

316. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения на фоне COVID-19 у онкологической пациентки / А. В. Воробьев, К. Р. Халиева, Е. В. Масленкова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 132-137.