

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные конмультанты:

доктор медицинских наук, профессор РАН
доктор медицинских наук, профессор

Бицадзе Виктория Омаровна
Солопова Антонина Григорьевна

Официальные оппоненты:

Зайнулина Марина Сабировна – доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом №6 имени профессора В.Ф. Снегирева», главный врач

Васильев Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник, врач гематолог

Комаров Игорь Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии), ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «09» февраля 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.28
доктор медицинских наук, профессор

Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Тромботические осложнения остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности у пациентов со злокачественными новообразованиями и нередко определяют прогноз заболевания. Для онкологических пациенток характерно формирование стойкого гиперкоагуляционного состояния, которое не только повышает риск венозных и артериальных тромбозов, но и является важным компонентом патогенеза опухолевого роста, ангиогенеза и метастазирования (Макацария 2016, Falanga 2017).

Этиопатогенез тромбоемболических осложнений у онкологических больных носит многофакторный характер и включает опухоль-ассоциированные, терапия-ассоциированные и пациент-ассоциированные механизмы (Carrier 2008, Falanga 2014, Prandoni 2021). Ключевую роль играют активация эндотелия и тромбоцитов, экспрессия тканевого фактора, системное воспаление, а также влияние оперативного лечения, химио- и лучевой терапии и сопутствующих факторов риска, включая наследственную и приобретённую тромбофилию.

Пациентки с опухолями женской репродуктивной системы: раком яичников, тела матки и шейки матки, относятся к группе особенно высокого риска ВТЭО вследствие сочетания высокой опухолевой нагрузки и необходимости проведения агрессивной комбинированной терапии (Макацария 2017, Gerotziafas 2017, Ау 2021). Несмотря на широкое внедрение антикоагулянтной профилактики с использованием низкомолекулярных гепаринов и прямых оральных антикоагулянтов, остаются нерешёнными вопросы оптимального выбора препарата, длительности терапии, мониторинга эффективности и индивидуализации профилактики (Pabinger 2014, Elalamy 2015).

В связи с этим особый интерес представляет изучение оси фактор фон Виллебранда (vWF)/ADAMTS13 как интегрального маркера эндотелиальной дисфункции, воспаления и тромбовоспалительного ответа. Параметры соотношения vWF/ADAMTS13 рассматриваются как перспективные предикторы тромботических осложнений и могут повысить точность стратификации риска, в том числе в условиях сопутствующего COVID-19, усугубляющего гиперкоагуляцию и эндотелиальное повреждение у онкологических пациенток.

Актуальным остаётся и вопрос длительного влияния антикоагулянтной терапии не только на частоту рецидивов ВТЭО, но и на течение опухолевого процесса, что требует клинической и лабораторной оценки.

Таким образом, необходимость настоящего исследования обусловлена потребностью в совершенствовании подходов к профилактике тромбоемболических осложнений у

онкогинекологических пациенток, внедрении чувствительных лабораторных маркеров в клинический мониторинг и разработке индивидуализированных алгоритмов антикоагулянтной терапии, направленных на повышение безопасности и эффективности противоопухолевого лечения.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых патогенезу и профилактике венозных тромбозных осложнений у онкологических больных, до настоящего времени не разработан единый алгоритм стратификации риска, интегрирующий клинико-anamnestические и молекулярно-биологические маркеры (Falanga 2014, Ау 2014, Elalamy 2015, Khorana 2017).

Имеющиеся данные о частоте и структуре тромбозов при различных локализациях злокачественных опухолей женской репродуктивной системы носят фрагментарный характер.

В последние годы активно исследуются маркеры активации свертывания крови (Д-димер, ТАТ, фрагменты протромбина F1+2), однако большинство публикаций имеет обзорный характер и не отражает их динамику на различных этапах противоопухолевого лечения и антикоагулянтной профилактики. Прогностическая роль vWF, ADAMTS13 и их соотношения у онкогинекологических больных остаётся недостаточно изученной.

Недостаточно разработано и направление оценки длительной антикоагулянтной терапии в онкогинекологии не только как средства профилактики тромбозов, но и как потенциального модификатора течения опухолевого процесса. Практически отсутствуют комплексные исследования, объединяющие анализ молекулярных маркеров гемостаза, частоты тромботических осложнений, эффективности различных схем антикоагулянтной профилактики и влияния сопутствующей COVID-19 инфекции.

Указанные обстоятельства определяют актуальность, научную новизну и практическую значимость настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Совершенствование патогенетической профилактики тромбозных осложнений у женщин со ЗНО женских половых органов на всех этапах лечения: диагностическом, хирургическом, проведении противоопухолевой 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 выполнен комплексный анализ роли генетических и приобретённых форм тромбофилии в формировании и клиническом течении тромбоэмболических осложнений у пациенток с злокачественными опухолями женской репродуктивной системы. Установлена высокая диагностическая и прогностическая значимость сочетания мутаций FV Leiden, MTHFR, полиморфизмов тромбоцитарных рецепторов и циркуляции антифосфолипидных антител.

Впервые показано, что соотношение vWF/ADAMTS13 является высокочувствительным и специфичным лабораторным маркером риска ВТЭО у онкогинекологических пациенток, определены его пороговые значения для различных клинических ситуаций.

Обоснована и верифицирована прогностическая ценность динамической оценки маркеров системы гемостаза (Д-димер, ТАТ, F1+2, vWF, ADAMTS13) в процессе противоопухолевого

лечения. Показано, что ранняя нормализация показателей преимущественно достигается при предоперационном начале антикоагулянтной профилактики.

Впервые проведено сравнительное клиничко-лабораторное исследование эффективности различных стратегий антикоагулянтной профилактики (НМГ, ПОАК, отсутствие терапии) у онкогинекологических пациенток в послеоперационном периоде и на фоне химиотерапии. Установлено, что раннее начало профилактики достоверно снижает частоту декомпенсированного ДВС-синдрома и тромбоцитопении потребления.

Разработаны дифференцированные подходы к выбору схем антикоагулянтной терапии с учётом клиничко-лабораторных характеристик, стадии опухолевого процесса, тромботического анамнеза и наличия тромбофилии, обоснованы сроки и продолжительность профилактики на различных этапах лечения.

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

Впервые сформулирована клиническая гипотеза о противоопухолевом потенциале длительной антикоагулянтной терапии у пациенток с эпителиальным раком яичников III-IV стадии, выявлено снижение частоты рецидивов опухоли на фоне длительной антикоагулянтной профилактики.

Оптимизированы подходы к профилактике тромботических осложнений у онкогинекологических пациенток с сопутствующей COVID-19-инфекцией, верифицировано значение показателя vWF/ADAMTS13 как маркера высокого риска тяжёлых тромбоэмболических событий и летального исхода.

Предложен комплексный патогенетически обоснованный подход к профилактике ВТЭО у пациенток с опухолями женской репродуктивной системы, основанный на интеграции молекулярно-лабораторного мониторинга, оценки генетических и аутоиммунных факторов риска и персонализированного выбора антикоагулянтной терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении и углублении представлений о патогенезе тромбоэмболических осложнений у пациенток с онкогинекологической патологией. Обоснована роль совокупного влияния генетических и приобретённых факторов тромбофилии, системной гиперкоагуляции, активации молекулярных маркеров гемостаза (Д-димер, ТАТ, F1+2) и эндотелиальной дисфункции (vWF, ADAMTS13) в формировании тромбогеморрагических нарушений на различных этапах лечения злокачественных опухолей женской репродуктивной

системы. Работа дополняет современные концепции опухоль-ассоциированной коагулопатии, подтверждая значение соотношения vWF/ADAMTS13 как интегрального маркера тромботического риска и тяжёлого системного тромбовоспалительного ответа, в том числе при сочетании с COVID-19. Установлена связь между длительной антикоагулянтной терапией и снижением частоты рецидивов тромбозов и опухолевого процесса, что расширяет представления о потенциальных противоопухолевых эффектах антикоагулянтов.

Практическая значимость исследования состоит в разработке и клиническом обосновании персонализированных подходов к профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у онкогинекологических пациенток с учётом стадии опухолевого процесса, этапа лечения, тромботического анамнеза, наличия тромбофилии и сопутствующей коронавирусной инфекции. Определены оптимальные сроки начала и продолжительности антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде и на фоне химиотерапии, показано преимущество раннего назначения АКТ. Обоснована возможность применения прямых оральных антикоагулянтов в качестве альтернативы низкомолекулярным гепаринам при соблюдении критериев безопасности. Предложен алгоритм лабораторного мониторинга системы гемостаза, позволяющий своевременно выявлять гиперкоагуляцию и корректировать тактику антикоагулянтной терапии. Результаты исследования могут быть использованы при разработке клинических рекомендаций, маршрутизации пациенток и внедрении программ персонализированной профилактики ВТЭО в онкогинекологической практике.

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 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.

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

В диссертационной работе соблюдены этические нормы и принципы доказательной медицины. Высокая степень достоверности результатов работы подтверждается репрезентативным объемом выборки: в исследование включены 1547 пациенток, из них 1385 с злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы, 137 - с доброкачественными опухолями (группа сравнения) и 25 - в контрольной группе. Достоверность полученных данных обеспечена точной регистрацией и верификацией первичной медицинской документации, включающей полные анамнестические сведения (в том числе тромботический и акушерский анамнез), результаты объективного обследования и динамики лабораторных показателей. Использованные методы статистической обработки (вариационный, корреляционный, регрессионный и ROC-анализ) являются адекватными задачам исследования и позволяют объективно интерпретировать полученные данные.

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).

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).

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».

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, клиничко-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, Tis-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.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 38 работ, в том числе 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, 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.

Благодарности

Выражаем признательность за экспертное научное сопровождение академику РАН, д.м.н., профессору, заведующему кафедрой акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России **Макацария Александру Давидовичу**; д.м.н., профессору кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины КИДЗ имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, профессору медицинского Университета Сорбонны, иностранному члену РАН **Элалами Исмаилу**; д.м.н., профессору кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины КИДЗ имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, зав. лабораторией гематологии факультета биологических и фармацевтических наук Университета Монпелье и Университетской больницы Нима, иностранному члену РАН **Гри Жану-Кристофу**; д.м.н., профессору кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины КИДЗ имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, профессору гематологии Университета Пьера и Марии Кюри, Университета Сорбонны и Университета имени Аристотеля в Салониках, иностранному члену РАН **Геротзиафасу Григориосу**.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Выполнено проспективное когортное сравнительное рандомизированное исследование с интервенцией. Были включены 1547 пациенток старше 18 лет, обратившиеся в гинекологическое отделение Онкологического центра № 1 ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина» Департамента здравоохранения города Москвы в период с 2015 по 2023 годы. Из них 1385 с злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы, 137 - с доброкачественными опухолями (группа сравнения) и 25 - в контрольной группе. Все пациентки прошли стандартизированное клиничко-лабораторное обследование с обязательной оценкой факторов риска тромбоэмболических осложнений на фоне проводимой противоопухолевой терапии. Формирование выборки осуществлялось сплошным методом по мере обращаемости.

Диссертационное исследование одобрено Локальным этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 16-20 от 09.12.2020).

Организация исследования соответствовала поставленным целям и задачам и включала шесть этапов. Общая схема дизайна представлена на рисунке 1.

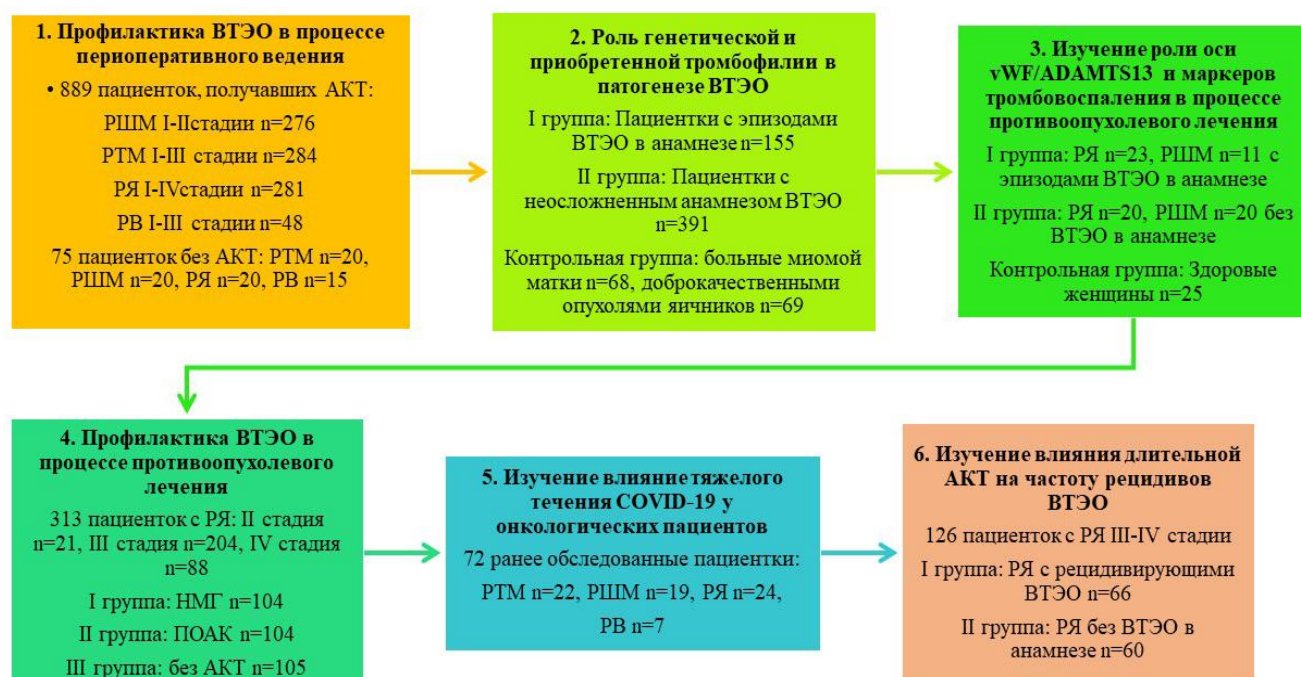


Рисунок 1 - Общий дизайн исследования с описанием этапов

Первый этап исследования. Первый этап исследования был направлен на оценку эффективности антикоагулянтной терапии (АКТ) в профилактике ВТЭО у пациенток с опухолями женской репродуктивной системы в периоперационном периоде. В исследование включены 889 пациенток с гистологически верифицированными злокачественными новообразованиями: рак шейки матки (РШМ) I-II стадии – 276 больных, рак тела матки (РТМ) I-III стадии – 284 пациентки, рак яичников (РЯ) I-IV стадии – 281 женщина и рак вульвы (РВ) I-III стадии – 48 больных. 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.

Среди 276 пациенток с РШМ стадия IA была выявлена у 49 (17,8%), стадия IB у 132 (47,8%), стадия IIA у 95 (34,4%) больных. У 284 женщин с РТМ стадия I была выявлена у 202 (71,1%), стадия II у 32 (11,3%), стадия III у 50 (17,6%) пациенток. Среди 281 обследованной больной с РЯ стадия I была выявлена у 54 (19,2%), стадия II у 15 (5,3%), стадия III у 148 (52,7%) и IV стадия у 64 (22,8%) женщин. Всего было включено в исследование 48 пациенток с РВ, из них у 16 (33,3%) была выявлена стадия I, стадия II - у 19 (39,6%), стадия III у 13 (27,1%) больных.

Радикальная гистерэктомия с тазовой лимфодиссекцией выполнена у 174 пациенток (63,0%) с РШМ; расширенная радикальная гистерэктомия с тазовой и/или парааортальной лимфодиссекцией проведена 102 пациенткам (37,0%).

Гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией выполнена у 138 пациенток (48,6%) при ранних стадиях РТМ; гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией в сочетании с тазовой и парааортальной лимфодиссекцией проведена у 105 пациенток (37,0%); гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией, оментэктомией, тазовой и парааортальной лимфодиссекцией, резекцией верхней трети влагалища выполнена у 41 пациентки (14,4%).

Гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией и оментэктомией выполнена у 22 пациенток (7,8%) с РЯ; гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией, оментэктомией и тазовой и/или парааортальной лимфодиссекцией проведена у 47 пациенток (16,7%); оптимальная циторедукция выполнена у 89 пациенток (31,7%) и включала удаление матки с придатками, большого сальника, регионарных лимфатических узлов, а также резекцию всех визуально определяемых опухолевых очагов, в ряде случаев с резекцией вовлечённых сегментов кишечника; субоптимальная циторедукция проведена у 123 пациенток (43,8%) в ситуациях, когда полное удаление опухолевой массы было невозможно вследствие распространённости процесса или анатомических ограничений.

Вульвэктомия выполнена у 16 пациенток (33,3%) с РВ; вульвэктомия с частичной вагинэктомией и двусторонней пахово-бедренной лимфодиссекцией проведена у 19 пациенток

(39,6%); радикальная вульвэктомия или расширенная резекция влагалища в сочетании с двусторонней пахово-бедренной лимфодиссекцией выполнена у 13 пациенток (27,1%).

Для определения критериев назначения и оптимизации сроков АКТ в периоперационном периоде пациентки были рандомизированы на четыре группы в зависимости от режима профилактики. Назначение АКТ проводилось после первичной оценки системы гемостаза с определением фибриногена, АЧТВ, МНО, числа тромбоцитов, а также маркеров гиперкоагуляции (Д-димер, ТАТ, F1+2).

I группа (n=213) получала НМГ 4000 анти-Ха МЕ 1 раз в сутки за 10 суток до операции, НМГ отменяли за 24 часа до вмешательства и возобновляли через 6-8 часов после операции при стабильном гемостазе, продолжительность послеоперационной профилактики - 10 суток. II группа (n=212) НМГ 4000 анти-Ха МЕ вводился однократно за 24 часа до операции, затем продолжалось через 6-8 часов после операции в аналогичной дозе в течение 10 суток. III группа (n=216) получала НМГ 4000 анти-Ха МЕ 1 раз в сутки только в послеоперационном периоде, начиная через 6-8 часов после операции, в течение 10 суток. IV группа (n=229) вводился НФГ 5000 ЕД 3 раза в сутки, начиная через 6-8 часов после операции, продолжительность - 10 суток. Пациентки с послеоперационными геморрагическими осложнениями и декомпенсированным ДВС-синдромом (n=19) были исключены из групп I-II, дополнительные исключения из III (n=13) и IV (n=6) групп выполнены в связи с кровотечениями. Дополнительно сформирована группа сравнения, включавшая 75 пациенток, не получавших профилактическую АКТ в периоперационном периоде.

Второй этап исследования. На втором этапе исследования изучалась роль генетической и приобретённой тромбофилии в патогенезе ВТЭО у онкогинекологических пациенток. Сформированы три группы наблюдения: I группа (n=155) - больные с эпизодами тромбозов в анамнезе; II группа (n=391) из оставшихся 734 пациенток без тромботических эпизодов в анамнезе, отобранные по принципу клинической сопоставимости; контрольную группу – 137 женщин с доброкачественными опухолями матки и яичников.

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).

Третий этап исследования. На третьем этапе исследования изучалась роль оси vWF/ADAMTS13 и маркеров тромбовоспаления в процессе противоопухолевого лечения. В

исследование включены три группы: I группа – 34 пациентки с РЯ и РШМ с эпизодами ВТЭО в анамнезе; II группа – 40 больных РЯ и РШМ без тромботических осложнений; контрольная группа – 25 практически здоровых женщин. Выполнялся лабораторный анализ уровня ADAMTS13, его активности и ингибитора, концентрации vWF, а также расчёт соотношения vWF/ADAMTS13 до начала, на фоне и после проведения химиотерапии.

Риск ВТЭО у пациенток I, II и контрольной групп оценивали с использованием шкал Khorana, Vienna CATS и TtC-Onco. По итоговым баллам пациентки стратифицировались на группы низкого, среднего и высокого риска; при расчёте Vienna CATS уровень растворимого P-селектина не учитывался. До начала ПХТ определяли уровень и активность ADAMTS13, титр ингибитора ADAMTS13, концентрацию vWF и рассчитывали соотношение vWF/ADAMTS13. Повторное обследование выполняли после 1-2 курсов ПХТ. Пациентки I группы с высоким риском ВТЭО получали профилактическую АКТ надропарином кальция (3800 или 5700 анти-Ха МЕ/сут с коррекцией дозы при тромбоцитопении). НМГ вводился за 6 часов до курса ПХТ и отменялся через 72 часа после его завершения. Контроль показателей гемостаза (ADAMTS13, vWF, их соотношение, ингибитор ADAMTS13, Д-димер) проводился на 2-3 сутки после ПХТ.

Четвертый этап исследования. На четвёртом этапе исследования проведена оценка эффективности различных стратегий профилактики ВТЭО в процессе противоопухолевого лечения. В анализ включены 313 пациенток с РЯ II-IV стадии, получавших химиотерапию. Сформированы три группы наблюдения: в I группу вошли 104 женщины, которым назначали НМГ в дозе 4000 анти-Ха МЕ подкожно: профилактику начинали за 6 часов до курса ПХТ и продолжали 1 раз в сутки в течение 5 суток после его завершения. Во II группу включены 104 пациентки, получавшие ПОАК за 6 часов до ПХТ и затем 5 суток после курса: дабигатран 50 мг 2 раза в сутки (n=35), ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки (n=35) и аписабан 2,5 мг 2 раза в сутки (n=34). III группу составили 105 пациенток, которым профилактическая АКТ не назначалась, что обеспечило возможность сопоставления частоты ВТЭО и показателей гемостаза при наличии и отсутствии фармакологической тромбопрофилактики.

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%); 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.

II стадия РЯ была только у 21 пациентки (6,7%), с III стадией РЯ было 204 (65,2%) больных, и с IV стадией распространения 88 (28,1%).

Пятый этап исследования. На пятом этапе исследования изучались особенности течения тяжёлых форм COVID-19 у онкогинекологических пациенток. В анализ включены 72 пациентки,

ранее обследованные на первом этапе исследования, с РТМ, РШМ, РЯ и РВ, проходившие стационарное лечение по поводу инфекции SARS-CoV-2. Оценивались клинико-лабораторные особенности течения COVID-19 у онкогинекологических больных с акцентом на риск тромботических осложнений. У всех пациенток определяли уровни Д-димера, С-реактивного белка и интерлейкина-6. Динамический мониторинг Д-димера и СРБ проводился в день госпитализации, а также на 3-и, 7-е, 10-е и 14-е сутки пребывания в стационаре. У пациенток, находившихся в отделении интенсивной терапии, уровень IL-6 определяли на 3-и (n=37) и 14-е (n=30) сутки. Дополнительно на 3-7-е сутки от момента поступления однократно выполнялось исследование парметров оси vWF/ADAMTS13 с определением уровня и активности ADAMTS13, титра ее ингибитора и концентрации vWF с расчётом соотношения vWF/ADAMTS13 как интегрального показателя выраженности коагуляционных нарушений.

Шестой этап исследования. Для оценки влияния длительной АКТ на риск рецидива тромботических осложнений из общей когорты была выделена подгруппа из 66 пациенток с рецидивирующими эпизодами ВТЭО. На протяжении всех этапов наблюдения наиболее высокая частота нарушений системы гемостаза и тромботических событий отмечалась у пациенток с РЯ, особенно III-IV стадий, что послужило основанием для выбора данной нозологии в качестве модели для исследования вторичной профилактики ВТЭО. Формирование основной группы осуществлялось на основании анализа тромботических событий, зарегистрированных в трёх подгруппах: среди 281 пациентки с РЯ после хирургического лечения выявлено 12 случаев ТГВ и 4 случая ТЭЛА; в подгруппе из 23 пациенток с РЯ, обследованных на этапе оценки оси vWF/ADAMTS13 на фоне ПХТ, зарегистрировано 2 эпизода ТГВ; в когорте 313 пациенток с РЯ, проходивших химиотерапию, отмечено 35 случаев ТГВ и 15 случаев ТЭЛА. Таким образом, в анализ включены 66 пациенток с верифицированным РЯ III-IV стадии и рецидивирующими ВТЭО. Для сравнительного анализа сформирована группа сравнения из 60 пациенток с РЯ III-IV стадии без тромботических событий в анамнезе. Отбор осуществлялся с учётом сопоставимости по возрасту (± 5 лет), стадии заболевания (FIGO III-IV), объёму и видам противоопухолевого лечения, а также функциональному статусу (ECOG 0-2).

Данная когорта использовалась для оценки влияния пролонгированной антикоагулянтной терапии продолжительностью 60-72 месяца на частоту рецидивов ВТЭО. Оценивалась частота рецидивов ВТЭО в зависимости от пролонгированного применения ПОАК, а также анализировалась динамика рецидивов основного онкологического заболевания в ходе длительного наблюдения.

Таким образом, проведённое исследование охватывает все ключевые этапы клинического пути онкогинекологических пациенток - от первичного хирургического лечения и оценки тромботических рисков до анализа влияния химиотерапии, пролонгированной антикоагулянтной

терапии и сопутствующих тяжелых инфекционных заболеваний (COVID-19), в отдалённом периоде наблюдения. Комплексный подход, основанный на интеграции клинических, молекулярных и лабораторных методов, позволил всесторонне оценить эффективность антикоагулянтной профилактики и обосновать индивидуализированные стратегии ведения пациенток с злокачественными опухолями женской репродуктивной системы.

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).

Результаты исследования и их обсуждение

Первый этап исследования

При обследовании, проведённом до хирургического вмешательства, признаки субкомпенсированной формы ДВС-синдрома в зависимости от локализации и стадии злокачественного процесса выявлялись у 24-45% пациенток (рисунок 2).

Среди пациенток с РШМ (n=276) отсутствие признаков ДВС-синдрома отмечено у 40,2%, компенсированная форма ДВС с гиперфункцией тромбоцитов выявлена у 30,8% больных. Субкомпенсированный ДВС с выраженной гиперкоагуляцией диагностирован у 23,2% пациенток. Субкомпенсированный ДВС с тромбоцитопатией потребления выявлен у 3,6% женщин.

В группе больных РТМ (n=284) отсутствие ДВС зарегистрировано у 35,6%. Компенсированный ДВС с гиперфункцией тромбоцитов выявлен у 31,0% пациенток. Признаки субкомпенсированного ДВС с выраженной гиперкоагуляцией отмечены у 24,6% больных. Реже диагностировались субкомпенсированный ДВС с тромбоцитопатией потребления (4,2%) и компенсированный ДВС с умеренной тромбоцитопатией (4,6%).

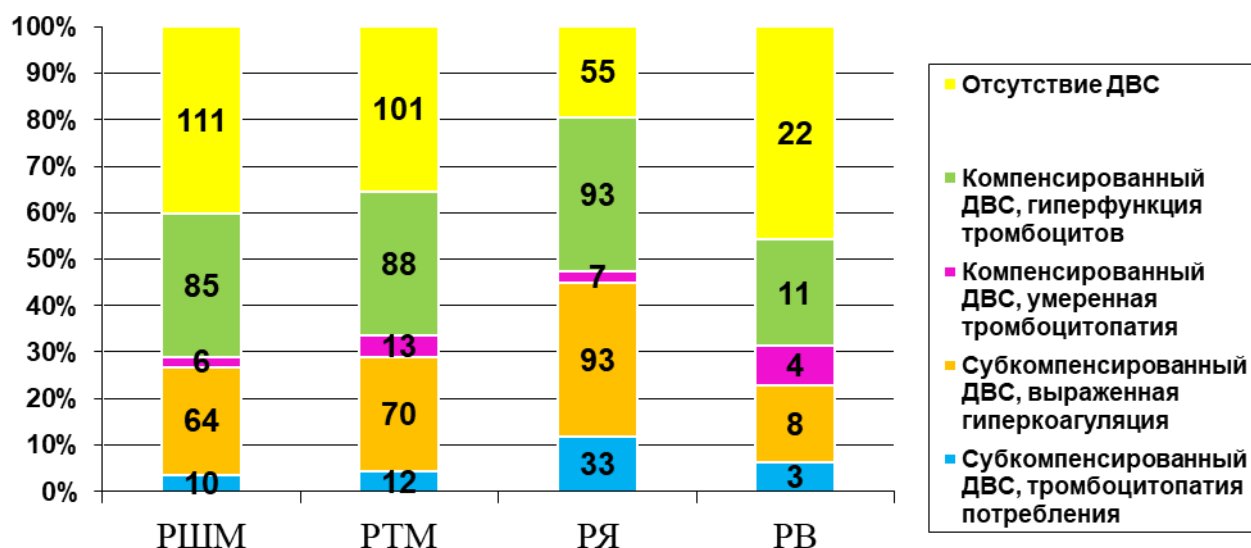


Рисунок 2 - Состояние системы гемостаза до оперативного вмешательства

Наиболее выраженные нарушения системы гемостаза выявлены у пациенток с РЯ. Субкомпенсированный ДВС с выраженной гиперкоагуляцией зарегистрирован у 33,1% больных,

компенсированная форма ДВС - у 18,5%, субкомпенсированный ДВС с тромбоцитопатией потребления - у 11,7%. Отсутствие признаков ДВС-синдрома отмечено у 19,6% пациенток.

В группе больных РВ отсутствие ДВС-синдрома выявлено у 45,8% пациенток. Компенсированный ДВС с гиперфункцией тромбоцитов зарегистрирован у 22,9%, субкомпенсированный ДВС с выраженной гиперкоагуляцией - у 16,7%, с тромбоцитопатией потребления - у 6,3% пациенток.

Послеоперационное обследование пациенток выявило высокую частоту нарушений системы гемостаза различной степени выраженности. Декомпенсированный ДВС-синдром диагностирован у 131 пациентки, включая 42 больных с РШМ, 43 - с РТМ, 43 - с РЯ и 3 - с РВ, что составило в среднем 15-16% в группах РШМ, РТМ и РЯ. Данная форма сопровождалась тромбоцитопатией и тромбоцитопенией потребления (рисунок 3).

Субкомпенсированный ДВС-синдром выявлен у значительной части пациенток и включал две клинические формы. Субкомпенсированный ДВС с тромбоцитопатией потребления зарегистрирован у 71 пациентки (17 - РШМ, 29 - РТМ, 17 - РЯ, 8 - РВ). Субкомпенсированный ДВС с выраженной гиперкоагуляцией являлся наиболее частой формой и диагностирован у 361 пациентки, включая 111 больных с РШМ, 112 - с РТМ, 121 - с РЯ и 17 - с РВ.

Компенсированный ДВС-синдром выявлен у 254 пациенток (80 - РШМ, 77 - РТМ, 83 - РЯ, 14 - РВ) и характеризовался гиперфункцией тромбоцитов. Отсутствие признаков ДВС-синдрома отмечено лишь у 72 пациенток (26 - РШМ, 23 - РТМ, 17 - РЯ, 6 - РВ).

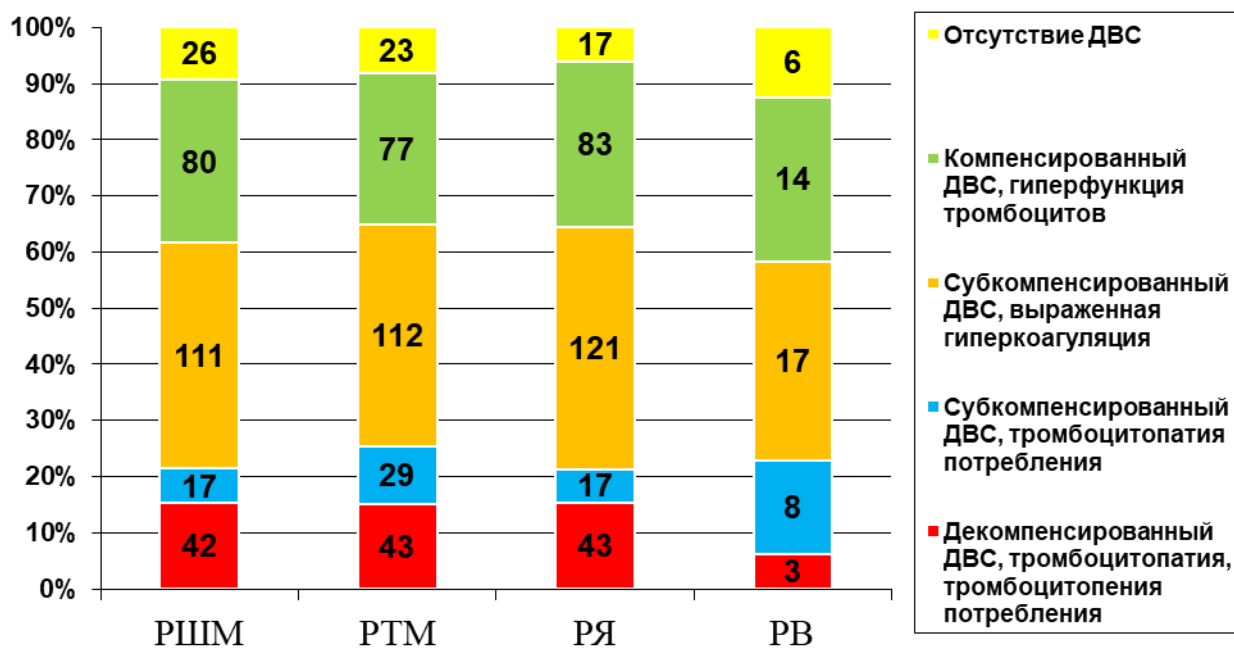


Рисунок 3 - Состояние системы гемостаза после оперативного вмешательства

В послеоперационном периоде зарегистрированы тромбгеморрагические осложнения, отражающие выраженную дисфункцию системы гемостаза. Эпизоды ВТЭО преимущественно

выявлялись у пациенток с опухолями, обладающими высоким тромбогенным потенциалом, прежде всего при РЯ и РТМ. Частота ТГВ составила 3,3% при РШМ, 3,5% при РТМ, 4,3% при РЯ и 4,2% при РВ. ТЭЛА диагностирована у 1,1% пациенток с РШМ и РТМ, у 1,4% больных с РЯ, в группе РВ случаев ТЭЛА не зарегистрировано. Геморрагические осложнения в виде умеренных кровотечений отмечены у 1,8% пациенток с РШМ, 2,1% - с РТМ, 2,5% - с РЯ и 2,1% - с РВ. Все эпизоды кровотечений наблюдались исключительно у пациенток с декомпенсированным ДВС-синдромом.

В группе сравнения, не получавшей периоперативную антикоагулянтную профилактику, частота тромбогеморрагических осложнений в послеоперационном периоде была достоверно выше по сравнению с основной группой при сопоставимости по нозологической структуре, стадиям заболевания и объёму хирургического вмешательства. ТГВ зарегистрирован у 10 пациенток (13,3%), что статистически значимо превышало аналогичный показатель в основной группе - 3,7% (33 из 889; $p < 0,01$). Наиболее высокая частота ТГВ отмечена при РТМ и РЯ (по 15,0% и 20,0% соответственно), тогда как при РШМ и РВ данный показатель составил 10,0% и 6,7%. ТЭЛА выявлена у 5 пациенток (6,7%): по одному случаю при РШМ (5,0%) и по два случая при РТМ и РЯ (по 10,0%). В основной группе частота ТЭЛА составила 1,1% (10 случаев), что подчёркивает значительное повышение риска жизнеугрожающих ВТЭО при отсутствии антикоагулянтной профилактики. Умеренные послеоперационные кровотечения зарегистрированы у 3 пациенток (4,0%), преимущественно при РЯ и РТМ, и были ассоциированы с расширенными хирургическими вмешательствами. В основной группе частота кровотечений составила 2,1%, несмотря на проведение АКТ, что свидетельствует о её удовлетворительном профиле безопасности.

Таким образом, отсутствие периоперативной антикоагулянтной профилактики ассоциировано с достоверным увеличением частоты ТГВ и ТЭЛА ($p < 0,01$) без существенного роста геморрагических осложнений, что обосновывает необходимость рутинного применения АКТ у онкогинекологических пациенток в периоперативном период.

Анализ динамики маркеров ДВС-синдрома (Д-димер, ТАТ, F1+2) показал принципиальные различия в восстановлении системы гемостаза в зависимости от времени начала и вида АКТ.

В I группе (НМГ за 10 суток до операции и в послеоперационном периоде) снижение маркеров гиперкоагуляции отмечалось уже на 1-3-и сутки. Уровень Д-димера снижался с 3,1 мкг/мл в первые сутки до 2,5 мкг/мл на 3-и сутки и полностью нормализовался к 10-11-м суткам (1,5 мкг/мл). Показатель ТАТ достигал референсных значений уже к 3-м суткам, а F1+2 - к 3-5 суткам. Таким образом, в данной группе наблюдалась последовательная и полная нормализация всех параметров гемостаза (рисунок 4).

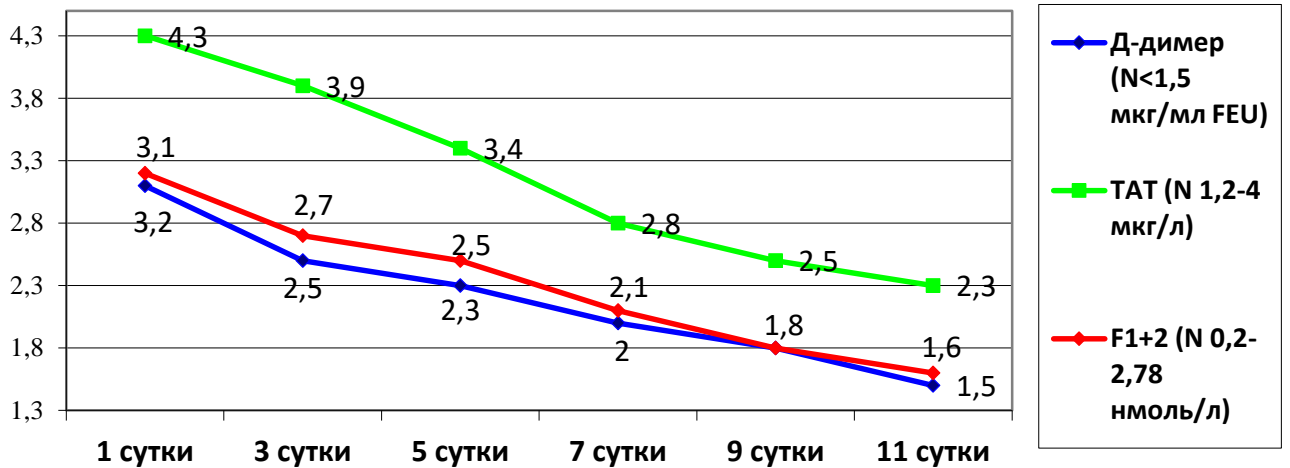


Рисунок 4 - Динамика маркеров ДВС-синдрома в послеоперационном периоде у пациенток I группы

Во II группе (НМГ за 24 часа до операции) восстановление носило замедленный характер. Уровень Д-димера оставался повышенным даже к 11-м суткам (1,7 мкг/мл), тогда как TAT и F1+2 нормализовывались к 7-9-м суткам. Позднее начало профилактики сопровождалось более выраженной и длительной гиперкоагуляцией в раннем послеоперационном периоде (рисунок 5).

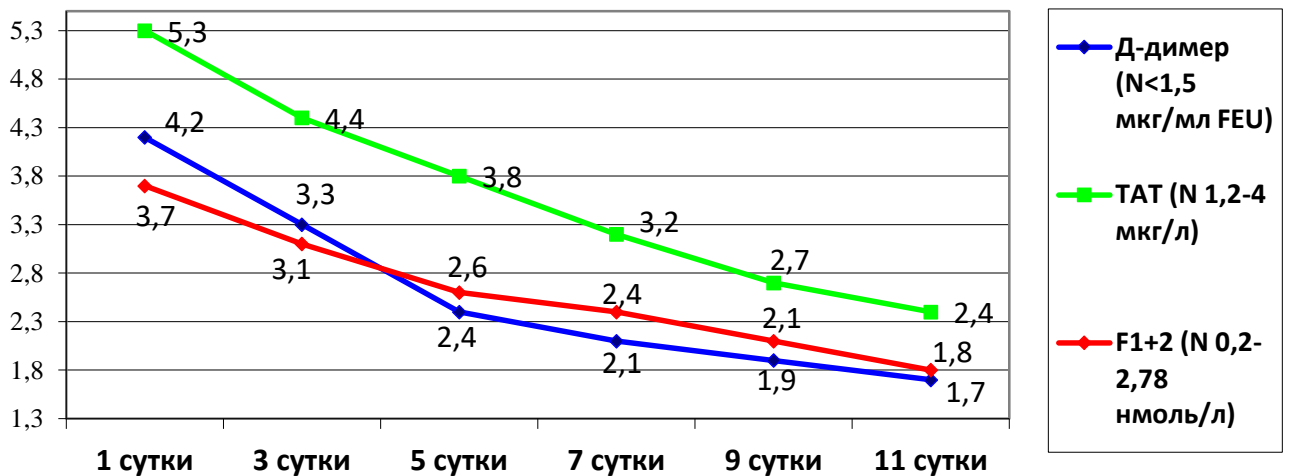


Рисунок 5 - Динамика маркеров ДВС-синдрома в послеоперационном периоде у пациенток II группы

В III группе (НМГ только после операции) регистрировалась наиболее выраженная и продолжительная гиперкоагуляция среди групп, получавших НМГ. К 11-м суткам уровень Д-димера составлял 1,9 мкг/мл, TAT - 3,2 мкг/л, F1+2 - 2,1 нмоль/л, что свидетельствовало лишь о частичной нормализации показателей (рисунок 6).

В IV группе (НФГ только в послеоперационном периоде) восстановление параметров было наиболее замедленным. К 11-м суткам уровни Д-димера (2,6 мкг/мл), TAT (3,5 мкг/л) и F1+2 (2,3 нмоль/л) оставались выше как референсных значений, так и показателей III группы, что указывает на меньшую эффективность НФГ по сравнению с НМГ (рисунок 7).

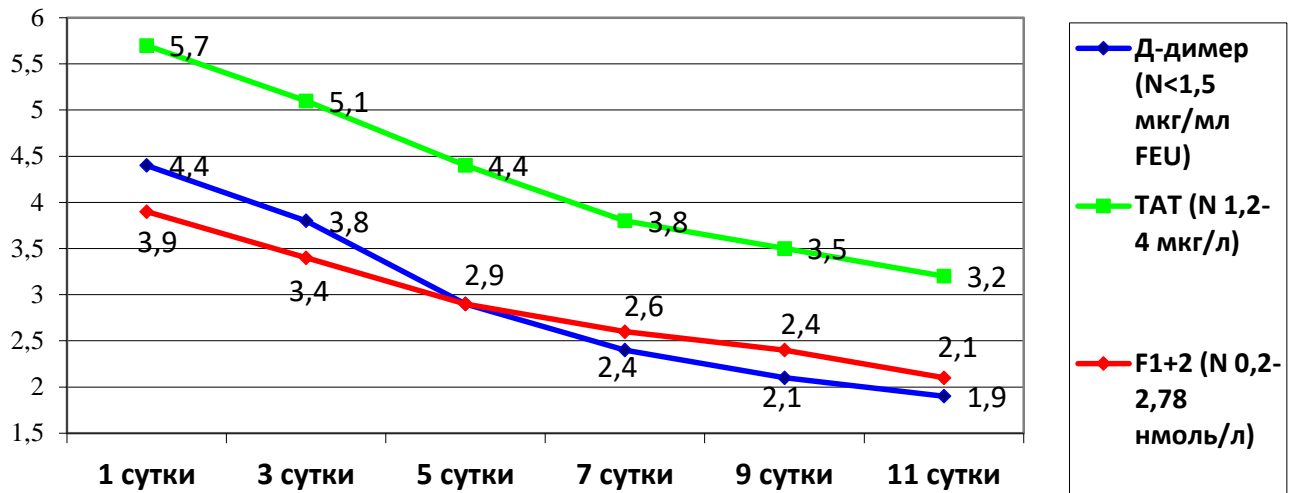


Рисунок 6 - Динамика маркеров ДВС-синдрома в послеоперационном периоде у пациенток III группы

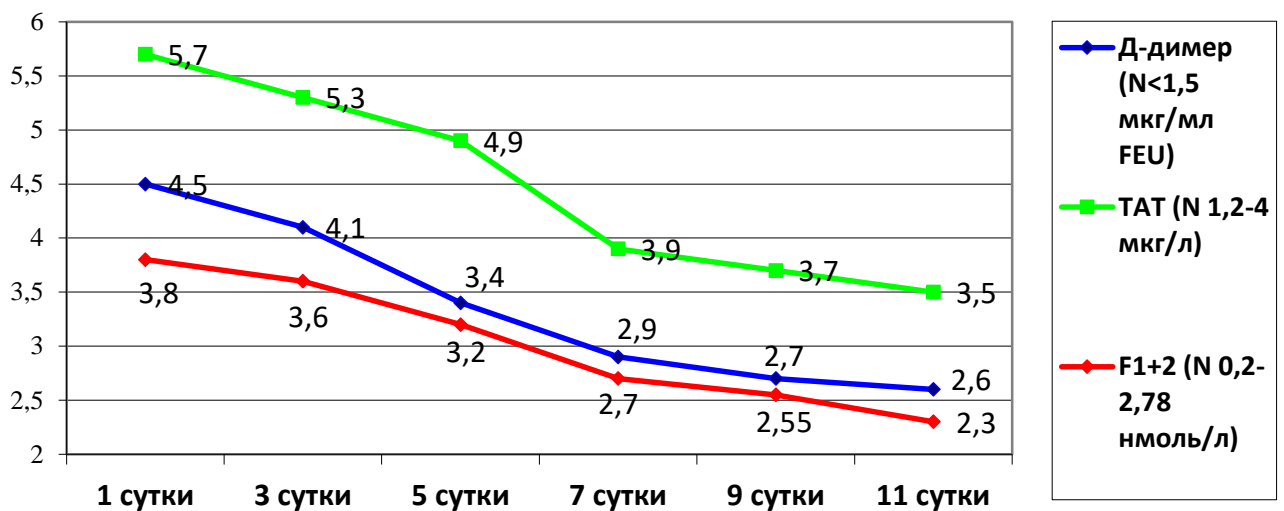


Рисунок 7 - Динамика маркеров ДВС-синдрома в послеоперационном периоде у пациенток IV группы

В группе сравнения, не получавшей АКТ, на протяжении всего послеоперационного периода сохранялась стойкая и волнообразная гиперкоагуляция. Уровень Д-димера достигал максимума на 9-е сутки (5,4 мкг/мл) и не снижался ниже 4,8 мкг/мл к 11-м суткам. Показатели TAT и F1+2 также оставались стабильно повышенными на всех этапах наблюдения, отражая отсутствие контроля над активацией коагуляционного каскада (рисунок 8).

Во всех группах, получавших антикоагулянтную терапию, уровни Д-димера, TAT и F1+2 были достоверно ниже по сравнению с группой без АКТ ($p < 0,05$), при этом наиболее выраженный и быстрый эффект достигался в I группе. Различия между группой сравнения и I-II группами к 11-м суткам составляли в среднем 3,1 мкг/мл по Д-димеру, 2,0 мкг/л по TAT и 1,5 нмоль/л по F1+2 ($p < 0,01$).

Сравнительный анализ различных схем антикоагулянтной профилактики показал, что наилучшие клинико-лабораторные результаты достигались при использовании НМГ с ранним

началом терапии. У пациенток, получавших НМГ за 10 суток до операции с временной отменой за 24 часа до вмешательства и продолжением в послеоперационном периоде, наблюдалась наиболее быстрая и полная нормализация показателей гемостаза. Уже к 7-11 суткам после операции уровни Д-димера, ТАТ и F1+2 достигали референсных значений.

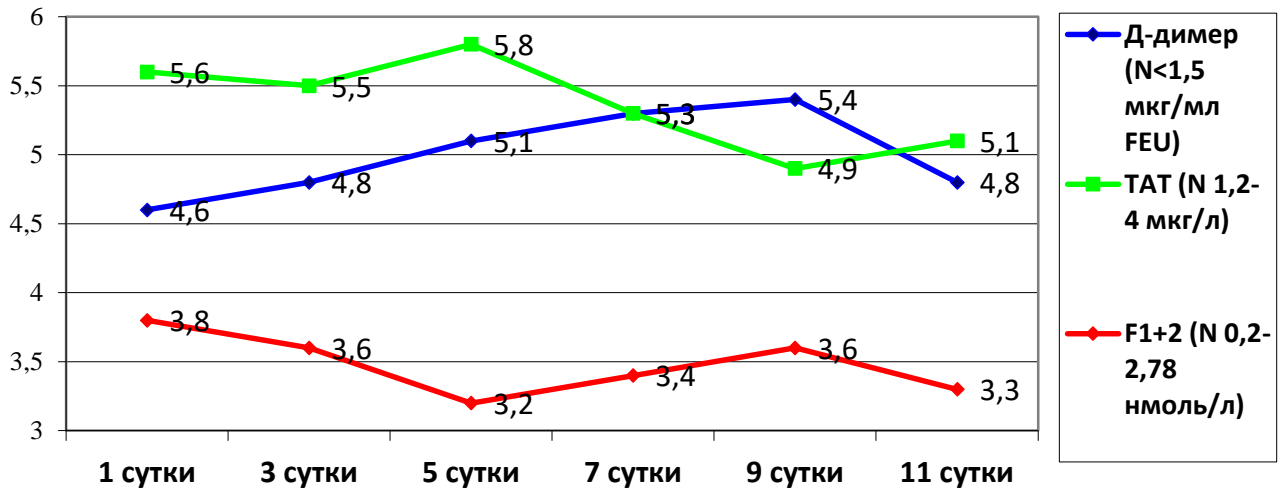


Рисунок 8 - Динамика маркеров ДВС-синдрома в послеоперационном периоде у пациенток группы сравнения (без АКТ)

Важно отметить, что применение НМГ в профилактических дозах с отменой за 24 часа до операции не сопровождалось увеличением интраоперационной кровопотери и не ассоциировалось с развитием умеренных или массивных кровотечений.

Таким образом, результаты исследования убедительно демонстрируют, что раннее предоперационное применение НМГ обеспечивает наиболее эффективное подавление опухоле- и операционно-индуцированной гиперкоагуляции, способствует быстрой стабилизации системы гемостаза и достоверно снижает частоту тромботических осложнений без увеличения геморрагических рисков. Полученные данные обосновывают целесообразность включения ранней антикоагулянтной профилактики НМГ в стандарт ведения онкогинекологических пациенток в периоперационном периоде.

Второй этап исследования

Выявлены выраженные и статистически значимые различия в частоте наследственных и приобретенных форм тромбофилии между основной группой с ВТЭО (I группа), группой без тромботических осложнений (II группа) и контрольной группой (рисунки 9 и 10).

В I группе зафиксирована наибольшая распространённость генетических и приобретенных форм тромбофилии. Циркуляция АФА выявлена у 55,8% пациенток, преимущественно за счёт антител к β 2-гликопротеину I (55,8%), протромбину (39,5%) и аннексину V (11,6%), что указывает на выраженный аутоиммунный компонент тромбофилии. Наследственные формы также встречались значительно чаще: мутация FV Leiden выявлена у 20,6% пациенток, мутация

гена MTHFR - у 93,6% (гомозиготная форма - 41,3%, гетерозиготная - 52,3%). Полиморфизм гена PAI-1 зарегистрирован у 28,4%, тромбоцитарных гликопротеинов - у 44,5% пациенток.

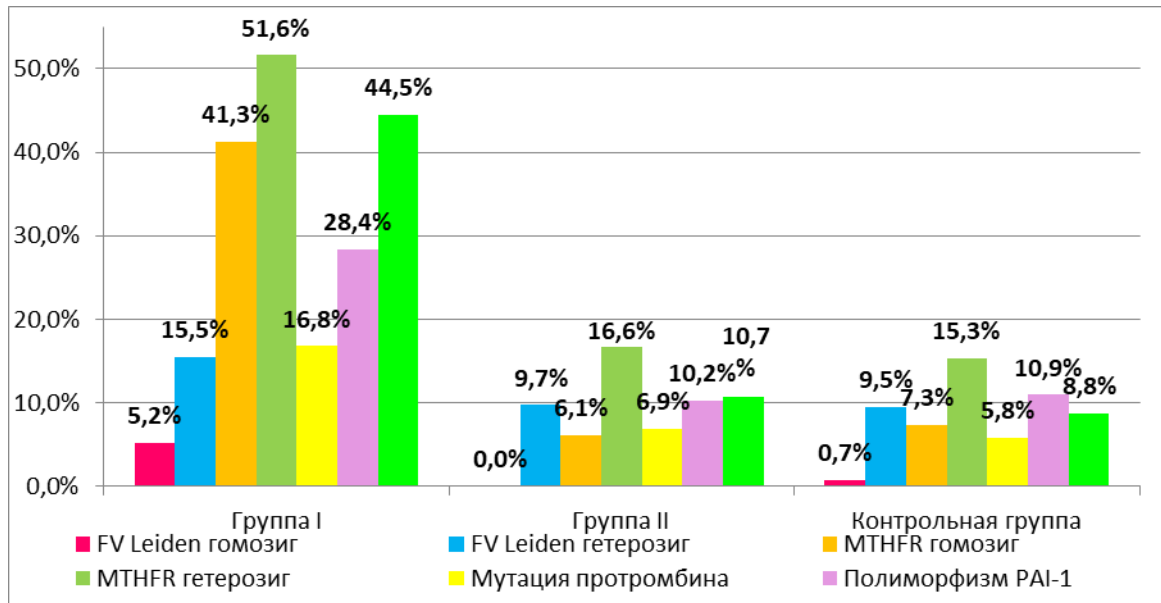


Рисунок 9 - Спектр генетических форм тромбофилии

Во II группе частота тромбофилических факторов была достоверно ниже, чем в I группе ($p < 0,05$), но превышала показатели контрольной группы. Антифосфолипидные антитела выявлены у 23,6% пациенток, преимущественно в виде антител к $\beta 2$ -гликопротеину I (13,1%). Мутация FV Leiden обнаружена у 9,7% пациенток исключительно в гетерозиготной форме. Мутации гена MTHFR зарегистрированы у 22,7% (гомозиготная - 6,1%, гетерозиготная - 16,6%), полиморфизм PAI-1 - у 9,7%, тромбоцитарных гликопротеинов - у 10,2%.

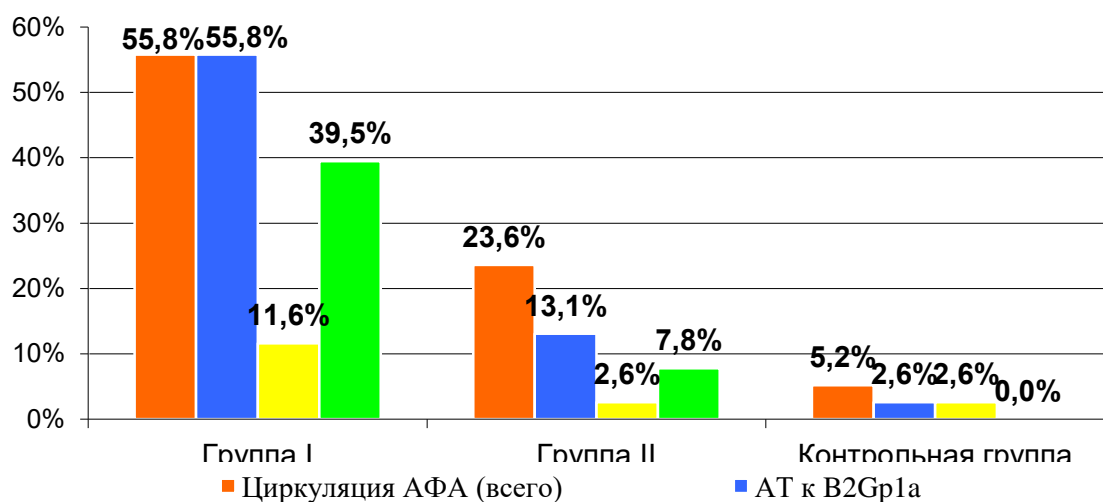


Рисунок 10 - Спектр антифосфолипидных антител

В контрольной группе показатели соответствовали популяционным значениям: антифосфолипидные антитела выявлены у 5,2% пациенток, мутация FV Leiden - у 10,2%,

мутации гена MTHFR - у 22,6%, полиморфизм PAI-1 - у 10,9%, тромбоцитарных гликопротеинов - у 8,8%.

Частота циркуляции антифосфолипидных антител в I группе более чем в два раза превышала показатели II группы и достоверно отличалась от контрольной ($p < 0,01$). Аналогичная тенденция выявлена для мутаций гена MTHFR, полиморфизма PAI-1 и тромбоцитарных гликопротеинов. Мутация FV Leiden значительно чаще регистрировалась у пациенток I группы, что коррелировало с наличием ВТЭО в анамнезе. Таким образом, наличие ВТЭО в анамнезе характеризуется сочетанием приобретённых аутоиммунных и наследственных форм тромбофилии, формирующих высокий тромботический риск.

Третий этап исследования

Проведён анализ диагностической значимости уровней ADAMTS13 и vWF у пациенток с злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы. В исследование включены 74 пациентки с ЗНО I-III стадий, из которых 34 имели верифицированные эпизоды ВТЭО (I группа), а 40 - не имели тромботических осложнений в анамнезе (II группа). Контрольную группу составили 25 практически здоровых женщин. Группы были сопоставимы по возрасту, стадии опухолевого процесса и характеру противоопухолевого лечения.

Для стратификации риска ВТЭО использованы три валидированные прогностические модели: Khorana, Vienna CATS и TiC-Onco. По шкале Khorana высокий риск (≥ 3 баллов) был выявлен у 52,9% пациенток с ВТЭО и лишь у 12,5% пациенток без тромбозов. При этом значительная часть больных без клинических эпизодов ВТЭО также попадала в группы умеренного риска, что ограничивает специфичность данной шкалы у онкогинекологических пациенток. Использование шкалы Vienna CATS, включающей уровень Д-димера, позволило повысить точность стратификации: высокий риск был выявлен у 58,8% пациенток с ВТЭО против 15,0% в группе без тромбозов. Наиболее высокой чувствительностью и соответствием клиническим данным обладала шкала TiC-Onco. В группу высокого риска по данной модели были отнесены 67,6% пациенток с ВТЭО и лишь 17,5% пациенток без тромбозов. Учитывая включение генетических факторов тромбофилии и особенностей противоопухолевого лечения, шкала TiC-Onco продемонстрировала наилучшее совпадение между расчётным риском и фактическими тромботическими событиями.

Комплексный анализ уровней ADAMTS13 и фактора фон Виллебранда (vWF) у пациенток с злокачественными новообразованиями женских половых органов выявил достоверные различия между группами, сформированными по наличию или отсутствию тромботических осложнений (таблица 1).

Таблица 1 - 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 ME/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 ME/мл)	6,35±2,76*#	4,91±1,78*#	2,14±0,63#	1,62±0,78#	0,25±0,17
Уровень vWF ME/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					

До начала ПХТ наиболее выраженные нарушения системы гемостаза были зафиксированы у пациенток с тромботическим анамнезом, особенно при РЯ. В этой когорте отмечалось статистически значимое снижение уровня и активности ADAMTS13, сопровождающееся повышением концентрации его ингибитора. Аналогичные, но менее выраженные изменения выявлены у больных РШМ. В контрольной группе показатели ADAMTS13 и его активности находились в пределах физиологической нормы, что отражает сохранённую функцию эндотелия.

Анализ уровня vWF продемонстрировал его выраженное повышение у пациенток с тромботическими осложнениями, преимущественно при РЯ. В контрольной группе уровень vWF оставался стабильным и соответствовал физиологической норме.

Наиболее информативным показателем оказался интегральный индекс vWF/ADAMTS13. Его значения были достоверно выше у пациенток с тромботическим анамнезом по сравнению как с онкологическими больными без ВТЭО, так и с контрольной группой (p<0,01). Эти изменения отражают степень эндотелиальной дисфункции и тромбогенного потенциала опухолевого процесса и подтверждают высокую прогностическую значимость соотношения vWF/ADAMTS13 для индивидуальной стратификации риска ВТЭО и обоснования профилактической АКТ.

После проведения 1-2 курсов полихимиотерапии у всех пациенток повторно оценивались показатели, характеризующие функциональное состояние оси vWF/ADAMTS13. На фоне ПХТ во всех исследуемых группах отмечались однонаправленные неблагоприятные изменения системы гемостаза: снижение уровня и активности ADAMTS13 в сочетании с ростом его

ингибиторной активности и повышением концентрации vWF. Эти изменения были наиболее выражены у пациенток с тромботическим анамнезом, особенно при РЯ (таблица 2).

Таблица 2 - 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 ME/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 ME/мл)	7,58±3,52*#	5,18±2,71*#	2,64±1,04*#	2,13±0,89*#	0,25±0,17
Уровень vWF ME/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					

Интегральный показатель vWF/ADAMTS13 продемонстрировал наибольшую чувствительность к изменениям гемостатического баланса. Его значения были достоверно выше у пациенток с тромботическими осложнениями по сравнению с онкологическими больными без ВТЭО и контрольной группой, особенно при раке яичников.

С учётом высокого риска рецидивирования венозных тромбоэмболических осложнений пациенткам I группы была назначена профилактическая АКТ препаратами НМГ. Профилактическое введение НМГ начинали за 6 часов до курса ПХТ и продолжали в течение всего периода лечения с завершением через 72 часа после окончания ПХТ. При развитии тромбоцитопении проводилась коррекция дозы, а при выраженном снижении уровня тромбоцитов терапию временно прекращали. Нормализация лабораторных показателей коагуляции, как правило, отмечалась в течение 2-3 суток после завершения очередного курса ПХТ. Во всех подгруппах пациенток выявлена достоверно положительная динамика ключевых показателей гемостатического баланса (таблица 3).

На фоне профилактической антикоагулянтной терапии отмечено статистически значимое повышение уровня ADAMTS13 и снижение концентрации ее ингибитора, что свидетельствует о восстановлении функциональной активности протеазы. Параллельно регистрировалось достоверное снижение уровня vWF и интегрального показателя протромботического потенциала

- соотношения vWF/ADAMTS13. Дополнительно зафиксировано значимое снижение концентрации Д-димера, отражающее уменьшение фибринолиза и общей тромботической нагрузки.

Таблица 3 - 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				

Таким образом, профилактическое применение НМГ у онкогинекологических пациенток высокого тромботического риска обеспечивает не только эффективную профилактику ВТЭО, но и способствует коррекции ключевых нарушений системы гемостаза.

Несмотря на проводимую профилактическую АКТ, в группе пациенток с РЯ зарегистрированы 2 случая (8,7%) ТГВ и 1 случай тромботической микроангиопатии, среди больных РШМ отмечен 1 случай (9,1%) ГТВ нижних конечностей. У пациенток II группы, получавших ПХТ без назначения профилактической АКТ, несмотря на менее выраженное повышение уровня vWF по сравнению с I группой, выявлено достоверное увеличение соотношения vWF/ADAMTS13 относительно контрольной группы: при раке яичников - 1,13, при раке шейки матки - 1,02 против 0,65 в контрольной группе (p<0,01). В отсутствие НМГ у больных РЯ зарегистрированы 3 случая (15,0%) ТГВ, 1 случай (5,0%) ТЭЛА и 1 случай (5,0%) ТМА, что составило суммарно 25,0% тромботических осложнений. В подгруппе пациенток с РШМ выявлены 2 случая (10,0%) ТГВ и 1 случай (5,0%) ТЭЛА, общая частота ВТЭО составила 15,0%.

Особое значение в стратификации риска принадлежит индексу vWF/ADAMTS13, отражающему баланс между прокоагулянтной активностью и эндогенными антикоагулянтными механизмами. Повышение данного соотношения, обусловленное ростом уровня vWF и снижением активности ADAMTS13, ассоциировано с выраженным протромботическим состоянием, высоким риском рецидивов ВТЭО и неблагоприятным течением онкологического

процесса. Наиболее выраженные сдвиги данного показателя выявлены у пациенток с РЯ и тромботическими осложнениями в анамнезе, что подчёркивает его высокую прогностическую значимость в онкогинекологической практике (рисунок 11).

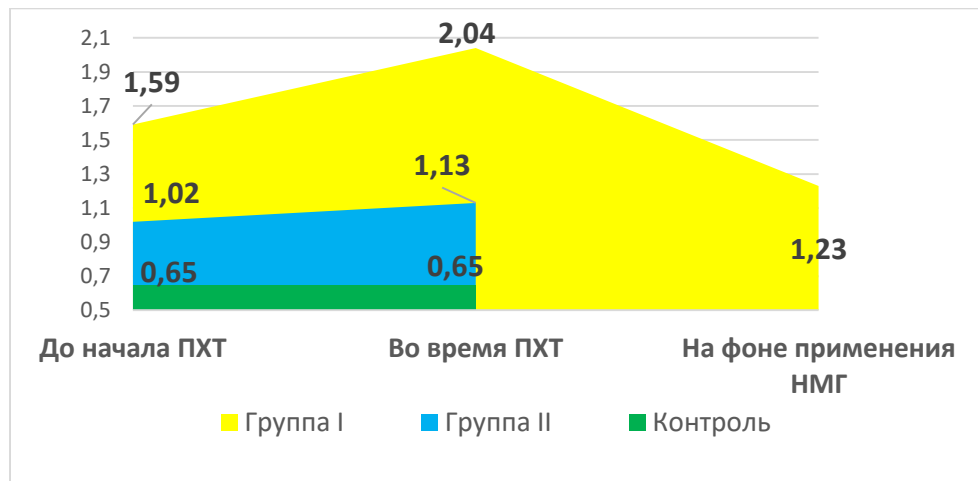


Рисунок 11 - Изменение соотношения VWF/ADAMTS13 в процессе ведения пациенток с РЯ

У пациенток с РШМ изменения соотношения vWF/ADAMTS13 были выражены в меньшей степени по сравнению с больными эпителиальным РЯ. Соответственно, меньшая вариабельность индекса vWF/ADAMTS13 может рассматриваться как отражение более стабильного эндотелиального гомеостаза и менее выраженного гиперкоагуляционного сдвига на фоне проводимой химиотерапии (рисунок 12).

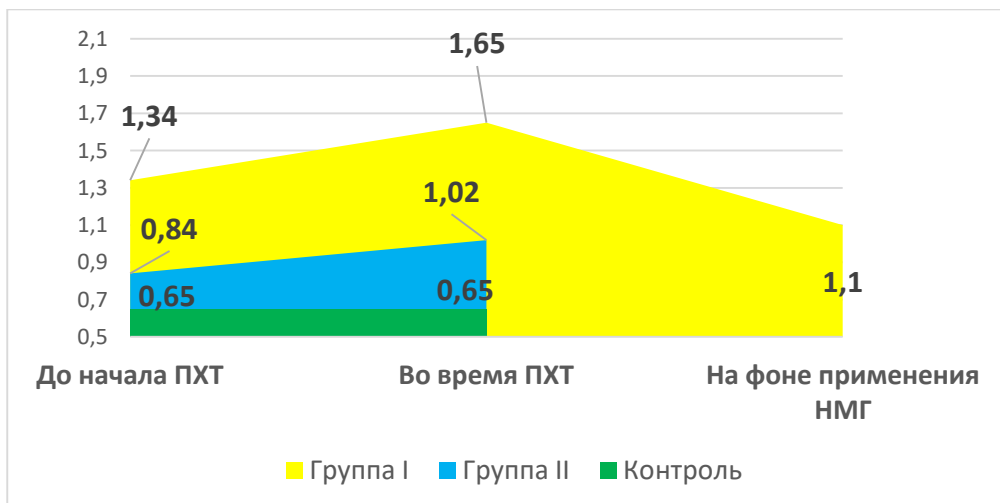


Рисунок 12 - Изменение соотношения VWF/ADAMTS13 в процессе ведения пациенток с РШМ (аденокарцинома цервикального канала)

Повышение vWF при одновременном снижении активности ADAMTS13 приводит к накоплению ультравысокомолекулярных мультимеров vWF и формированию выраженного протромботического фенотипа. В проведённом исследовании показано, что динамика соотношения vWF/ADAMTS13 наиболее точно ассоциирована с клинической реализацией

ВТЭО. Превышение порогового значения $\geq 1,6$ после 1-2 курсов ПХТ достоверно коррелировало с развитием тромботических осложнений. В группе пациенток с ВТЭО значение индекса $\geq 1,6$ выявлено у 70,6%, тогда как в группе без тромбозов - лишь у 10,0%, что свидетельствует о высокой специфичности показателя. Диапазон 1,5-1,6 может рассматриваться как зона предгиперкоагуляционного состояния, требующая динамического мониторинга. ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую ценность показателя: AUC составила 0,87, что превосходит эффективность общепринятых шкал оценки риска ВТЭО (рисунок 13). После проведения ПХТ во всех группах отмечено нарастание соотношения vWF/ADAMTS13 (до 1,65 при РШМ и 2,04 при РЯ), отражающее усиление эндотелиальной дисфункции и тромбогенного потенциала. С использованием индекса Юдена определено оптимальное пороговое значение соотношения vWF/ADAMTS13, обеспечивающее наилучший баланс чувствительности и специфичности. Максимальное значение индекса (0,61) достигалось при пороге 1,6, при котором чувствительность составила 71%, а специфичность - 90%. Данный порог позволяет корректно идентифицировать большинство пациенток с последующим развитием тромботических осложнений при минимальном риске гипердиагностики и необоснованного назначения антикоагулянтной терапии.

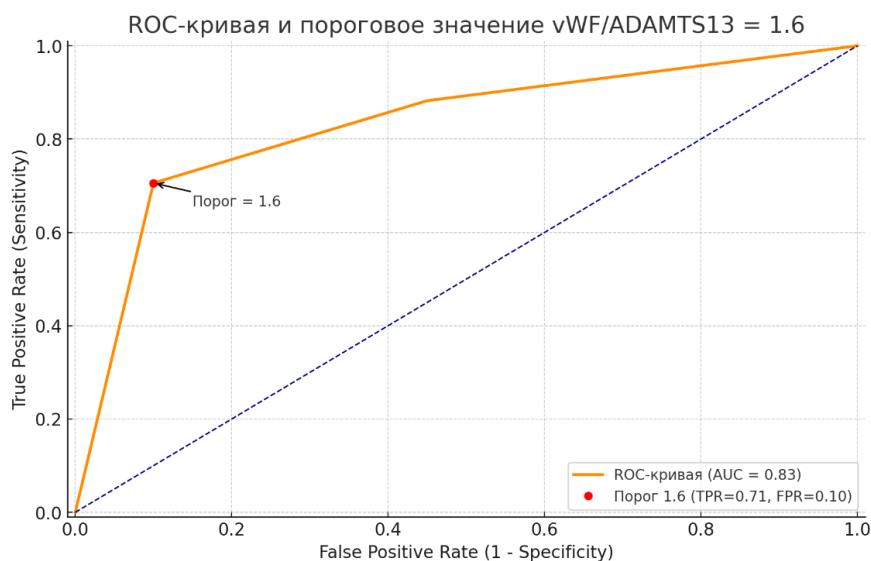


Рисунок 13 - ROC-кривая для определения значимости соотношения vWF/ADAMTS13 в прогнозировании риска тромбозов у онкогинекологических больных

Результаты исследования обосновывают целесообразность внедрения порогового значения vWF/ADAMTS13 $\geq 1,6$ в клинические алгоритмы оценки риска ВТЭО у онкологических пациенток. Использование данного критерия позволяет оптимизировать отбор больных для превентивной антикоагулянтной терапии и реализовать персонализированный подход в условиях отсутствия унифицированных рекомендаций по тромбопрофилактике.

Четвертый этап исследования

Выбор пациенток с РЯ для исследования влияния химиотерапии на систему свёртывания крови был обусловлен совокупностью патофизиологических, клинических и эпидемиологических факторов, делающих данную нозологическую группу наиболее репрезентативной для анализа опухолеассоциированной гиперкоагуляции. В прогностической шкале Khorana пациентки с РЯ отнесены к группе высокого риска развития венозных тромбоэмболических осложнений, частота которых, по данным клинических исследований, в 2-3 раза превышает таковую при других солидных опухолях (Khorana 2021). Кроме того, пациентки с РЯ формируют относительно однородную группу с точки зрения патогенеза, клинического течения и стандартов противоопухолевого лечения, что позволяет минимизировать влияние смешивающих факторов и сконцентрироваться на оценке прямого влияния химиотерапии на параметры системы гемостаза.

В результате проведения химиотерапии выявлены выраженные различия в динамике показателей системы гемостаза в зависимости от применяемой стратегии антикоагулянтной профилактики. Характер и степень нормализации гемостазиологических параметров существенно различались между группами пациенток, получавших НМГ (I группа), ПОАК (II группа) и не получавших антикоагулянтную профилактику (III группа) (таблица 4).

Таблица 4 - 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%

В I группе при снижении уровня тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ выполнялась коррекция дозы НМГ до 2500 анти-Ха МЕ 1 раз в сутки, что потребовалось у 7 пациенток (6,7%). При падении числа тромбоцитов ниже $25 \times 10^9/\text{л}$ антикоагулянтная терапия временно прекращалась у 3 больных (2,9%). Во II группе при снижении уровня тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ проводилась немедленная отмена ПОАК, что было обусловлено высоким риском геморрагических осложнений и ограниченными возможностями обратимости их действия; полная отмена терапии потребовалась у 12 пациенток (11,5%).

Сохранение нормального состояния системы гемостаза отмечено у 18 пациенток I группы (17,3%) и у 17 пациенток II группы (16,3%), тогда как в III группе нормокоагуляция сохранялась лишь у 2 больных (1,9%), что достоверно ниже по сравнению с группами, получавшими антикоагулянтную профилактику ($p<0,05$). Компенсированная форма ДВС-синдрома с гиперфункцией тромбоцитов выявлялась у 29 пациенток I группы (27,9%) и у 33 пациенток II группы (31,7%), при отсутствии достоверных различий между этими группами. В III группе данный вариант регистрировался реже - у 16 больных (15,2%; $p<0,05$), что отражает прогрессирование нарушений гемостаза при отсутствии профилактики. Субкомпенсированный ДВС-синдром с выраженной гиперкоагуляцией выявлен у 45 пациенток I группы (43,3%) и у 39 пациенток II группы (37,5%), при сопоставимой эффективности НМГ и ПОАК. В III группе данный вариант регистрировался наиболее часто - у 51 больной (48,6%), что достоверно превышало показатели групп I и II ($p<0,05$). Декомпенсированный ДВС-синдром с тромбоцитопатией и тромбоцитопенией потребления развился у 12 пациенток I группы (11,5%) и у 15 пациенток II группы (14,4%), тогда как в III группе его частота достигала 34,3% (36 пациенток), что достоверно выше по сравнению с группами, получавшими АКТ ($p<0,05$).

Частота клинических осложнений также зависела от наличия и вида антикоагулянтной профилактики. ТГВ зарегистрирован у 9,6% пациенток I группы, у 7,7% - II группы и у 16,2% - III группы. Частота ТЭЛА составила 2,9%, 1,9% и 7,6% соответственно. Умеренные геморрагические осложнения отмечены у 4,8% больных I группы, у 6,7% - II группы и у 18,1% - III группы.

Таким образом, применение АКТ достоверно снижало частоту как тромботических, так и геморрагических осложнений по сравнению с отсутствием профилактики ($p<0,05$), при сопоставимой эффективности и приемлемом профиле безопасности НМГ и ПОАК. 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.

Пятый этап исследования

В ходе анализа клинических данных изучено тяжёлое течение COVID-19 у 72 пациенток с онкогинекологической патологией, находившихся на стационарном лечении. Структура злокачественных новообразований включала РТМ ($n=22$), РШМ ($n=19$), РЯ ($n=24$) и РВ ($n=7$). Средний возраст пациенток составил $56,96\pm 7,55$ года. Длительность госпитализации варьировала от 7 до 19 суток и в среднем составляла $13,0\pm 3,79$ суток, что отражает тяжёлое и затяжное течение

инфекционного процесса у данной категории больных. Более чем у половины пациенток (51,4%) потребовался перевод в отделение интенсивной терапии.

Оценка тяжести состояния проводилась с учётом объёма поражения лёгочной ткани по данным КТ, наличия дыхательной недостаточности и выраженности синдрома системного воспалительного ответа. При поступлении у 63,9% пациенток выявлена степень поражения КТ-2, у 36,1% - КТ-3, что свидетельствует о высокой частоте выраженного поражения лёгких у онкогинекологических больных с COVID-19.

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 5).

На 3-и сутки наблюдения достоверных различий в уровнях Д-димера (p=0,089) и С-реактивного белка (p=0,062) выявлено не было. К 7-м суткам зафиксировано статистически значимое повышение обоих показателей (p<0,01), отражающее нарастание коагуляционного и воспалительного ответа. В последующие сроки динамика Д-димера не достигала статистической значимости (10-е сутки: p=0,103; 14-е сутки: p=0,072). В отношении СРБ отмечено достоверное снижение к 10-му дню (p=0,033) с последующим вторичным повышением к 14-м суткам (p=0,027), что, вероятно, связано с сохраняющейся тяжестью состояния пациенток, продолжавших стационарное лечение. Уровень IL-6 не демонстрировал значимых колебаний (p=0,14), что может быть обусловлено исходно высокой активностью воспалительного ответа.

Таблица 5 - 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

Несмотря на проведение АКТ, клинически значимые тромботические осложнения были зарегистрированы у 13 пациенток (18,1%), включая 9 случаев ТГВ (12,5%) и 4 эпизода ТЭЛА (5,6%). Летальный исход вследствие тромботических осложнений наступил в 9 случаях (6 ТГВ и 3 ТЭЛА). В целом от острой сердечно-лёгочной недостаточности скончались 14 пациенток (19,44%), преимущественно на 16-19 сутки госпитализации, что подчёркивает критическую роль

тромбовоспалительных механизмов в структуре неблагоприятных исходов тяжёлого COVID-19 у онкогинекологических больных (рисунок 14).

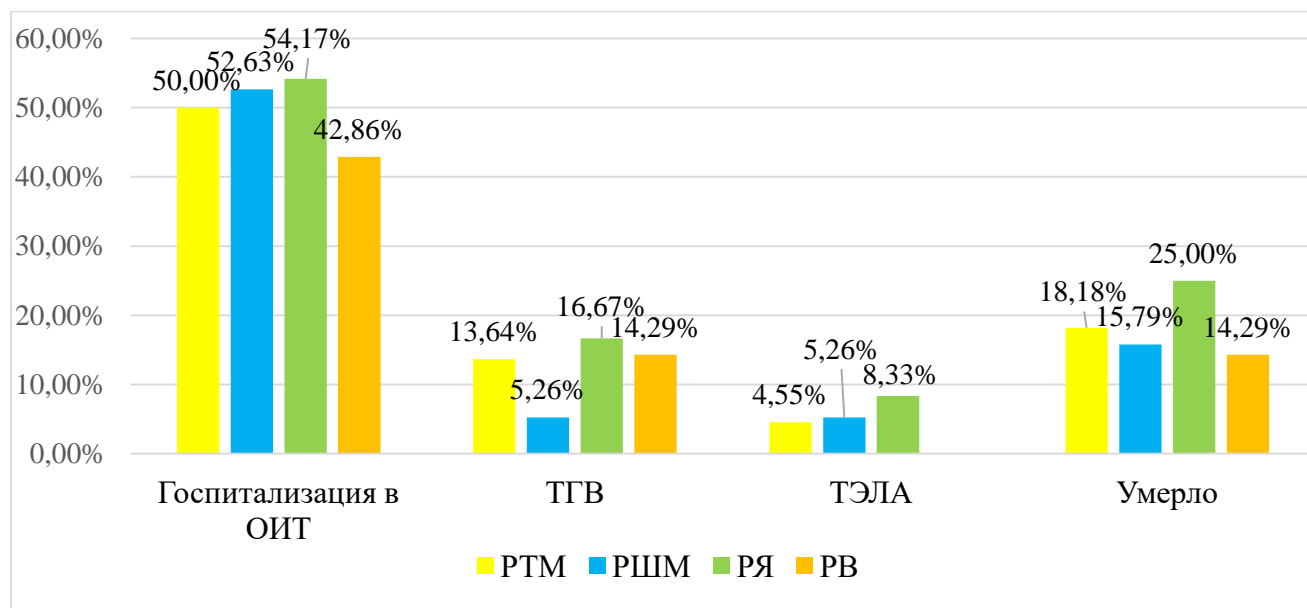


Рисунок 14 - Неблагоприятные исходы тяжелого течения COVID-19 у пациенток с ЗНО женских половых органов

Одним из ключевых направлений исследования являлась оценка прогностической значимости нарушений системы гемостаза, в частности показателей оси vWF/ADAMTS13. На 3-7 сутки у всех пациенток определяли уровень и активность ADAMTS13, концентрацию его специфического ингибитора, уровень vWF с последующим расчётом соотношения vWF/ADAMTS13. В целом по группе средние значения составили: ADAMTS13 - $889,6 \pm 186,3$ МЕ/л, активность - $0,68 \pm 0,40$ МЕ/мл, ингибитор ADAMTS13 - $6,72 \pm 3,41$ МЕ/мл, vWF - $1935,6 \pm 382,9$ МЕ/л, соотношение vWF/ADAMTS13 - $2,38 \pm 0,99$, при выраженной межиндивидуальной вариабельности показателей (таблица 6).

Таблица 6 - Показатели оси vWF/ADAMTS13 у пациенток с тяжелым течением COVID-19

Показатель	Референсные значения	М ± σ
Уровень ADAMTS13, МЕ/л	410-1410	$889,60 \pm 186,31$
Активность ADAMTS13, МЕ/мл	0,5-1,6	$0,68 \pm 0,40$
Ингибитор ADAMTS13, МЕ/мл	< 0,4	$6,72 \pm 3,41$
Уровень vWF, МЕ/л	500-2000	$1935,57 \pm 382,92$
Соотношение vWF/ADAMTS13		$2,38 \pm 0,99$

В подгруппе пациенток, нуждавшихся в лечении в ОИТ (n=37), вариабельность показателей снижалась на фоне значительного усиления коагуляционного дисбаланса: уровень ADAMTS13 составил $738,4 \pm 107,9$ МЕ/л, активность - $0,35 \pm 0,16$ МЕ/мл, ингибитор - $9,45 \pm 2,03$ МЕ/мл, vWF - $2258,2 \pm 182,6$ МЕ/л, соотношение vWF/ADAMTS13 - $3,16 \pm 0,74$. Все параметры достоверно

отличались от значений у пациенток без необходимости интенсивной терапии ($p < 0,01$) (таблица 7).

Таблица 7 - 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

Особое внимание заслуживают результаты анализа подгруппы пациенток с летальным исходом ($n=14$). В данной когорте выявлены наиболее выраженные нарушения оси vWF/ADAMTS13: уровень ADAMTS13 составил 648,3±67,4 МЕ/л, его активность - 0,2±0,1 МЕ/мл, концентрация ингибитора - 11,2±1,4 МЕ/мл, уровень vWF - 2407,9 ± 130,9 МЕ/л, соотношение vWF/ADAMTS13 - 3,8 ± 0,6. Указанные показатели достоверно отличались как от значений у пациенток, находившихся на стандартном стационарном лечении, так и от выживших больных, переведённых в ОИТ ($p < 0,01$) (таблица 8).

Таблица 8 - Показатели оси vWF/ADAMTS13 у скончавшихся от COVID-19 пациентов

Показатель	Референсные значения	М ± σ
Уровень ADAMTS13, МЕ/л	410-1410	648,3 ± 67,4
Активность ADAMTS13, МЕ/мл	0,5-1,6	0,2 ± 0,1
Ингибитор ADAMTS13, МЕ/мл	< 0,4	11,2 ± 1,4
Уровень vWF, МЕ/л	500-2000	2407,9 ± 130,9
Соотношение vWF/ADAMTS13		3,8 ± 0,6

Наибольшую прогностическую значимость в исследовании продемонстрировало соотношение vWF/ADAMTS13. У всех пациенток с тяжёлым течением COVID-19, переведённых в отделение интенсивной терапии, данный показатель превышал 2,1, а при развитии тромботических осложнений - 3,3, достигая в среднем 4,0±0,48. Среди 14 пациенток с летальным исходом значения соотношения были ещё выше - 3,8 ± 0,6, что сочеталось с выраженным снижением активности ADAMTS13 и повышением уровня его ингибитора. Полученные данные позволяют рассматривать соотношение vWF/ADAMTS13 как ранний индикатор эндотелиальной дисфункции, предиктор развития ДВС-синдрома и системного воспалительного ответа у онкологических больных.

ROC-анализ подтвердил высокую прогностическую ценность данного показателя в отношении неблагоприятных исходов у онкологических пациенток с COVID-19. Соотношение vWF/ADAMTS13 обладало высокой диагностической эффективностью для прогнозирования

летальности (AUC=0,89; 95% ДИ 0,85-0,93) (рисунок 15), а также развития жизнеугрожающих тромботических осложнений - ТГВ и/или ТЭЛА (AUC=0,91; 95% ДИ 0,87-0,95) (рисунок 16).

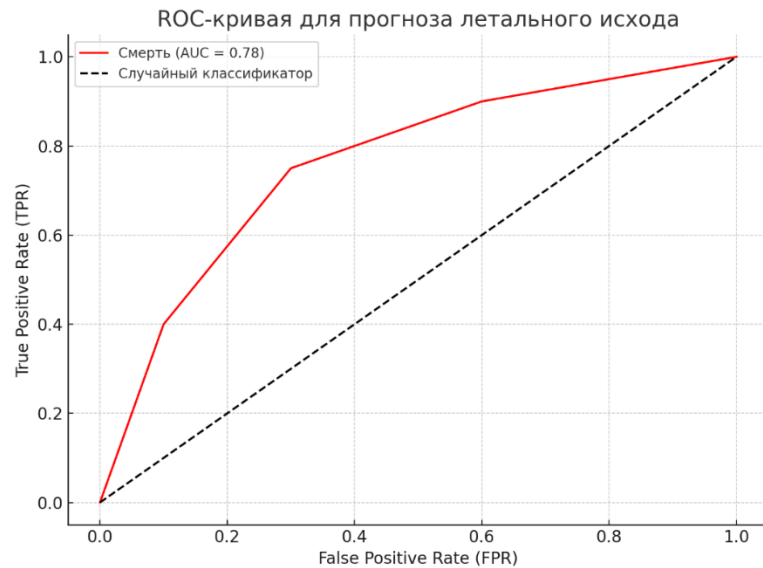


Рисунок 15 - ROC-кривая для определения значимости соотношения vWF/ADAMTS13 в прогнозировании летального исхода у онкогинекологических больных с тяжелой инфекцией COVID-19

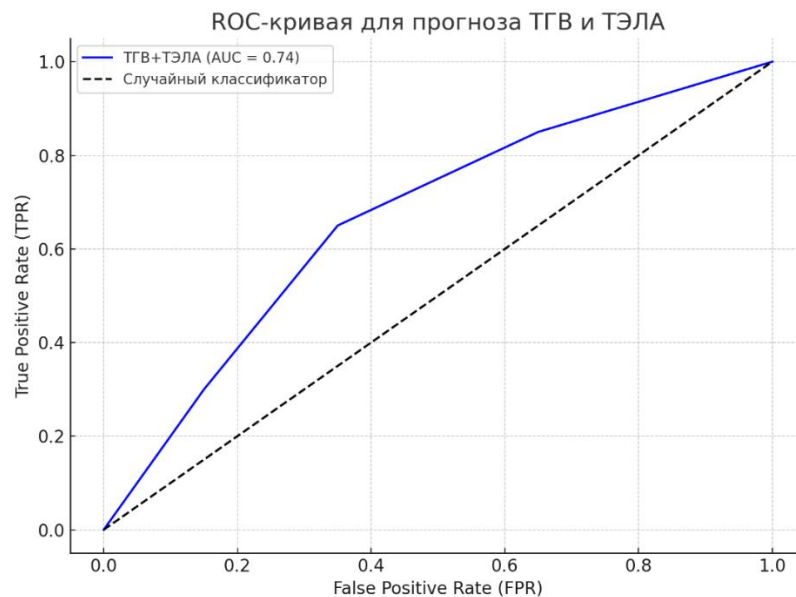


Рисунок 16 - ROC-кривая для определения значимости соотношения vWF/ADAMTS13 в прогнозировании риска тромботических осложнений у онкогинекологических больных с тяжелой инфекцией COVID-19

При прогнозировании летального исхода площадь под ROC-кривой (AUC) для соотношения vWF/ADAMTS13 составила 0,78, что свидетельствует о достаточной дискриминирующей способности показателя. Оптимальное пороговое значение, определённое по критерию Юдена, составило 2,9, при котором достигался наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью.

При анализе прогностической значимости показателя в отношении развития тромботических осложнений (ТГВ и/или ТЭЛА) площадь под ROC-кривой составила 0,74, что указывает на приемлемую прогностическую ценность. Пороговое значение соотношения vWF/ADAMTS13 для тромбозов составило 2,7, что несколько ниже, чем для летального исхода. Повышение индекса выше данного уровня может рассматриваться как предиктор тромбообразования на фоне активного опухолевого процесса и системного воспаления, ассоциированного с COVID-19.

Таким образом, тяжёлое течение COVID-19 у онкогинекологических пациенток характеризовалось сочетанным снижением уровня и активности ADAMTS13 при выраженном повышении vWF, отражающим глубокий тромбовоспалительный дисбаланс. Значение соотношения vWF/ADAMTS13 $>2,1$ было зафиксировано у всех пациенток, находившихся в ОИТ, что позволяет рассматривать данный показатель как ранний маркёр неблагоприятного течения заболевания. У пациенток с развившимися ТГВ или ТЭЛА ($n=13$) индекс превышал 3,3 и в среднем составлял $4,0 \pm 0,48$, что подтверждает его потенциальную предиктивную ценность в отношении тромботических осложнений.

Шестой этап исследования

Была выполнена оценка клинических исходов у пациенток с РЯ III-IV стадии с рецидивирующими эпизодами ВТЭО. Основную группу (I) составили 66 пациенток, получавших длительную АКТ в режиме вторичной профилактики тромбозов. В группу сравнения (II) включены 60 пациенток, сопоставимых по возрасту, стадии заболевания и объёму противоопухолевого лечения, но не получавших длительную АКТ в отдалённом периоде.

По результатам стратификации тромботического риска по шкале Khorana высокий риск ВТЭО (≥ 3 баллов) достоверно чаще выявлялся у пациенток I группы - у 38 женщин (57,6%) по сравнению с 14 пациентками (23,3%) группы II. Напротив, промежуточный риск (1-2 балла) преобладал в группе сравнения и регистрировался у 76,7% пациенток против 42,4% в основной группе ($p < 0,01$). Использование модифицированной шкалы Vienna CATS с включением уровня Д-димера позволило более чётко дифференцировать группы. Высокий риск ВТЭО был выявлен у 41 пациентки основной группы (62,1%), тогда как в группе сравнения аналогичный уровень риска отмечался лишь у 11 больных (18,3%). В категории среднего риска, напротив, доминировали пациентки без длительной АКТ - 81,7% против 37,9% в основной группе, различия носили статистически значимый характер ($p < 0,01$) (таблица 9).

Сходная закономерность была получена и при использовании шкалы TiC-Onco, учитывающей молекулярно-генетические предикторы тромботического риска. В основной группе высокий риск по данной шкале был выявлен у 48 пациенток (72,7%), тогда как в группе

сравнения - лишь у 16 женщин (26,7%) ($p < 0,01$). Напротив, средний уровень риска достоверно преобладал у пациенток без эпизодов ВТЭО и составил 73,3% против 27,3% в группе с тромботическим анамнезом. Полученные данные подтверждают значимую роль генетически детерминированных факторов в формировании тромботического риска у онкогинекологических пациенток.

Таблица 9 - 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

С целью углублённой оценки наследственной предрасположенности всем участницам был выполнен молекулярно-генетический анализ. У пациенток I группы наличие как минимум одной тромбофилической мутации выявлено у 48 женщин (72,7%). Наиболее часто регистрировались полиморфизмы гена MTHFR (гетерозиготная форма - 24,2%, гомозиготная - 19,7%), полиморфизмы тромбоцитарных гликопротеинов (18,2%) и гена PAI-1 (16,7%). Гетерозиготные формы мутаций FV Leiden и протромбина выявлены у 12,0% и 12,1% пациенток соответственно. В группе сравнения у большинства пациенток (73,3%) тромбофилические мутации отсутствовали, мутации факторов V и II выявлялись существенно реже, а гомозиготные формы практически не встречались. Межгрупповой анализ показал достоверно более высокую частоту полиморфизмов гена MTHFR и тромбоцитарных гликопротеинов у пациенток с ВТЭО ($p < 0,01$). Для мутаций факторов V, II и гена PAI-1 выявлен тренд к большей распространённости в основной группе без достижения статистической значимости. Включение уровня Д-димера в модифицированную шкалу Vienna CATS и применение шкалы TiC-Onco позволили повысить чувствительность стратификации риска и подтвердили ведущую роль наследственных факторов в формировании тромботического риска у онкогинекологических больных.

Сравнительный анализ прогностической значимости шкал Khorana, Vienna-CATs и TiC-Onco у пациенток с РЯ III-IV стадии, выполненный с использованием ROC-анализа, выявил

различия в их диагностической эффективности. Наибольшую прогностическую точность в прогнозировании рецидивирующих ВТЭО продемонстрировала шкала TiC-Onco, для которой площадь под ROC-кривой составила 0,73. Полученный показатель свидетельствует о хорошем уровне дискриминирующей способности модели и подтверждает её преимущество в выявлении пациенток с высоким риском тромботических осложнений за счёт учёта как клинических, так и молекулярно-генетических факторов (рисунок 17).

Пациенткам I группы с рецидивирующими ВТЭО проводилась длительная АКТ продолжительностью 60-72 месяца. Все больные получали ПОАК (дабигатран 50 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 10 мг 1 раз в сутки или апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки) с учётом функции почек, показателей гемостаза и уровня Д-димера. При признаках рецидива ВТЭО или геморрагических осложнений выполнялась индивидуальная коррекция терапии. Полученные клинические результаты были сопоставлены с данными пациенток, не получавших длительную АКТ, что позволило оценить влияние терапии на риск повторных тромботических эпизодов. Дабигатран получали 30 пациенток (45,5%), преимущественно при сохранённом клиренсе креатинина и низком риске желудочно-кишечных кровотечений. Ривароксабан использовался у 24 больных (36,4%) как базовый препарат длительной профилактики. Апиксабан был назначен 12 пациенткам (18,1%) при наличии сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта или повышенной склонности к кровотечениям, что отражает его более благоприятный профиль безопасности в онкологической популяции.

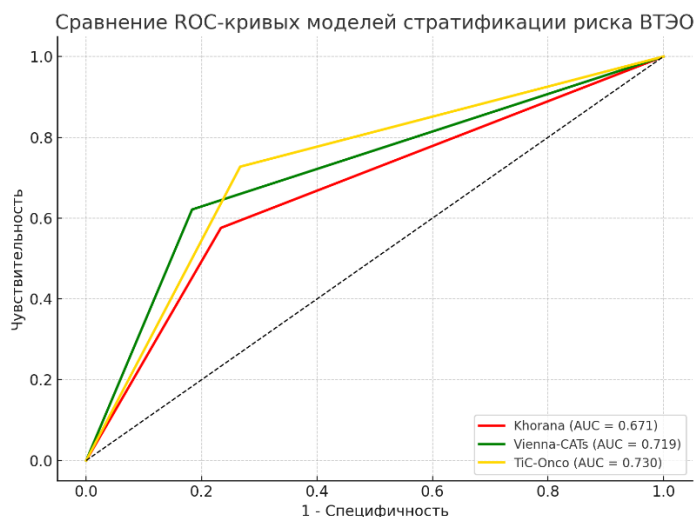


Рисунок 17 - Сравнение различных шкал оценки риска ВТЭО

В ходе проспективного наблюдения продолжительностью 60-72 месяца в группе длительной АКТ рецидивы ВТЭО были зарегистрированы у 12 пациенток (18,2%), включая 8 случаев ТГВ (12,1%) и 4 эпизода ТЭЛА (6,1%). В группе сравнения, не получавшей пролонгированную АКТ, тромботические осложнения развились у 10 пациенток (16,7%), из них

7 случаев ТГВ (11,7%) и 3 случая ТЭЛА (5,0%). Несмотря на эффективность длительной АКТ, в основной группе были зарегистрированы геморрагические осложнения: массивные кровотечения отмечены у 4 пациенток (6,1%) и потребовали проведения интенсивной терапии, у 14 больных (21,2%) выявлены клинически значимые умеренные геморрагии, не требовавшие экстренной госпитализации.

Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют высокую клиническую значимость пролонгированной антикоагулянтной профилактики у пациенток с гинекологическими злокачественными новообразованиями, особенно при наличии рецидивирующего течения ВТЭО.

Основное внимание было сосредоточено на анализе эффективности длительной АКТ как стратегии вторичной профилактики ВТЭО у пациенток с РЯ III-IV стадии. Тем не менее, в ходе длительного наблюдения выявлено достоверное снижение частоты рецидивов РЯ в группе пациенток, получавших пролонгированную АКТ, по сравнению с группой без АКТ. В основной группе рецидив заболевания был зарегистрирован у 21 пациентки (31,8 %), тогда как в группе сравнения - у 39 больных (66,0 %), что более чем в два раза превышало данный показатель и было статистически значимо ($p < 0,05$). Кроме того, медиана времени до развития рецидива в I группе составила 21,4 месяца (18,1-25,9), тогда как во II группе - 13,7 месяца (9,2-18,5), что свидетельствует не только о снижении частоты рецидивирования, но и о более позднем его наступлении на фоне длительной АКТ.

В этом контексте особый интерес представляет возможная противоопухолевая роль антикоагулянтов. Экспериментальные и клинические данные указывают на то, что ингибирование тромбина и нарушение взаимодействия тромбоцитов с опухолевыми клетками способны снижать вероятность метастазирования за счёт подавления Р-селектина, дезагрегации клеточных комплексов и разрушения фибринового «каркаса», защищающего опухолевые клетки от иммунного надзора. Полученные в нашем исследовании клинические данные подтверждают данную гипотезу. Частота рецидива эпителиального рака яичников среди пациенток, получавших длительную антикоагулянтную терапию, составила 31,8%, тогда как в группе без антикоагулянтной профилактики рецидивы были зарегистрированы у 65,0% больных ($p < 0,05$). Таким образом, частота рецидивирования оказалась вдвое ниже в основной группе при сопоставимости когорт по возрасту, стадии заболевания и объёму проведённого лечения.

Таким образом, длительное применение АКТ у пациенток с РЯ, первоначально назначенное в связи с рецидивирующими ВТЭО, ассоциировано не только с эффективной вторичной профилактикой тромботических осложнений, но и с достоверным снижением риска рецидива опухоли и увеличением времени до его развития. Полученные данные позволяют рассматривать

АКТ как потенциальный модифицирующий фактор биологического поведения опухоли, что требует дальнейшего целенаправленного изучения.

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 Tic-Onco 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 Tic-Onco ($AUC = 0,730$) 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 ($p < 0,05$) ниже, 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 врожденной и приобретенной 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, Tis-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 $v\text{WF}/\text{ADAMTS13} \geq 1,5$ 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 $v\text{WF}/\text{ADAMTS13} \geq 2,71$ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Макацария, А. Д. Патогенетические особенности профилактики тромбгеморрагических осложнений у онкогинекологических больных / А.Д. Макацария, **А.В. Воробьев** // **Медицинский совет**. – 2016. – № 2. – С. 79-85.

2. 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, Р.М. Мирзов, А.С. Соснягов, А.Е. Иванов, Д.О. Уткин, А.Д. Макацария // **Врач.** – 2025. – Т. 36, № 6. – С. 35-39.

3. Тромбогенный потенциал тромбофилии при злокачественных опухолях репродуктивной системы / **А.В. Воробьев**, А.Г. Солопова, В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария // **Врач.** – 2025. – Т.36, № 8. – С.60–63.

4. Профилактика тромбгеморрагических осложнений при проведении химиотерапии у больных раком яичников / **А.В. Воробьев**, Д.О. Уткин, А.Е. Иванов, А.Г. Солопова, В.О. Бицадзе // **Врач.** – 2025. – Т.36, № 8. – С.64–67.

5. Выявление тромбофилии как фактора риска тромбозов у онкологических больных / **А.В. Воробьев**, А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, А.Г. Солопова, Д.А. Пономарев // **Акушерство, гинекология и репродукция.** – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 228-235. [Scopus]

6. Влияние COVID-19 на тромботические осложнения у онкологических больных / **А.В. Воробьев**, С.Э. Эйнуллаева, А.С. Бородулин, М.А. Шикина, С.А. Алиев, А.Г. Солопова, В.Н. Галкин, А.Е. Иванов, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, Д.В. Блинов, Ж.К. Гри, И. Элалами, А.Д. Макацария // **Акушерство, гинекология и репродукция.** – 2024. – Т. 18, № 3. – С. 286-299. [Scopus]

7. Антифосфолипидные антитела как потенциальный фактор прогрессии опухоли / З. Д. Асланова, Д. Х. Хизроева, А. Г. Солопова, В.О. Бицадзе, **А.В. Воробьев**, Ж.К. Гри, И. Элалами, Н.А. Макацария, Д.Ю. Заболотная // **Акушерство, гинекология и репродукция.** – 2024. – Т. 18, № 1. – С. 8-22. [Scopus]

8. Роль внеклеточных ловушек нейтрофилов в прогрессии рака и развитии тромбозов / Д.Х. Хизроева, З.Д. Асланова, А.Г. Солопова, В.О. Бицадзе, **А.В. Воробьев**, А.Ю. Татаринцева, Ж.К. Гри, И. Элалами, Н.А. Макацария, Д.В. Блинов // **Акушерство, гинекология и репродукция.** – 2024. – Т. 18, № 1. – С. 55-67. [Scopus]

9. Рецидивирующие тромбозы при злокачественных новообразованиях: клиническая значимость длительной антикоагулянтной профилактики / **А.В. Воробьев**, А.Г. Солопова, Н.В. Ломакин, В.О. Бицадзе, М.В. Ким, К.Н. Григорьева, К.В. Гадацкая, В.Н. Галкин, Д.О. Уткин, И. Элалами, А.Д. Макацария // **Акушерство, гинекология и репродукция.** – 2025. – Т. 19, № 2. – С. 168-179. [Scopus]

10. Сравнение эффективности шкал Khorana, Vienna CATS, TіC-Onco и соотношения vWF/ADAMTS13 в выявлении высокого риска тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями / **А.В. Воробьев**, А.Г. Солопова, В.О. Бицадзе, М.М. Баева, М.Е. Соснягова, В.Н. Галкин, Д.О. Уткин, А.Д. Макацария // **Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.** – 2025. – Т. 18, № 1. – С. 71-79. [Scopus]

11. Прогностическая роль оси vWF/ADAMTS-13 в стратификации риска тромбозов у онкогинекологических больных / **А. В. Воробьев**, В. О. Бицадзе, А. Г. Солопова, Д.Х. Хизроева, Д.О. Уткин, Д.О. Остриков, Д.В. Блинов, Ж.К. Гри, И. Элалами, Г. Геротзиафас, А.Д. Макацария // **Акушерство, Гинекология и Репродукция**. – 2025 – Т. 19, № 4. – С. 476-487. [Scopus]
12. К вопросу о рецидивирующих тромбозах у онкологических больных. / К.Н. Григорьева, В.О. Бицадзе, **А.В. Воробьев**, А.Г. Солопова, Д.Х. Хизроева, А.З. Якубов, Д.Ю. Унгиадзе, И.С. Калашникова, Д.О. Уткин, Д.В. Блинов, Ж.К. Гри, И. Элалами, Г. Геротзиафас, А.Д. Макацария // **Акушерство, Гинекология и Репродукция**. – 2025 – Т. 19, № 4 – С.514-523. [Scopus]
13. 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.
14. Вопросы патогенеза синдрома Труссо / **А.В. Воробьев**, А.М. Чабров, А.А. Савченко, С.В. Булгакова, А.Д. Макацария // **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 99-109.
15. Патогенетические особенности применения антикоагулянтной терапии у онкологических больных / **А.В. Воробьев**, А.М. Чабров, А.А. Савченко, А.Д. Макацария // **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 26-37.
16. Значение иммунной системы в патогенезе тромботических осложнений у онкологических больных / А.Д. Макацария, **А.В. Воробьев**, А.М. Чабров, А.А. Савченко, А.Л. Мищенко // **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 84-98.
17. Макацария, А.Д. Гемостазиологические аспекты опухолевого роста / А.Д. Макацария, **А.В. Воробьев** // **Акушерство и гинекология**. – 2016. – № 9. – С. 28-36.
18. **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.
19. Нарушения функции системы гемостаза и канцерогенез. Современное состояние вопроса / **А.В. Воробьев**, А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Б. Бреннер // **Акушерство и гинекология**. – 2017. – № 8. – С. 28-33. [Scopus]
20. Case of Thrombosis of Rare Localization in a Cancer Patient with Combined Form of Thrombophilia / **A. Vorobev**, A. Makatsariya, V. Bitsadze, N. Khamani, M. Udovychenko, m. Andreeva // **J Cancer Sci Ther**. – 2017. – Vol. 9. – P. 492-495.
21. **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. [Scopus]

22. Злокачественные новообразования и тромбозы / С. Шульман, А.Д. Макацария, **А.В. Воробьев**, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, А.Г. Солопова // **Акушерство и гинекология**. – 2019. – № 7. – С. 14-23. [Scopus]
23. Тромботическая микроангиопатия у онкологических больных / А.Д. Макацария, И. Элалами, **А.В. Воробьев**, А.С. Бахтина, М. Мэн, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева // **Вестник Российской академии медицинских наук**. – 2019. – Т. 74, № 5. – С. 323-332. [Scopus]
24. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у онкологических больных / А.Д. Макацария, И. Элалами, Б. Бреннер, **А.В. Воробьев**, Л.А. Ашрафян, Е.В. Маслёнкова, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, А.С. Шкода, А.Г. Солопова, В.Н. Галкин, Ж.К. Гри // **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2021. – Т. 15, № 6. – С. 726-737. [Scopus]
25. Unusual thrombosis or pregnancy complications associated to ovarian cancers: two clinical cases / **A. Vorobev**, A. Makatsariya, V. Bitsadze, J. Khizroeva, A. Solopova // **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**. – 2019. – Vol. 34, No. 9. – P.1430-1434. [Scopus, Web of Science]
26. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения на фоне COVID-19 у онкологической пациентки / **А.В. Воробьев**, К.Р. Халиева, Е.В. Масленкова, А.Г. Солопова, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, Н.Д. Дегтярева, Ф.Э.К. Якубова, М.Е. Зелепухина, А.Д. Макацария // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 132-137. [Scopus, Web of Science]
27. Клиническое значение определения внеклеточных ловушек нейтрофилов у женщин с онкогинекологическими заболеваниями / З.Д. Асланова, Д.Х. Хизроева, А.Г. Солопова, В.А. Солодкий, **А.В. Воробьев**, Д.В. Блинов, М.Д. Асланова, И.А. Накаидзе, Ж.К. Гри, И. Элалами, А.Д. Макацария // **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2023. – Т. 17, № 6. – С. 751-768. [Scopus]
28. Тромботическая микроангиопатия, спровоцированная химиотерапией, у пациентки с раком яичников и антифосфолипидным синдромом / **А.В. Воробьев**, С.Э. Эйнуллаева, С.Р. Магомедова, А.Г. Солопова, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, Н.Д. Дегтярева, А.Д. Макацария // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 148-152. [Scopus, Web of Science]
29. The Phenomenon of Thrombotic Microangiopathy in Cancer Patients / **A. Vorobev**, V. Bitsadze, F. Yagubova, J. Khizroeva, A. Solopova, M. Tretyakova, N. Gashimova, K. Grigoreva, J.C. Gris, I. Elalamy, C. Ay, A. Makatsariya // **International Journal of Molecular Sciences**. – 2024. – Vol. 25, No. 16. – P. 9055. [Scopus, Web of Science]
30. **Воробьев, А.В.** Профилактика тромботических осложнений у пациентов с раком яичника, получающих химиотерапию / А.В. Воробьев, А.Д. Макацария // **Исследования и**

практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № S2. – С. 113. Материалы Первого Международного Форума онкологии и радиологии. Москва, 23-28 сентября 2018 г.

31. Макацария, А.Д. Патогенетическое значение генетической и приобретенной тромбофилии в развитии тромботических осложнений у онкологических пациентов / А.Д. Макацария, **А.В. Воробьев**, В.О. Бицадзе // **Исследования и практика в медицине.** – 2018. – Т. 5, № S2. – С. 260. Материалы Первого Международного Форума онкологии и радиологии. Москва, 23-28 сентября 2018 г.

32. Санникова, В.С. Влияние антикоагулянтной терапии на различные этапы канцерогенеза у пациентов с прогрессированным раком яичников. Новые возможности / В.С. Санникова, С.С. Петрова, **А.В. Воробьев** // **Российский кардиологический журнал.** – 2020. – Т. 25, № S1. – С. 13. 5-й Международный форум АнтиКоагулянтной + антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2020).

33. PB1448 Antiphospholipid antibodies as a potential factor of tumor progression / A. Makatsariya, J. Khizroeva, V. Bitsadze, **A. Vorobev** // **Abstracts from the 2024 Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis**, June 22-26, 2024.

34. PB1431 The role of neutrophil extracellular traps in the cancer progression and thrombosis development / A. Makatsariya, J. Khizroeva, V. Bitsadze, **A. Vorobev** // **Abstracts from the 2024 Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis**, June 22-26, 2024.

35. PO-06 Antiphospholipid antibodies in women with endometrial and cervical cancer / J. Khizroeva, A. Makatsariya, V. Bitsadze, **A. Vorobev** // **Papers and Abstracts of the 12th International Conference on Thrombosis and Hemostasis Issues in Cancer** May 17-19, 2024.

36. PO-68 NETS biomarkers in women with endometrial and cervical cancer / A. Makatsariya, J. Khizroeva, V. Bitsadze, **A. Vorobev** // **Papers and Abstracts of the 12th International Conference on Thrombosis and Hemostasis Issues in Cancer** May 17-19, 2024.

37. PO-71 Clinical significance of identifying ADAMTS13 and vWF as a high-risk factor for thrombosis in gynecological cancer patients / V. Bitsadze, **A. Vorobev**, A. Makatsariya // **Papers and Abstracts of the 12th International Conference on Thrombosis and Hemostasis Issues in Cancer** May 17-19, 2024.

38. PO-73 NETosis in gynecological cancer patients during antitumor therapy / A. Makatsariya, E. Slukhanchuk, V. Bitsadze, **A. Vorobev** // **Papers and Abstracts of the 12th International Conference on Thrombosis and Hemostasis Issues in Cancer** May 17-19, 2024.