

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

*На правах рукописи*



Заикина Маргарита Павловна

**Стратификация риска артериальных и венозных тромбозов у  
пациентов с сердечно-сосудистой патологией и онкологическими  
заболеваниями**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, доцент  
Соколова Анастасия Андреевна

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1 Эпидемиологические аспекты тромботических осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями .....	13
1.2 Заболеваемость и смертность при онкологических заболеваниях, осложненных тромботическими событиями.....	16
1.3 Кардиоонкология и обратная кардиоонкология: современные аспекты и мировые данные .....	19
1.4 Патофизиологические механизмы тромбообразования при злокачественных новообразованиях .....	24
1.5 Общие факторы риска тромбообразования у пациентов со злокачественными новообразованиями .....	30
1.6 Сравнительный анализ шкал оценки риска тромбообразования у пациентов со злокачественными новообразованиями .....	32
1.7 Современные подходы к диагностике, скринингу и профилактике тромбозов у пациентов со злокачественными новообразованиями .....	37
1.8 Современные подходы к профилактике и лечению тромбозов у пациентов со злокачественными новообразованиями .....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	56
2.1 Дизайн исследования .....	56
2.2 Перечень критериев включения и невключения пациентов.....	58
2.3 Общая характеристика пациентов.....	61
2.3.1 Общая характеристика пациентов ретроспективной части исследования ....	61
2.3.2 Общая характеристика пациентов проспективной части исследования .....	66
2.4 Этапы и методы исследования.....	71
2.4.1 Этапы и методы ретроспективного исследования.....	71
2.4.2 Этапы и методы проспективного исследования .....	73
2.5 Статистические методы исследования .....	76

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	78
3.1 Результаты ретроспективного исследования .....	78
3.1.1 Сравнительный анализ сердечно-сосудистой коморбидности у онкологических пациентов с венозными тромбозами .....	78
3.1.2 Сравнительный анализ сердечно-сосудистой коморбидности у онкологических пациентов с артериальными тромбозами.....	87
3.1.3 Сравнительный анализ эффективности прогностических шкал при оценке риска венозного тромбоза у онкологических пациентов.....	95
3.1.4 Сравнительный анализ эффективности прогностических шкал при оценке риска артериального тромбоза у онкологических пациентов .....	98
3.2 Результаты проспективного исследования.....	99
3.3 Клинические примеры .....	109
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	124
ВЫВОДЫ .....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Злокачественные новообразования (ЗНО) представляют собой вторую по значимости причину смертности после сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в странах с высоким уровнем дохода (25 % и 38 %, соответственно) и третью – после ССЗ (30 %) и инфекционных заболеваний (14 %) в странах с низким и средним уровнем дохода. Согласно данным, доля взрослых, у которых было диагностировано ЗНО, составляет 9,6 %, то есть почти каждый десятый человек [1], [2]. Заболеваемость ЗНО продолжает стремительно расти. Так, по данным Росстата, в России в 2014 году зарегистрировано 3 291 035 пациентов с установленным диагнозом ЗНО, а к 2021 году их число увеличилось до 3 940 529 человек [3].

Тромбоэмболические осложнения (ТЭО) являются одними из наиболее частых и серьезных осложнений онкологических заболеваний. Анализ причин смертности у пациентов с ЗНО показывает, что на первом месте находится прогрессирование опухоли (70 %), а на втором – ТЭО (9,2 %) [4]. Наиболее высокий риск ТЭО отмечается при ЗНО поджелудочной железы (14,6 %), головного мозга (12,1 %), яичников (11,9 %), желудка (10,8 %) и легких (10,1 %). Исследования показывают, что у пациентов, перенесших ТЭО, прогноз ухудшается, а количество метастазов возрастает [5]. С учетом высокой распространенности ТЭО среди пациентов с ЗНО, а также их значительного влияния на прогноз заболевания, возникает необходимость более глубокого изучения взаимосвязей между путями коагуляции, фибринолиза и механизмами опухолевого роста.

Обычно ССЗ и ЗНО рассматриваются как отдельные патологии, однако доказано, что химио- и радиотерапия при лечении ЗНО могут оказывать кардиотоксическое воздействие [6]. Область медицины, занимающаяся профилактикой и лечением ССЗ, возникших как следствие ЗНО или их терапии, получила название кардиоонкология [7]. Однако в последние годы эпидемиологические исследования выявили повышенную заболеваемость ЗНО

среди пациентов с ССЗ. Эта взаимосвязь объясняется наличием общих факторов риска, включая ожирение, сахарный диабет (СД), злоупотребление алкоголем и курение [8]. Изучением взаимосвязи между ССЗ и ЗНО, в частности, влиянием ССЗ на риск развития и течение онкологического процесса, занимается стремительно развивающаяся научная область, известная как обратная кардиоонкология («reverse cardio-oncology») [9].

ЗНО оказывает значительное влияние на патогенез триады Вирхова. Стаз крови может быть обусловлен малоподвижностью пациента из-за частых госпитализаций, компрессией опухолью окружающих тканей или ее инвазией в просвет сосуда. Эндотелиальная дисфункция возникает под воздействием химио- и радиотерапии, механических повреждений сосудистой стенки вследствие прорастания опухоли или установки катетеров. Состояние гиперкоагуляции формируется в результате выработки провоспалительных цитокинов клетками опухоли, крови и здоровых тканей организма. Эти молекулы усиливают экспрессию тканевого фактора моноцитами и ингибиторов фибринолиза эндотелием сосудов, что существенно повышает риск тромбообразования [10].

Изучение взаимосвязей показателей тромбообразования и воспалительного ответа у пациентов с ЗНО может создать основу для разработки усовершенствованных алгоритмов оценки риска ТЭО, что, в свою очередь, позволит оптимизировать профилактические и терапевтические подходы.

### **Степень разработанности темы исследования**

Для оценки риска ВТЭО у онкологических пациентов разработан ряд прогностических шкал. Каждая из них ориентирована на определённые клинические ситуации и популяции больных, однако ни одна шкала не обеспечивает абсолютной точности прогнозирования ВТЭО.

Наиболее широко используемой является шкала Khorana, применяемая для оценки риска ВТЭО у пациентов с ЗНО, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Несмотря на распространённость, её прогностическая

ценность ограничена вариабельностью результатов в зависимости от типа опухоли и метода лечения, а также невозможностью применения у пациентов, не получающих химиотерапию.

С целью повышения точности прогнозирования была разработана модифицированная шкала PROTECHT, основанная на шкале Khorana с включением дополнительных клинических параметров. Её применение также ограничено преимущественно пациентами, получающими химиотерапию.

Шкала COMPASS-CAT является комплексным инструментом, включающим онкологические характеристики, особенности лечения и сердечно-сосудистые факторы риска, что обеспечивает более высокую прогностическую точность по сравнению с ранее разработанными шкалами. Однако, несмотря на высокую чувствительность, специфичность данной шкалы остаётся низкой.

В последние годы опубликованы исследования, посвящённые применению теста «Тромбодинамика» у онкологических пациентов. Показано, что данный метод позволяет выявлять нарушения гемостаза, ассоциированные с тромботическим риском, однако в большинстве работ отсутствует проспективная оценка клинически значимых ТЭО.

Таким образом, существующие шкалы оценки риска ВТЭО имеют ряд ограничений, а выбор инструмента должен определяться клинической ситуацией и доступностью диагностических методов.

### **Цель и задачи исследования**

Целью исследования является модификация методов прогнозирования тромбоэмболических осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями и сердечно-сосудистой коморбидностью для повышения их предсказательной значимости.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту тромбоэмболических осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями.

2. Проанализировать взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска на вероятность развития тромбоэмболических осложнений у данной группы пациентов.

3. Сравнить прогностическую значимость шкал Khorana, PROTECT и COMPASS-CAT для оценки риска венозного и артериального тромбоза у онкологических больных.

4. Сопоставить диагностическую и прогностическую ценность теста «Тромбодинамика» у пациентов со злокачественными новообразованиями, не получающих антитромботической терапии.

### **Научная новизна**

В ходе диссертационного исследования впервые установлена взаимосвязь варикозной болезни вен нижних конечностей и перенесённой инфекции COVID-19 с повышением риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями. Разработана модифицированная модель оценки риска ВТЭО, продемонстрировавшая более высокую чувствительность по сравнению с ранее предложенными прогностическими моделями.

Научная новизна работы также заключается в применении комплексного подхода к оценке риска тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов, основанного на одновременном учёте показателей системы гемостаза, наличия сердечно-сосудистых заболеваний, данных прогностических шкал и результатов теста «Тромбодинамика».

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Исследование расширяет научные представления о влиянии сердечно-сосудистой патологии на течение онкологического процесса и риск тромбообразования, что вносит вклад в развитие кардиоонкологии и обратной кардиоонкологии.

Практическая значимость работы заключается в определении прогностической ценности метода «Тромбодинамика» и его потенциальной роли в клинической практике. Сравнительный анализ шкал Khorana, PROTECT и COMPASS-CAT позволяет оптимизировать выбор алгоритма для принятия решения об индивидуальной тромбопрофилактике. Результаты исследования могут быть использованы для повышения эффективности скрининга и профилактики ТЭО в онкологической клинической практике.

## **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа включает ретроспективную и проспективную части.

Ретроспективная часть выполнена в формате одноцентрового когортного исследования, направленного на оценку влияния сердечно-сосудистой патологии на риск развития ТЭО у пациентов с ЗНО. В исследование включены 877 пациентов, проходивших лечение в УКБ № 1 Сеченовского университета в период с 1 января 2021 г. по 31 декабря 2023 г. В ходе госпитализации, при наличии показаний, пациентам проводилось хирургическое лечение и/или специфическая противоопухолевая терапия (химиотерапия, таргетная и/или лучевая терапия). Средняя продолжительность наблюдения составила 8,4 месяца.

Проспективная часть представлена когортным сравнительным нерандомизированным исследованием. В исследование включены 103 пациента, из которых в финальный анализ вошли 63 пациента основной группы (пациенты со ЗНО и ССЗ) и 25 пациентов группы сравнения (пациенты без ЗНО с ССЗ). Оценка

состояния системы гемостаза проводилась с использованием теста «Тромбодинамика» (РТ Т-2, ГемаКор). Период наблюдения составил 6 месяцев.

У всех пациентов анализировались данные инструментальных методов обследования, включая КТ и УЗДГ вен нижних конечностей, а также результаты физикального осмотра.

Дизайн исследования и методы статистической обработки данных соответствовали поставленным целям и задачам диссертационной работы.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Заикиной Маргариты Павловны на тему «Стратификация риска артериальных и венозных тромбозов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и онкологическими заболеваниями» внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) при изучении дисциплины «Факультетская терапия», читаемой по специальности «Лечебное дело» (акт № 735 от 10.10.2025), а также внедрены в лечебный процесс отделения кардиологии № 2 Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (акт № 717 от 10.10.2025).

### **Личный вклад автора**

Все этапы диссертационного исследования выполнялись автором. Проведён сбор данных ретроспективной и проспективной частей исследования, включавший анализ медицинской документации пациентов со злокачественными новообразованиями, проходивших лечение в период 2021–2023 гг. на базе Сеченовского Университета. Для оценки исходов проанализированы результаты

инструментальных методов – ультразвукового исследования и компьютерной томографии, отражённые в историях болезни и позволявшие подтвердить или исключить ТЭО. Автором самостоятельно выполнялись исследования по анализу количественных показателей состояния гемостаза в рамках теста «Тромбодинамика» у пациентов, включённых в проспективную часть исследования.

Автор самостоятельно разработала цели и задачи исследования, определила дизайн работы и методы её выполнения, а также провела анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме сочетания сердечно-сосудистой и онкологической патологии. Автор самостоятельно сформировала базу данных, выполнила статистическую обработку материала в IBM SPSS Statistics 26.0 и Microsoft Excel 2019, разработала модель оценки риска ТЭО на основе модернизации ранее разработанной шкалы COMPASS-CAT и сформулировала выводы.

Также вклад автора включает непосредственное участие в обследовании пациентов проспективной части исследования: проведение первичного осмотра, сбор клинических данных, уточнение эпизодов ТЭО и проверку медицинской документации. Автор самостоятельно интерпретировала результаты инструментальных исследований, применённых в работе, и использовала полученные данные для построения итоговой прогностической модели.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Сердечно-сосудистые заболевания увеличивают риск тромбоэмболий у пациентов с онкологическими заболеваниями.
2. Прогностическая значимость шкалы COMPASS-CAT для оценки риска венозного тромбоза у онкологических больных превосходит другие шкалы, что обосновывает её предпочтительное использование в клинической практике.

3. Тест «Тромбодинамика» обладает диагностической ценностью для выявления протромботического статуса у пациентов со злокачественными новообразованиями.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

По поставленной цели, задачам и полученным результатам диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Полученные результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности – пунктам 5, 10, 13 и 15 паспорта кардиологии.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов обеспечена объёмом и полнотой первичного материала, а также последовательной обработкой данных. В ретроспективной части исследования изучены данные 877 пациентов, что позволило провести сравнительный анализ и регрессионное моделирование с учётом пациентов с тромбозами и без них, обеспечив объективность оценки факторов риска.

Для анализа влияния факторов риска применялась бинарная логистическая регрессия и строились ROC-кривые для оценки диагностической точности предикторов. Обработка данных проводилась с использованием Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 26.0. Полученные результаты полностью соответствуют первичной документации и обеспечивают воспроизводимость анализа.

Апробация диссертации состоялась 14 ноября 2025 г. на совместном заседании учебно-методической конференции кафедры факультетской терапии № 1 и кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Автор самостоятельно представляла результаты исследования в виде научных публикаций и выступлении на XXX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2024 год).

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, в том числе 1 научная статья, включенная в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 150 страницах печатного текста, состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, который включает в себя 183 источника (16 отечественных и 167 зарубежных). Работа включает 32 таблицы и иллюстрирована 14 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиологические аспекты тромботических осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями

Связь между ЗНО и гиперкоагуляцией, которая может проявляться ТЭО, известна уже более века. Этот феномен нередко называют синдромом Труссо в честь французского врача Армана Труссо, который одним из первых описал его клинические проявления и сам столкнулся с этим заболеванием.

Наиболее распространёнными проявлениями рак-ассоциированной гиперкоагуляции являются ВТЭО, включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию лёгочной артерии (ТЭЛА). Однако, в отличие от большинства других гиперкоагуляционных состояний, у онкологических пациентов тромбоэмболия может поражать не только магистральные вены, но и сосуды висцерального и церебрального бассейнов, а также артериальную систему. Это приводит к таким тяжёлым осложнениям, как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт миокарда (ИМ) и артериальная эмболия, объединяемым под термином артериальные тромбоэмболические осложнения (АТЭО) [11].

ТЭО значительно ухудшают клинические результаты у онкологических пациентов, снижая выживаемость и увеличивая количество госпитализаций. Кроме того, они могут приводить к задержке или прерыванию системной противоопухолевой терапии, что усложняет лечение и ухудшает прогноз [12]. Более того, у онкологических больных много дополнительных факторов риска, способствующих развитию ВТЭО. К ним относятся хирургические процедуры, длительное пребывание в больнице, иммобилизация, длительная постановка катетеров, а также методы лечения ЗНО, такие как таргетная, химио- и радиотерапия [13].

Несмотря на значительный прогресс в разработке методов лечения онкологических заболеваний, который способствовал улучшению исходов для

пациентов, риски ТЭО у данной категории больных не только не снизились, но, согласно ряду исследований, их распространенность даже возросла за последние два десятилетия [14-16].

Недавно опубликованное популяционное когортное исследование, основанное на данных Датского онкологического регистра и Датского регистра пациентов, охватило пациентов с установленным когда-либо диагнозом ЗНО в период с 1997 по 2017 год, оценивая кумулятивную заболеваемость ВТЭО после выявления онкопатологии. Анализ показал, что риск ВТЭО у онкологических пациентов возрастал на протяжении исследуемого периода: с 1 % в 1997 году до 3,4 % в 2017 году при оценке всех локализаций ЗНО. Этот рост был значительно выше, чем в общей популяции, и наблюдался при всех формах ЗНО [16].

Схожие данные были продемонстрированы в крупном когортном исследовании с использованием связанных баз данных, проведенное в Великобритании. Частота ВТЭО у пациентов с онкологическими заболеваниями составила 13,9 на 1000 человеко-лет (95% ДИ: 13,4 – 14,4), при этом за данный период наблюдалось увеличение частоты ВТЭО с 10,3 на 1000 человеко-лет (95% ДИ: 7,8 – 13,8) в 1997 году до 19 на 1000 человеко-лет (95% ДИ: 18 – 21) в 2006 году [17].

Современные системные методы терапии, включая антиангиогенные препараты, мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназ, иммуномодулирующие лекарственные комбинации и иммунотерапию, коррелируют с повышенным риском развития как ВТЭО, так и АТЭО. Эти данные свидетельствуют о том, что рак-ассоциированный тромбоз (РАТ) является проблемой, которая не утратит свою значимость на фоне совершенствования противоопухолевой терапии [18-21].

Распространённость ВТЭО была изучена среди застрахованных граждан Австрии в возрасте от 0 до 90 лет в период с 2006 по 2007 год. Среди 158 675 пациентов с онкологическими заболеваниями диагноз ВТЭО был установлен у 7244 человек (4,6 %). В то же время, среди более чем 8 миллионов лиц без онкологической патологии частота ВТЭО составила лишь 0,4 %. Таким образом, у онкологических пациентов риск развития ВТЭО в 14,91 раза выше (95% ДИ: 8,90 –

24,95), чем в общей популяции, согласно возраст-стратифицированной модели случайных эффектов [22].

Риск ВТЭО в значительной степени зависит от типа основного заболевания. Так, среди пациентов с активным ЗНО частота первого ВТЭО за год различается в зависимости от типа ЗНО: 3 % – для ЗНО мочевого пузыря и молочной железы, 4-7 % – для ЗНО толстой кишки и простаты, 10-12 % – для ЗНО легких, желудка, яичников и головного мозга, и 15 % – для ЗНО поджелудочной железы [5].

Распространенность АТЭО у онкологических пациентов была исследована в клинике Мейо R. McVane и соавт. На основе анализа данных почти 2,7 миллиона пациентов с ЗНО было выявлено 63 520 случаев (2,4 %) АТЭО. Наиболее часто АТЭО наблюдались у пациентов с ЗНО головного мозга, кишечника, поджелудочной железы и легких [23]. При этом, по данным E. Grilz и соавт., при ЗНО легкого отмечалась наивысшая частота АТЭО – 8,3 %, а ИМ наблюдался чаще, чем ишемический инсульт (3 % против 2 %) [24].

Риск ВТЭО наиболее высок в первые 6 месяцев с момента постановки диагноза злокачественного новообразования [25]. Интересно, что сроки наступления АТЭО, по-видимому, более однородны, с кумулятивной частотой 1-5 % на протяжении всего периода наблюдения [24].

Однако, по данным R. McVane и соавт., обнаружено двукратное повышение риска как ишемического, так и геморрагического инсульта, а также повышение риска инфаркта миокарда в 1,7 раза в течение первых 6 месяцев после постановки диагноза ЗНО [23].

Стоит отметить, что при диагностике первичного ТЭО необходимо заподозрить наличие онкологического заболевания. Так, в исследовании Tromso, популяционном проспективном наблюдении за пациентами с ВТЭО, у 23 % на момент ВТЭО был диагностирован активный рак [26].

## **1.2 Заболеваемость и смертность при онкологических заболеваниях, осложненных тромботическими событиями**

Увеличение продолжительности жизни пациентов с онкологическими заболеваниями привело к тому, что второстепенные факторы, влияющие на смертность и течение заболевания, включая рак-ассоциированные тромбозы, приобретают все большую клиническую значимость [27].

В 2007 году было проведено исследование, посвященное анализу причин смерти у 4466 пациентов, получавших амбулаторную химиотерапию, с медианой продолжительности периода наблюдения 75 дней. Из 141 зафиксированного случая смерти в 9,1 % непосредственной причиной являлись ТЭО, из которых 3,5 % составили ВТЭО, а 5,6 % – АТЭО. При этом основным фактором летального исхода оставалось прогрессирование ракового процесса – 71 %; инфекции также оказали значительное влияние, составляя 9 % всех случаев [4]. Стоит отметить, что в исследовании 1975 года основной причиной смерти у онкологических пациентов были инфекции (36 %), а ТЭО и кровотечения (18 %) также занимали лидирующие позиции. Однако это исследование было проведено до широкого применения тромбопрофилактики, активного использования химиотерапии и профилактических антибиотиков, поэтому его актуальность для современной практики остаётся сомнительной [28]. В вышеописанных исследованиях анализировались причины смерти, указанные лечащими врачами или в свидетельстве о смерти, однако такие данные не всегда могут быть надежными, и для более точного ответа на этот вопрос следует использовать результаты аутопсии. Из 960 пациентов, у которых при аутопсии выявлялась ТЭЛА, данное осложнение было признано основной причиной смерти в 37,6 % случаев или вносило вклад в летальный исход в 29,3 % случаев [29]. Напротив, предыдущие исследования на основе результатов вскрытий выявили распространённость ТЭЛА у пациентов с онкологическими заболеваниями на уровне 10,5 % [30].

Недавнее исследование, проведённое среди 9 571 пациента, скончавшихся от ЗНО и подвергшихся аутопсии, показало высокую частоту ТЭЛА – 12,4 %, при

этом наибольшая доля случаев ТЭЛА зафиксирована у пациентов со ЗНО поджелудочной железы (19,3 %), что соответствует ожидаемо высокому риску ВТЭО при данном виде ЗНО [31]. В двух аутопсийных исследованиях, проведенных в Швеции и США, частота ТЭЛА у онкологических пациентов составила 26 % и 17 %, соответственно, из которых 8 % и 14 % случаев были фатальными легочными эмболиями [32].

У онкологических больных с ВТЭО, выживаемость была ниже, чем у пациентов без ВТЭО. Так, в крупном датском популяционном исследовании пациенты, у которых на момент ВТЭО было диагностировано ЗНО, были сопоставлены с контрольной группой онкологических больных без ВТЭО на основе возраста, пола, типа ЗНО и года постановки диагноза. Годичная выживаемость для группы со ЗНО и ВТЭО составила 12 %, в то время как в контрольной группе она достигала 36 % [33]. Н. Chew и соавт. исследовали более 235 000 онкологических больных и сравнили показатели выживаемости у пациентов, перенесших ВТЭО, с пациентами без венозных тромбозов. После поправки на возраст, расу и стадию ЗНО диагноз венозного тромбоза оказался значимым предиктором смертности в течение 1 года для всех видов ЗНО (отношение шансов (ОШ): 1,6 – 4,2) [34].

Недавний мета-анализ установил, что частота летальных случаев повторных ВТЭО после первичного рак-ассоциированного тромбоза составляет 1,9 случая на 100 пациенто-лет. При этом смертность от повторных ВТЭО (15 %) существенно превышает показатель летальности при кровотечениях (9 %) в течение начального периода лечения (3-6 месяцев) [35].

Помимо смертности, непосредственно связанной с ВТЭО, рак-ассоциированный тромбоз оказывает негативное влияние на клиническое течение заболевания у пациентов с ЗНО, способствуя увеличению заболеваемости, психологического бремени как для пациентов, так и для их родственников, а также повышению затрат на систему здравоохранения [36,37]. Кроме того, развитие ВТЭО может приводить к задержкам в проведении специфической противоопухолевой терапии и усложнять лечение заболевания. С учетом

увеличения ожидаемой продолжительности жизни пациентов с онкологическими заболеваниями, а также того факта, что многие пациенты будут жить ещё долгие годы после постановки диагноза, необходимо учитывать риск и бремя посттромботического синдрома. Среди пациентов без онкологических заболеваний посттромботический синдром наблюдается у 20-50 % случаев ТГВ, при этом тяжелая форма посттромботического синдрома, включая венозные трофические язвы, развивается у 5-10 % таких пациентов [38].

Аналогичные последствия посттромботического синдрома отмечаются и у больных с ЗНО. После ТЭЛА функциональные ограничения, выражающиеся в субъективно ощущаемой одышке и объективном снижении физической работоспособности, наблюдаются более чем у половины пациентов в период от 6 месяцев до 3 лет после адекватного лечения острого эпизода ТЭЛА, а хроническая легочная гипертензия после ТЭЛА может развиваться до 4 % случаев у пациентов без онкологии. Эти долгосрочные последствия сопоставимы с теми, что отмечаются у онкологических больных [39].

Сильная независимая ассоциация между ВТЭО и снижением выживаемости у онкологических больных в сочетании с относительно низкой частотой летальных ТЭО может свидетельствовать о том, что ВТЭО является маркером более агрессивного течения опухоли, прогрессирования заболевания или повышенной опухолевой нагрузки, не отражаемой стандартными стадирующими показателями [40].

Следовательно, рак-ассоциированные тромбозы существенно ухудшают выживаемость онкологических пациентов, нередко являясь прямой причиной смерти или маркером агрессивного течения заболевания. Они приводят к задержкам противоопухолевой терапии, повышают риск долгосрочных осложнений и требуют особого внимания в стратегии ведения больных.

### **1.3 Кардиоонкология и обратная кардиоонкология: современные аспекты и мировые данные**

Еще несколько лет назад ЗНО и ССЗ рассматривались как две совершенно разные нозологии, и их единственным общим элементом было негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему (ССС), которое оказывали методы лечения ЗНО, такие как химио- и радиотерапия. В первую очередь, данным вопросом занимались кардиологи, проявившие глубокий интерес к ведению пациентов с возникшими или прогрессирующими ССЗ, индуцированными противоопухолевой терапией. Так возникла новая область медицины – кардиоонкология, которая направлена на более глубокое понимание и управление сердечно-сосудистыми осложнениями у больных ЗНО [41].

Препараты для противоопухолевой терапии, особенно из группы антрациклинов, являются одними из наиболее хорошо изученных в контексте сердечной токсичности. Их кардиотоксический эффект связан с производством реактивных форм кислорода, что является основным механизмом уничтожения опухолевых клеток. Однако реактивные формы кислорода провоцируют митохондриальное набухание в кардиомиоцитах и увеличивают их проницаемость, что, в свою очередь, вызывает высвобождение цитохрома С и активацию апоптотического пути [42].

Препараты платины, в свою очередь, воздействуют на p38-митоген-активированную протеинкиназу и путь киназы Janus, что инициирует апоптоз в опухолевых клетках, однако этот процесс также наносит ущерб кардиомиоцитам. Исследования показали, что уровень платины в сыворотке крови у пациентов, получавших лечение, значительно повышен, что приводит к повреждению эндотелия, увеличению уровня активатора плазминогена ткани, фибриногена и фактора фон Виллебранда [43].

Алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид, помимо того, что вызывают окислительный стресс, также приводят к нитрозативному стрессу, благодаря своему побочному метаболиту – акролеину. Эти препараты могут

вызывать сердечную недостаточность и внутрисердечные блокады, а также способствовать дегенерации и вакуолизации клеток миокарда [44].

Антиметаболиты, часто применяемые при лейкозах, лимфоме, ЗНО легких и молочной железы, также имеют хорошо изученные кардиотоксические побочные эффекты. Различные механизмы повреждения кардиомиоцитов включают снижение экспрессии белка Bcl-2, увеличение уровней p53 и CD68, а также увеличение потери калия, что приводит к проаритмогенному эффекту и усиливает кислородное истощение клеток. Это, в свою очередь, ведет к накоплению 2,3-бисфосфоглицерата, снижению уровня аденозинтрифосфата и ишемии [45].

В недавних исследованиях оценили заболеваемость и факторы риска ВТЭО и АТЭО у пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [21,46,47]. В исследовании F. Moik и соавт. среди 672 пациентов кумулятивная заболеваемость ВТЭО составила 12,9 % при медиане наблюдения 8,5 месяца [46]. В работе J. Roorkumar и соавт. из 1 686 пациентов ВТЭО развились у 404 пациентов (24 %) на фоне иммунотерапии [47]. Среди 228 пациентов с меланомой на терапии ингибиторами иммунных контрольных точек тромбоэмболия развилась у 51 (20,6 %), включая 37 случаев ВТЭО и 14 случаев АТЭО [21].

Радиотерапия также имеет кардиотоксичность, зависимую от дозы. При дозах от 1 до 4 Гр ускоряется атеросклероз и развиваются различные воспалительные процессы. При дозах от 4 до 5 Гр повышается риск ИМ и стенокардии, а при воздействии более 8 Гр наблюдается фиброз кардиомиоцитов [48].

Наконец, таргетная терапия, включающая моноклональные антитела, привела к значительным изменениям в лечении таких заболеваний, как ЗНО молочной железы, легкого и лейкозы. Основной механизм кардиотоксичности этих препаратов связан с их воздействием на внутриклеточные сигнальные пути, что вызывает окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума и апоптоз, что, в свою очередь, приводит к повреждению кардиомиоцитов [49].

Химиотерапия и новые противоопухолевые препараты являются важными факторами риска развития ТЭО, а их повсеместное использование в последние десятилетия может частично объяснить наблюдаемое увеличение частоты данных осложнений. Применение системной химиотерапии увеличивает риск развития ВТЭО в 2-3, а порой и в 6 раз [50].

Особенно хорошо изучен тромbogenный эффект препаратов платины. Схемы, включающие препараты платины, значительно повышают риск ТЭО. Так, у 11 % пациентов с раком яичек в течение 1 года после 3 и более циклов химиотерапии на основе цисплатина происходит тромботическое событие. В своей работе А. Cameron и соавт. не подразделяли тромбозы на венозные и артериальные [51].

Иммуномодулирующие препараты, применяемые при множественной миеломе, такие как талидомид, леналидомид и помалидомид, также существенно увеличивают риск развития ВТЭО и АТЭО с частотой 1,98 % и 3,4 %, соответственно [52].

Применение антиангиогенных препаратов, таких как бевацизумаб (моноклональное антитело против рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста, VEGFR), также было ассоциировано с повышением риска развития АТЭО [53]. Аналогичный эффект наблюдается при использовании мультитаргетных агентов, таких как сорафениб и сунитиниб, хотя их влияние на развитие ВТЭО до конца не выяснено [54]. Кроме того, недавно проведенные исследования ингибиторов иммунных контрольных точек показали повышенный риск как ВТЭО, так и АТЭО. Это, вероятно, связано с активацией клеточных иммунных реакций, выработкой воспалительных цитокинов и воспалением, опосредованных системой комплимента, что в свою очередь может способствовать развитию ТЭО [47]. Таким образом, использование ряда противоопухолевых препаратов, несмотря на их эффективность в лечении онкологических заболеваний, может значительно повышать риск ТЭО.

В последнее время на первый план выходит новый подход, получивший название «обратная кардиоонкология». Эта область науки сосредоточена на взаимном влиянии ССЗ на развитие и течение рака.

Многочисленные исследования показали, что пациенты с ССЗ имеют повышенный риск развития ЗНО по сравнению с общей популяцией [55]. Так, T. Stocks и соавт. провели наблюдение за 577 799 пациентами со средним возрастом 44 года на протяжении 12 лет. Регрессионный анализ показал, что у мужчин повышение артериального давления на 10 мм рт. ст. связано с увеличением риска развития ЗНО (ОШ 1,07; 95 % ДИ: 1,04 – 1,09), включая новообразования ротоглотки, толстой кишки, легких, мочевого пузыря, почек, злокачественную меланому и немеланомные ЗНО кожи [56].

Схожие данные продемонстрировали A. Seretis и соавт. при проведении мета-анализа 85 исследований, установив, что повышение систолического и диастолического артериального давления (АД) на 10 мм рт. ст. увеличивает риск ЗНО почки на 5 % и 7 %, соответственно. Также артериальная гипертензия (АГ) была связана с повышением риском колоректального рака (на 11 %), рака груди (на 7 %) и других видов ЗНО, включая рак эндометрия, плоскоклеточную карциному, аденокарциному пищевода и рак печени [57].

По данным мета-анализа G. Correa и соавт., состоящего из 18 исследований, было выявлено, что наличие АГ в 1,62 раза чаще приводило к почечно-клеточному раку [58]. Z. Liang и соавт. осуществили свой мета-анализ, в который вошло 21 исследование, и показали, что при наличии АГ вероятность выявления ЗНО простаты увеличивается на 8 % [59]. Следует отметить, что по результатам вышеупомянутых исследований не было отмечено никаких ассоциаций между АГ и риском других видов ЗНО, а именно рака легких, шейки матки, головного мозга, мочевого пузыря, поджелудочной железы, желудка и желчного пузыря [56,57].

M. Suzuki и соавт. провели когортное исследование SHIP (Sakakibara Health Integrative Profile), включившее 32 095 участников с ССЗ и средним периодом наблюдения 3 года. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) ЗНО встречались в 2 раза чаще (5% против 2%), а смертность - в 2 раза выше (6% против 3%), что позволяет рассматривать атеросклероз как фактор риска развития рака и маркер плохого прогноза у онкологических пациентов [60].

М. Malmberg и соавт. из Дании проанализировали данные почти 3 миллионов человек в возрасте от 30 до 99 лет. За период наблюдения у 120 тысяч пациентов развился ИМ, из которых у 11 тысяч затем возникло онкологическое заболевание. Наибольшая частота развития ЗНО и смертности наблюдалась в первый год после ИМ, при этом у молодых пациентов (30 – 54 года) чаще всего развивались ЗНО толстой кишки, легких и мочевыводящих путей. В старших возрастных группах (55 – 99 лет) риск этих заболеваний снижался [61].

Данные доклинических исследований, проведенных W. Meijers и соавт. [62] а также P. Voffetta и соавт., продемонстрировали, что в моделях сердечной недостаточности и ремоделирования сердца наблюдается усиленная пролиферация и метастазирование раковых клеток, что вносит негативный вклад в течение онкологического процесса [63].

Таким образом, вопрос о повышенной частоте развития ЗНО у пациентов с ССЗ хорошо изучен, однако остается неясным, является ли данный факт прямой причинно-следственной связью или связано с общими факторами риска, такими как курение, злоупотребление алкоголем, воспалительные заболевания (например, атеросклероз), гипоксия, ожирение, СД и другие. Этот вопрос требует дальнейших исследований.

Данные о влиянии ССЗ на риск тромбозов остаются ограниченными. Ранее было доказано, что периферический атеросклероз является значимым фактором риска АТЭО, однако связь между венозными тромбозами и заболеваниями периферических артерий (ЗПА) изучена недостаточно. В частности, в исследовании M. Jezovnik и соавт. было продемонстрировано, что у пациентов с идиопатическим ВТЭО наблюдалась значительно большая толщина комплекса интима-медиа сонных и бедренных артерий, а также более высокая распространенность атеросклеротических бляшек (АСБ) по сравнению с контрольной группой [64].

В другом исследовании P. Prandoni и соавт. установили, что у пациентов со спонтанным тромбозом по меньшей мере одна АСБ была обнаружена в 47,1 %

случаев (95 % ДИ: 39,1 – 55,0), в то время как в контрольной группе, не имеющей ТЭО, АСБ встречались лишь в 32 % случаев (95 % ДИ: 24,5 – 39,5) [65].

Таким образом, онкологические заболевания и ССЗ тесно взаимосвязаны: противоопухолевая терапия повышает риск кардиотоксичности и ТЭО, а наличие ССЗ ухудшает прогноз и может способствовать развитию ЗНО. Характер этих связей остаётся не до конца выясненным, что требует дальнейших исследований и комплексного подхода к ведению пациентов.

#### **1.4 Патологические механизмы тромбообразования при злокачественных новообразованиях**

На сегодняшний день ученые не пришли к единому мнению относительно патогенеза рак-ассоциированного тромбоза. Многообразие факторов риска ТЭО включает тип ЗНО, его стадию, схему лечения и сопутствующие заболевания, что, вероятно, свидетельствует о многофакторной этиологии тромбоза при раке. Однако, в большинстве случаев, механизмы тромбообразования и воспаления тесно взаимосвязаны и пересекаются, что усложняет понимание этого процесса.

Развитие тромбоза обусловлено тремя основными факторами: гиперкоагуляцией, нарушениями кровотока (включая образование турбулентных потоков и застой крови) и активацией эндотелия сосудов. Начиная с гипотезы Вирхова о взаимосвязи воспаления и ЗНО, накопившиеся данные подтверждают сложную взаимосвязь между воспалением и канцерогенезом. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что более 25 % всех случаев ЗНО вызваны хроническим воспалением [66]. Несмотря на наличие общих механизмов и факторов риска, гиперкоагуляция, ассоциированная с онкологическими заболеваниями, формируется через патогенетические пути, характерные именно для злокачественных новообразований. Опухолевый процесс способствует гиперактивации свёртывающей системы крови и тромбоцитов, а также повышению концентрации циркулирующих клеточных элементов, включая тромбоциты и лейкоциты [44].

В большинстве солидных опухолей злокачественные клетки взаимодействуют в сложной внеклеточной среде, обогащенной макрофагами, воспалительными цитокинами, факторами роста и активными формами кислорода. Это сложное взаимодействие активирует широкий спектр внутриклеточных сигнальных путей, включая янус-активируемую киназу, протеинкиназу В (Akt) и митоген-активируемую протеинкиназу [67].

Эти каскады событий, в свою очередь, могут привести к активации транскрипции провоспалительных путей, способствующих выживанию провоспалительных клеток и протеолитических программ. Более того, активные формы кислорода и образующиеся в результате этого активные формы азота могут индуцировать повреждение ДНК и модулировать экспрессию онкогенов и генов-супрессоров опухолей [68]. Постоянно поддерживаемое воспаление приводит к нарушению функционального состояния эндотелия, а также изменению тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза. К эндотелий-зависимым процессам относятся тонус и проницаемость сосудов, адгезия лейкоцитов и тромбоцитов, ангиогенез, тромбогенность и тромборезистентность.

В нормальных кровеносных сосудах эндотелий регулирует тонус гладкомышечных клеток, адгезию тромбоцитов и нейтрофилов посредством высвобождения медиаторов, из которых основными можно считать NO и эндотелин-1, являющийся вазоконстриктором. При патологических изменениях в сосудах образование NO снижается, а количество эндотелина-1 возрастает, что может изменять реактивность сосудов и влиять на агрегатное состояние крови [69].

Помимо этого, к специфическим онкогенным механизмам ВТЭО относятся экспрессия опухолевыми клетками белков, способных изменять системные параметры гемостаза, в частности за счёт увеличения количества циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов. Опухоли также могут продуцировать прокоагулянтные белки, которые высвобождаются в кровоток и непосредственно активируют свёртывающую систему или тромбоциты. Наиболее изученными примерами таких молекул являются тканевой фактор и подоплаин, который взаимодействует с тромбоцитами, а также привлечение внеклеточных нейтрофильных ловушек [70].

Ряд лабораторных показателей, представленных в данном разделе, а также обусловленные ими патологические состояния служат предикторами тромботических событий, что позволяет более детально анализировать механизмы нарушения гемостаза.

Далее представлены мировые исследования по данной проблеме, результаты которых изложены в последующих подразделах.

### **Лейкоцитоз**

Лейкоцитоз наблюдается у 14-30 % онкологических пациентов [71,72], а повышенный уровень лейкоцитов в крови перед началом химиотерапии ( $> 11 \times 10^9/\text{л}$ ) считается фактором риска развития ВТЭО согласно шкале Khorana [73]. Среди различных злокачественных новообразований лейкоцитоз наиболее часто встречается при ЗНО лёгкого и колоректальном раке [71,72]. В ряде исследований была выявлена взаимосвязь между лейкоцитозом и повышенным риском ВТЭО у пациентов с онкологическими заболеваниями [74,75], что указывает на существование лейкоцит-опосредованного механизма тромбообразования в данной популяции. Ключевую роль в этом процессе играют нейтрофилы и моноциты. Нейтрофилы способствуют формированию тромбов за счёт образования NETs (neutrophil extracellular traps, нейтрофильные внеклеточные ловушки) [76], тогда как моноциты экспрессируют тканевой фактор, инициирующий каскад коагуляции [77]. Недавние исследования также показали, что в патогенезе ВТЭО могут участвовать эозинофилы, высвобождая EETs (eosinophil extracellular traps, эозинофильные внеклеточные ловушки) [78]. Предполагается, что этот механизм может играть значимую роль при некоторых видах злокачественных опухолей.

### **Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs)**

NETs представляют собой внеклеточные хроматиновые волокна, содержащие антимикробные белки, и высвобождаются активированными нейтрофилами [76]. Хотя их основная функция заключается в уничтожении бактерий и обеспечении врождённого иммунного ответа, недавно было установлено, что NETs также играют ключевую роль в тромбообразовании. Они способствуют формированию тромбов, захватывая циркулирующие тромбоциты и

внеклеточные везикулы [79]. Процесс образования и высвобождения NETs усиливается под воздействием различных факторов, включая гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [80]. Исследования показывают, что уровни этих биомаркеров значительно выше у онкологических пациентов по сравнению со здоровыми людьми [81,82]. Кроме того, установлена связь между повышенной активностью NETs и риском тромботических осложнений у онкологических больных, особенно при ЗНО поджелудочной железы и лёгких [83].

### **Тканевой фактор**

Тканевой фактор (TF) – это гликопротеиновый рецептор для фактора VII, который активирует его, превращая в VIIa. Комплекс TF/VIIa инициирует внешний путь коагуляции [84]. Повышенная экспрессия TF была обнаружена при различных типах ЗНО, таких как рак поджелудочной железы, головы и шеи, лёгких, шейки матки, предстательной железы, глиома и лейкоз [85,86,87]. Связь TF с ВТЭО особенно заметна при раке поджелудочной железы. Раковыми клетками поджелудочной железы экспрессируются высокие уровни TF, и степень его экспрессии коррелирует с гистологической градацией опухоли и частотой возникновения ВТЭО [88].

### **Тромбоцитоз**

Ещё с 70-х годов прошлого века стало известно, что тромбоцитоз часто встречается у пациентов со злокачественными новообразованиями, особенно при ЗНО яичников, молочной железы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и лёгких [89]. Хотя тромбоциты преимущественно ассоциируются с артериальным тромбообразованием, они также играют важную роль в формировании венозных тромбов у онкологических больных [90]. Тромбоцитоз до начала химиотерапии (более  $350 \times 10^9/\text{л}$ ), по данным А. Khorana и соавт., рассматривается как фактор риска ВТЭО [73].

Механизм тромбоцитоза у пациентов с ЗНО остаётся недостаточно изученным. Однако одно из исследований, проведённых на мышинных моделях рака яичников, показало, что IL-6, вырабатываемый опухолью, стимулирует синтез тромбоцитопоэтина в печени, что, в свою очередь, приводит к увеличению

продукции тромбоцитов [91]. Более того, уровни IL-6 и тромбоцитоз оказались независимыми предсказателями ВТЭО у пациентов с раком яичников [92]. С. Ау и соавт. провели исследование, в котором показали, что у пациентов с ЗНО, имеющих повышенный уровень Р-селектина – одного из биомаркеров активации тромбоцитов – наблюдается высокая частота ВТЭО [93]. Р-селектин, экспрессируемый как эндотелиальными клетками, так и тромбоцитами, может способствовать развитию ВТЭО, привлекая лейкоциты. Эти данные предполагают, что антитромбоцитарные препараты, такие как аспирин и клопидогрел, могут быть эффективными для профилактики ВТЭО у пациентов с некоторыми видами рака [94].

### **Подопланин**

Подопланин (PDPN) – это трансмембранный гликопротеин, который связывается с рецептором типа С лектина – 2 (CLEC-2) на поверхности тромбоцитов, вызывая их агрегацию. Экспрессия PDPN в опухолевых клетках коррелирует с ВТЭО, что изучено на примере глиом [95]. Глиобластомные клетки, экспрессирующие PDPN, индуцируют агрегацию тромбоцитов через CLEC-2-зависимый механизм. PDPN также ассоциирован со снижением количества тромбоцитов и повышенным риском ВТЭО у пациентов с глиомой. Кроме того, PDPN высвобождается в экзосомах, что позволяет ему влиять на агрегацию тромбоцитов не только в опухоли, но и в циркуляции [96].

### **Внутренний путь коагуляции**

Внутренний путь коагуляции начинается с активации фактора XII под воздействием коллагена, высокомолекулярного кининогена и калликреина. Активированный XII фактор инициирует каскад, приводящий к превращению фактора X в его активную форму. У пациентов с онкологическими заболеваниями повышен уровень ДНК, которая способна активировать XII фактор [97]. Клетки рака простаты и секретируемые ими простасомы экспонируют длинноцепочечные полифосфаты, инициируя коагуляцию через XII-зависимый механизм. К. Nickel и соавт. в экспериментальной работе доказали, что дефицит XI, XII или высокомолекулярного кининогена защищает мышей от тромбоза,

индуцированного простасомами [98]. Препараты, влияющие на XII или XI факторы, представляют интерес для профилактики ВТЭО у онкологических пациентов, поскольку их снижение не повышает риск кровотечений, однако потенциально снижает вероятность тромбоза у онкологических пациентов. Также было доказано, что высокий уровень VIII фактора в плазме является фактором риска ВТЭО у пациентов с ЗНО [99].

### **Фактор фон Виллебранда**

Фактор фон Виллебранда (VWF) – гликопротеин, играющий ключевую роль в первичном гемостазе: он способствует адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному коллагену и их взаимодействию при высокоскоростном кровотоке [100]. Повышенный уровень VWF в плазме зарегистрирован у онкологических пациентов и коррелирует с неблагоприятным прогнозом [101]. Он также является независимым фактором риска ВТЭО [102]. Опухолевые клетки могут индуцировать высвобождение VWF эндотелием или экспрессировать его де-ново, увеличивая риск тромбообразования. VWF также связан с приобретённым синдромом фон Виллебранда, сопровождающимся кровотечениями, что связано с ускоренным выведением данного белка, что, однако, чаще встречается у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, особенно лимфопролиферативными расстройствами [103]. Таким образом, патогенез рак-ассоциированного тромбоза является многофакторным процессом, обусловленным комплексным воздействием гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции и нарушений гемодинамики на фоне опухолевого роста. Воспалительные реакции способствуют активации коагуляционных каскадов и иммунокомпетентных клеток. Экспрессия опухолевыми клетками прокоагулянтных белков (тканевой фактор, подоплатин) и индукция нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) способствуют тромбообразованию. Биохимические и гематологические маркеры, включая лейкоцитоз, тромбоцитоз и повышение уровней факторов свертывания, выступают предикторами тромботических осложнений у онкологических больных. Понимание этих процессов важно для разработки эффективных методов профилактики и терапии ТЭО при ЗНО.

## **1.5 Общие факторы риска тромбообразования у пациентов со злокачественными новообразованиями**

Ранее в обзоре были рассмотрены такие факторы ТЭО у онкологических пациентов, как проведение таргетной, химио- и радиотерапии, а также первичный опухолевый очаг. В данном разделе мы более подробно остановимся на общих факторах риска, способствующих развитию ТЭО у данной категории пациентов.

### **Возраст**

В общей популяции заболеваемость ВТЭО возрастает экспоненциально с возрастом; для онкологических пациентов также наблюдается подобная тенденция. Так, в ретроспективном когортном исследовании А. Khorana и соавт. было установлено, что у пациентов с ЗНО в возрасте 65 лет и старше вероятность развития ВТЭО выше, чем у более молодых пациентов [14]. Аналогично в ретроспективном когортном исследовании, проведенном М. Vergati и соавт., которое включало онкологических пациентов, получающих химиотерапию, пожилые пациенты (> 70 лет) имели почти в 2 раза более высокий риск развития ВТЭО по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста ( $\leq 70$  лет), с показателями заболеваемости 11 % и 6 % соответственно. У оперированных пациентов наблюдалась подобная тенденция: риск развития ВТЭО увеличивался с возрастом по сравнению с пациентами младше 60 лет (ОШ 2,6; 95 % ДИ: 1,2 – 5,7) [104].

Таким образом, пожилой возраст является фактором риска, увеличивающим риски тромбоза.

### **Пол**

В немногочисленных исследованиях анализировалось влияние пола на риск развития ВТЭО у онкологических больных. Ретроспективные исследования показывают, что женщины имеют более высокий риск развития ВТЭО, в то время как у мужчин чаще развивается АТЭО [14]. В то же время, исследование Н. Chew и соавт. показало, что пол не является предиктором развития ТЭО для таких типов

ЗНО, как рак поджелудочной железы, желудка, мочевого пузыря, матки, почек и легких [34].

### **Раса**

В крупном ретроспективном исследовании, проведенном А. Khorana и соавт., изучались показатели заболеваемости ВТЭО у пациентов с ЗНО различных этнических групп. Установлена значимая связь с ВТЭО у чернокожих пациентов, у которых был зафиксирован наивысший уровень заболеваемости (5,1 %), за ними следуют пациенты европейского и латиноамериканского происхождения (4,0 %) [14]. Наименьшие показатели заболеваемости наблюдались у пациентов азиатского и тихоокеанского происхождения (3,3 %), что соответствует данным Н. Chew и соавт. [34].

### **Предыдущие эпизоды ВТЭО**

Наличие в анамнезе ВТЭО является важным фактором риска для развития повторного тромбоза. Пациенты с ЗНО и с ВТЭО в анамнезе, имеют в 6 – 7 раз более высокий риск рецидива ВТЭО по сравнению с пациентами с раком, не имеющими в анамнезе ВТЭО [105].

### **Стадия опухоли и наличие метастазов**

Пациенты с ЗНО на поздних стадиях имеют повышенный риск развития ВТЭО. В одном датском когортном популяционном исследовании было установлено, что риск развития ВТЭО у пациентов с ЗНО возрастает с прогрессированием заболевания. Скорректированные относительные риски для стадий I, II, III и IV составили 2,9, 2,9, 7,5 и 17,1, соответственно [106]. В одно из популяционных исследований также было продемонстрировано, что пациенты с отдаленными метастазами имеют более высокий риск развития ВТЭО по сравнению с пациентами без метастазов. В этом исследовании было зарегистрировано первоначальное увеличение риска в 4 раза у пациентов с ЗНО без метастазов по сравнению с пациентами без ЗНО, при этом риск увеличивался до 58 раз у пациентов с солидными опухолями и отдаленными метастазами [107]. Данные, полученные в рамках исследования Vienna Cancer and Thrombosis Study, также показали значительно более высокий риск ВТЭО у пациентов с метастазами

в регионарные лимфатические узлы (ОШ 3,7; 95 % ДИ: 1,5 – 9,6) и отдаленными метастазами (ОШ 5,4; 95 % ДИ: 2,3 – 12,9) [42].

### **Наличие центрального венозного катетера**

Центральные венозные катетеры (ЦВК) занимают ключевое место в комплексной терапии ЗНО, играя важную роль во введении внутривенных препаратов и заборе крови для лабораторных исследований. Тем не менее, их использование сопряжено с риском развития катетер-ассоциированных тромбозов, что может привести к развитию таких тяжелых осложнений, как ТЭЛА. Частота возникновения катетерной тромбоэмболии варьирует от 5 до 30 %, однако, вероятно, этот показатель занижен, так как клинические проявления катетерного тромбоза часто являются неопределенными и неспецифичными [169].

### **Генетическая предрасположенность**

Современные генетические и биоинформационные технологии позволяют выявлять новые факторы риска и совершенствовать системы стратификации пациентов с рак-ассоциированными ВТЭО.

В настоящее время возможные генетические маркеры тромбозов у онкологических пациентов остаются недостаточно исследованными и не находят широкого применения в клинической практике. Это связано с высокими затратами на проведение специализированных исследований и узкой направленностью их использования. Однако будущее таких маркеров представляется весьма перспективным, поскольку с развитием науки и технологий они могут стать важным инструментом для ранней диагностики и профилактики тромбозов, что значительно повысит эффективность лечения и улучшит прогноз для пациентов.

## **1.6 Сравнительный анализ шкал оценки риска тромбообразования у пациентов со злокачественными новообразованиями**

Существует множество шкал для оценки риска тромбоза. Каждая из шкал для оценки риска ВТЭО у онкологических пациентов обладает уникальными особенностями, что делает их пригодными для разных клинических ситуаций,

однако ни одна из них не обладает абсолютной точностью в прогнозировании его возникновения.

Шкала Khorana – наиболее часто используемый инструмент оценки риска ВТЭО и является единственной шкалой, используемой в России в настоящее время в клинической практике для прогнозирования риска развития ВТЭО у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Шкала Khorana была разработана для онкологических пациентов с различными типами опухолей и состоит из пяти пунктов: место локализации ЗНО – 2 балла для желудка или поджелудочной железы или 1 балл для легких, лимфомы, органов малого таза у женщин, мочевого пузыря или яичек; количество тромбоцитов  $350 \times 10^9$  /л или более – 1 балл; уровень гемоглобина  $<100$  г/л или использование факторов роста эритроцитов – 1 балл; количество лейкоцитов  $>11 \times 10^9$  /л – 1 балл; и индекс массы тела (ИМТ)  $35 \text{ кг/м}^2$  или более – 1 балл [73]. Однако современные исследования показывают, что кумулятивная частота ВТЭО значительно варьируется при одинаковых значениях шкалы в разных исследованиях, типах рака и методах лечения. При этом сообщалось, что у пациентов с ЗНО легкого шкала Khorana не обладает высокой прогностической способностью (ОШ 1,1; 95 % ДИ: 0,72 – 1,7) [108]. Кроме того, ограничением данной шкалы является возможность ее использования только для пациентов, получающих химиотерапию.

Некоторые новые шкалы риска были разработаны путем модификации шкалы Khorana. Например, шкала PROTECHT добавляла 1 балл за использование гемцитабина или химиотерапии на основе платины. Данная шкала также может быть использована только у пациентов, получающих химиотерапию. В шкале CONKO заменён ИМТ на статус по шкале ECOG  $\geq 2$ .

В шкалу Vienna CAT, помимо стандартных показателей шкалы Khorana, были также включены уровень D-димера и растворимого P-селектина. Использование данной шкалы ограничено, так как не все центры могут позволить себе определение специфических биомаркеров.

Шкала COMPASS-CAT – это еще одна шкала риска ВТЭО, разработанная для онкологических больных, которая включает лечение антрациклином, время с момента постановки диагноза ЗНО  $\leq 6$  месяцев, использование ЦВК, позднюю стадию рака, имеющиеся факторы риска ССЗ, недавнюю госпитализацию по поводу острого заболевания, анамнез ВТЭО и количество тромбоцитов  $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$ . В данную шкалу были впервые включены сердечно-сосудистые факторы риска и заболевания, такие как ЗПА, ОНМК, ИБС, АГ, гиперлипидемия, СД, ожирение, что привело к значимому улучшению AUC до 0,89 (area under curve; площадь под кривой).

На Рисунке 1 более подробно представлена информация о параметрах расчета для каждой шкалы. В Таблице 1 собрана информация о наиболее крупных исследованиях валидности шкал и получившихся результатах: чувствительности, специфичности, AUC. На основе этого для оценки риска ВТЭО у онкологических пациентов используется несколько шкал. Шкала Khorana – самая распространённая, но имеет ограничения и применима только при химиотерапии. Новые шкалы учитывают дополнительные факторы и обладают лучшей точностью прогноза. Выбор шкалы зависит от клинической ситуации и доступности данных.

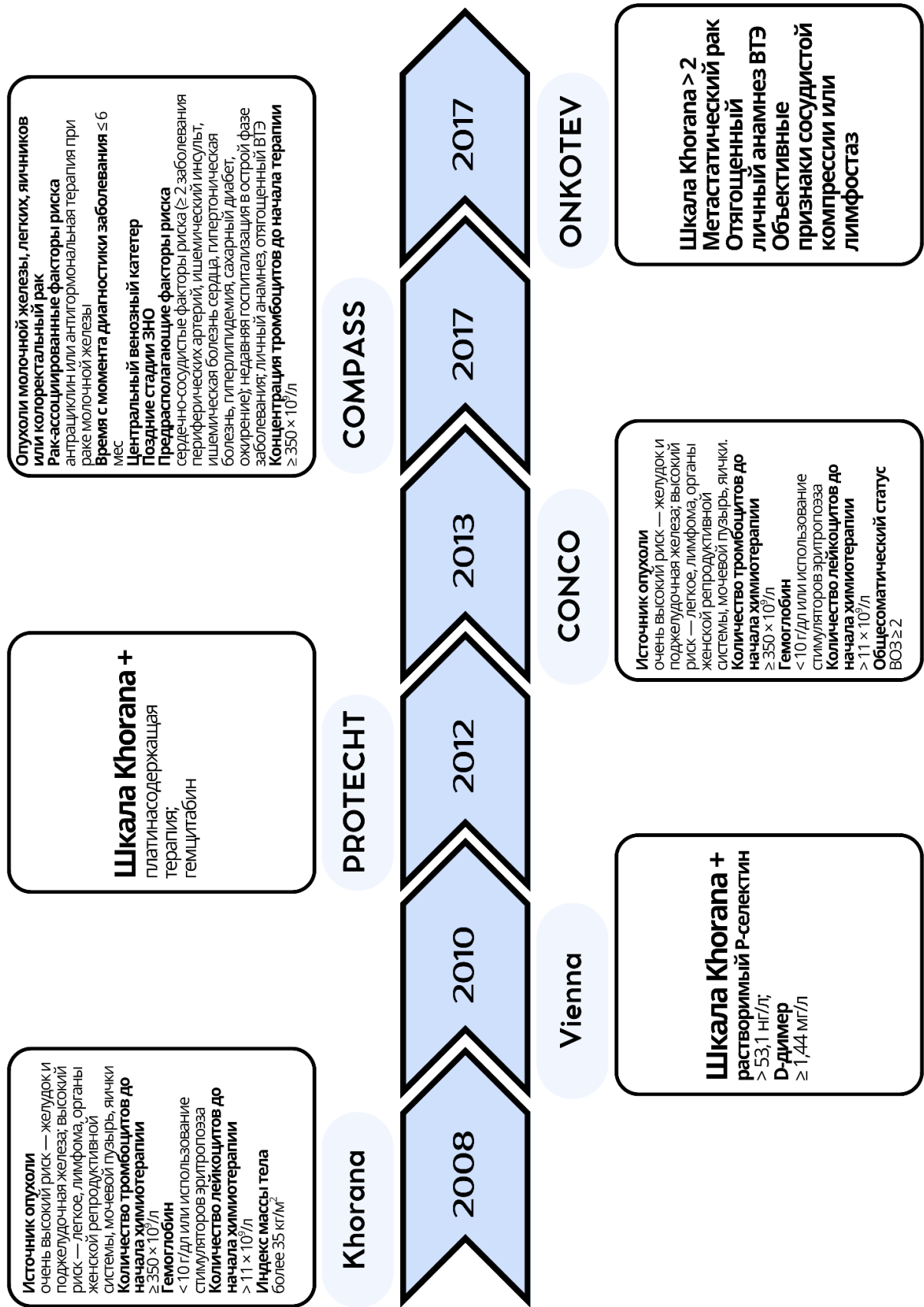


Рисунок 1 – Параметры расчета для шкал оценки риска ТЭО у пациентов со ЗНО (рисунок авторский)

Таблица 1 – Основные исследования валидности шкал и их статистические параметры

Публикация	Количество пациентов	AUC, (95 % ДИ)	Чувствительность, % (95 % ДИ)	Специфичность, % (95 % ДИ)
<b>Шкала Khorana</b>				
A. Khorana, 2008 [73]	n = 1365	0,60 (0,58 – 0,62)	43	86
M. Di Nisio, 2019 [109]	n = 776	0,61 (0,56 - 0,66)	-	-
A. Ramos-Esquivel, 2023 [110]	n = 708	0,62 (0,52 – 0,72)	67 – 70	52 – 62
S. Thipbumrung, 2023 [111]	n = 457	0,57 (0,49-0,65)	-	-
<b>Шкала Vienna</b>				
C. Ay, 2010 [112]	n = 819	-	63,8	81,3
A.Englisch, 2025 [113]	n = 598	0,68 (0,63-0,73)	68,4	39,7
<b>Шкала PROTECHT</b>				
M. Di Nisio, 2019 [109]	n = 776	0,61 (0,55 – 0,66)	-	-
A. Ramos-Esquivel, 2023 [110]	n = 708	0,62 (0,52-0,73)	67 – 70	52 – 62
S. Thipbumrung, 2023 [111]	n = 457	0,55 (0,46-0,65)	-	-
<b>Шкала CONCO</b>				
M. Di Nisio, 2019 [109]	n = 776	0,60 (0,54 – 0,66)	-	-
A. Ramos-Esquivel, 2023 [110]	n = 708	0,65 (0,56 – 0,76)	67 – 70	52 – 62
S. Thipbumrung, 2023 [111]	n = 457	0,57 (0,49 – 0,65)	-	-
<b>Шкала ONKOTEV</b>				
M. Di Nisio, 2019 [109]	n = 776	0,59 (0,52 – 0,66)	-	-
C. A Cella, 2023 [114]	n = 425	0,72 (0,65 – 0,77)	-	-
<b>Шкала COMPASS</b>				
Wei Zhou, 2024 [115]	n = 8665	0,77 (0,74 – 0,81)	76 (0,61 – 0,86)	67 (0,52 – 0,79)

## **1.7 Современные подходы к диагностике, скринингу и профилактике тромбозов у пациентов со злокачественными новообразованиями**

Диагностика ТЭО требует комплексного клинического обследования, оценки вероятности венозной тромбоэмболии с использованием эмпирических методов или шкальных инструментов, а также проведения объективных диагностических исследований.

### **Особенности диагностики венозной тромбоэмболии**

Клинические проявления ТГВ и ТЭЛА у онкологических пациентов зачастую носят неспецифический характер и требуют тщательной дифференциальной диагностики. Наиболее характерными симптомами ТГВ конечностей являются боль, отёк и эритема (покраснение). Примечательно, что двусторонний ТГВ наблюдается в 2 раза чаще у пациентов с онкологическими заболеваниями, чем у лиц без данной патологии [70].

Также следует учитывать, что у онкологических пациентов ТГВ может локализоваться в необычных областях. Например, внезапная боль в животе, тазовой области, тошнота, рвота и желудочно-кишечные кровотечения могут указывать на тромбоз висцеральных вен, что особенно характерно для пациентов с солидными опухолями ЖКТ и миелопролиферативными заболеваниями [116].

Острая ТЭЛА проявляется такими симптомами, как одышка, боль в грудной клетке, синкопальные состояния (обмороки) и кровохарканье. Однако из-за неспецифичности данных симптомов они часто ошибочно интерпретируются как проявления основного онкологического заболевания. В ряде случаев ТЭЛА выявляется случайно при проведении компьютерной томографии (КТ), выполненной по другим показаниям, например, для определения стадии ЗНО [117].

Для объективного подтверждения диагноза ТГВ конечностей используется компрессионная ультразвуковая доплерография (УЗДГ), являющаяся наиболее информативным методом [118].

Для диагностики тромбоза висцеральных вен рекомендуется проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости или КТ с контрастированием [116].

В случае подозрения на ТЭЛА методом выбора является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) ангиография сосудов, которая позволяет наиболее эффективно визуализировать сосудистую систему лёгких [119].

Необходимо подчеркнуть, что в некоторых случаях ТГВ или ТЭЛА могут быть первыми клиническими проявлениями ЗНО. В связи с этим проводятся рандомизированные исследования, направленные на изучение целесообразности проведения скрининга на рак у пациентов, у которых диагностирована идиопатическая ВТЭО [120].

Так как ТГВ и ТЭЛА всегда должны рассматриваться как возможные диагнозы у симптомных пациентов с онкологическими заболеваниями, необходимо тщательно оценивать вероятность этих состояний до проведения исследований. Важно отметить, что пункт «активное ЗНО» присутствует в большинстве широко используемых шкал, таких как шкала Wells для ТГВ и ТЭЛА, а также шкала Geneva для ТЭЛА [121]. Для пациентов с подозрением на тромбоз верхних конечностей рекомендуется использовать шкалу Constans Score, которая предложена в международных рекомендациях [118].

Если вероятность ТГВ или ТЭЛА, рассчитанная с помощью шкалы, оценивается как низкая, то следует выполнить тест на D-димер для более точного исключения ВТЭО [118]. D-димер обладает высокой отрицательной прогностической ценностью, поэтому нормальный уровень D-димера свидетельствует о низкой вероятности острого ТГВ или ТЭЛА. Однако стоит отметить, что уровень D-димера чаще повышен у пациентов с ЗНО, чем у пациентов без ЗНО. В связи с этим количество пациентов, которым необходимо измерить уровень D-димера для исключения одного случая ВТЭО (то есть количество пациентов, которых нужно протестировать), более чем в 3 раза выше у пациентов с ЗНО, чем у пациентов без онкопатологии, обращающихся в отделение неотложной помощи [119]. Для улучшения точности диагностики необходимо

провести дополнительные исследования с участием пациентов с онкологическими заболеваниями для выявления оптимального порогового значения уровня D-димера.

### **Особенности диагностики АТЭО**

Течение АТЭО практически не отличается у пациентов с ЗНО, так и без него. АТЭО часто проявляется в острой или подострой форме, что приводит к значительному снижению кровотока, вызывая критическую ишемию. Симптоматика зависит от локализации: боль в грудной клетке при ИБС, боль в конечностях при ЗПА или неврологический дефицит при ОНМК. В целом, диагностика и лечение направлены на как можно более быстрое восстановление кровотока. Для этих целей часто используется инвазивная ангиография, которая позволяет оперативно выявить окклюзию сосудов и провести реваскуляризацию. Однако в случаях, когда ситуация не требует неотложных действий или когда диагноз остается неясным, могут быть эффективны неинвазивные методы визуализации, такие как КТ-ангиография или магнитно-резонансная ангиография (МРА).

Кроме того, как и в случае с ВТЭО, при плановом проведении КТ для оценки прогрессирования опухоли у пациентов могут быть обнаружены тромбообразования на аорте и её ветвях, а также тромбированные аневризмы [122].

К другим клиническим проявлениям АТЭО могут относиться мигрирующий тромбофлебит, тромботический небактериальный эндокардит, а также различные системные коагулопатии, такие как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и гемолитическая тромботическая микроангиопатия. Синдром ДВС часто встречается при остром лейкозе и характеризуется развитием жизнеугрожающего кровотечения из-за избыточного потребления факторов свертывания и тромбоцитов [123].

### **Оценка риска и скрининг**

Учитывая множество патологических факторов, в настоящее время не существует одного единственного фактора риска или биомаркера, который бы рекомендовали для выявления пациентов с высоким риском ВТЭО.

Для пациентов с солидными опухолями и лимфомами действующие рекомендации предполагают использовать единственный инструмент оценки риска – шкалу Khorana, разработанную в 2000-х годах [124]. Первоначальные исследования определяли высокий риск как значение шкалы  $\geq 3$ , однако более поздние исследования и критерии отбора для исследований по профилактике тромбообразования определили оптимальное пороговое значение как  $\geq 2$  [125].

Ограничения шкалы Khorana включают низкую положительную прогностическую ценность и сниженное ее применение для отдельных типов ЗНО (например, легких и поджелудочной железы), так как инструмент был разработан для смешанной популяции пациентов с солидными опухолями. Помимо этого, данная шкала применяется для онкологических пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию, что ограничивает ее использование для пациентов, получающих другие виды лечения.

В последние годы было предложено несколько новых или модифицированных инструментов оценки риска, которые включают добавление биомаркеров, однако большинство из них еще не прошли подтверждение в клинической практике. Более подробно данные шкалы рассмотрены в соответствующей главе (см. 1.6 Сравнительный анализ шкал оценки риска тромбообразования у пациентов со злокачественными новообразованиями).

Рутинный клинический и инструментальный скрининг на ВТЭО у пациентов с высоким риском не рекомендуется, поскольку признаки и симптомы ВТЭО обладают низкой специфичностью, а диагностические тесты имеют ограниченную точность у бессимптомных пациентов. В связи с этим акцент делается на раннюю идентификацию пациентов с высоким риском, которым следует назначить профилактику тромбообразования [126].

В настоящее время не существует шкал и инструменттов, которые могли бы выступать в качестве предиктора высокого риска АТЭО у онкологических пациентов.

### Тест «Тромбодинамика»

Тест «Тромбодинамика» (ТД), применяемый для определения тромбодинамических свойств крови, в последние годы активно используется в клинической практике. Этот тест является лабораторным методом, основанным на современных представлениях о пространственных аспектах свертывания крови [127]. Он воспроизводит условия, максимально приближенные к *in vivo*: регистрируется рост фибринового сгустка в реальном времени в ответ на воссозданное *in vitro* повреждение сосудистого эндотелия [128].

Методика основана на непосредственном наблюдении формирования фибринового сгустка в плазме крови, помещенной в измерительную емкость со специальной вставкой-активатором. На торце этой вставки иммобилизован тканевой фактор, который имитирует поврежденный сосудистый эндотелий. Наблюдение ведется с помощью оптического метода. Как и в условиях *in vivo*, процесс свертывания инициируется на поверхности, содержащей тканевой фактор, и затем распространяется вглубь плазмы без прямого контакта с ним, исключительно за счет механизмов коагуляционного каскада. Это позволяет независимо фиксировать нарушения на различных стадиях процесса [129].

К преимуществам данного теста относятся высокая чувствительность к профилактическим дозам низкомолекулярных гепаринов (НМГ), нефракционированного гепарина (НФГ), а также к прямым пероральным антикоагулянтам (ПОАК) и антагонисту витамина К (АВК). Кроме того, разработаны нормативные диапазоны для различных триместров беременности [130].

Метод ТД получил широкое распространение в оценке гемостаза у онкологических пациентов [131]. Он позволяет не только выявлять гиперкоагуляционные изменения на стадии протромботической готовности, но и проводить динамический контроль состояния системы гемостаза на фоне антикоагулянтной терапии, вне зависимости от применяемых препаратов. Кроме того, тромбодинамический анализ используется для оценки коагуляционных характеристик крови у пациентов с ССЗ. Было установлено, что метод позволяет

выявить гиперкоагуляционные изменения даже в тех случаях, когда стандартная коагулограмма не фиксирует отклонений [132].

## **1.8 Современные подходы к профилактике и лечению тромбозов у пациентов со злокачественными новообразованиями**

Несмотря на то, что анализ методов профилактики и лечения тромбозов у онкологических пациентов не входил в цели и задачи исследования, в настоящем обзоре литературы приведены современные данные по данной теме, что представляется необходимым для полноты изложения и практической значимости работы.

### **Лечение ВТЭО**

В течение многих десятилетий пациенты с ВТЭО вне зависимости от наличия ЗНО лечились по одинаковым схемам. До введения в практику НМГ все пациенты с ВТЭО первоначально получали лечение НФГ, а затем переводились на АВК для длительного лечения. Этот стандарт лечения изменился в 2003 году, когда было доказано, что НМГ более эффективны, чем терапия АВК у пациентов с ЗНО. Исследование CLOT стало первым рандомизированным контролируемым исследованием, сравнившим монотерапию НМГ и терапию АВК для лечения и профилактики ВТЭО у пациентов с активным ЗНО. НМГ (далтепарин) показал большую эффективность, снижая частоту симптоматических рецидивов ВТЭО без увеличения риска серьезных кровотечений [133].

Результаты исследований, подтверждающие большую эффективность НМГ по сравнению с АВК, способствовали переходу к использованию НМГ, несмотря на необходимость ежедневных инъекций и более высокую стоимость. В течение десятилетий НМГ оставались предпочтительным лечением в клинических рекомендациях [15,134]. Однако неудобство инъекций и высокая стоимость оставались основными препятствиями для их широкого применения.

В начале 2010-х годов было показано, что длительное лечение фиксированными дозами ПОАК, не требующими лабораторного мониторинга, не

уступает по эффективности и безопасности терапии АВК в общей популяции, открывая новую альтернативу терапии для пациентов с ЗНО [134]. На сегодняшний день существуют несколько открытых рандомизированных клинических исследований, которые изучали, насколько эффективна и безопасна терапия ПОАК по сравнению с НМГ при лечении ВТЭО у пациентов с ЗНО [135].

Исследование Hokusai VTE Cancer стало первым, которое сравнило терапию ПОАК с лечением НМГ у пациентов с рак-ассоциированными ВТЭО. В исследовании участвовали 1050 пациентов с ЗНО, которым назначили эдоксабан после 5-дневной терапии НМГ. Основным результатом показал, что различий по частоте рецидивов ТЭО и серьезных кровотечений между НМГ и эдоксабаном не было (13,5 % против 12,8 %). Вторичные анализы показали, что эдоксабан был связан с более высоким риском крупных кровотечений, особенно у пациентов с ЗНО поджелудочной железы и ЖКТ. Пациенты с факторами риска кровотечений и те, кто получал сниженные дозы эдоксабана, имели еще более высокий риск кровотечений по сравнению с НМГ [136]. В настоящее время эдоксабан не рекомендован у пациентов с ЗНО.

Исследование SELECT-D сравнивало лечение ривароксабаном с лечением НМГ у пациентов с рак-ассоциированной ВТЭО в течение 6 месяцев. Ривароксабан продемонстрировал значительное снижение числа рецидивов тромбообразования (4 % против 11 % в группе НМГ) с незначительным увеличением риска крупных кровотечений (6 % против 4 % в группе НМГ). Большинство крупных кровотечений были связаны с ЖКТ или мочеполовой системой [137].

Исследование Caravaggio, включившее 1170 пациентов, показало, что апиксабан снижает риски рецидивов ВТЭО (5,6 % против 7,9 % в группе далтепарина), при этом не было различий в частоте крупных кровотечений (3,8 % и 4,0 % соответственно) [138].

Таким образом, в настоящее время рекомендуется начинать лечение острого тромбоза с назначения НМГ, ривароксабана, апиксабана, фондапаринукса натрия или гепарина натрия. НМГ или фондапаринукс натрия предпочтительнее НФГ в

первые 5 – 10 дней при отсутствии тяжелых нарушений функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин и < 20 мл/мин соответственно).

Более подробно дозировки и схемы лечения отражены в Таблице 2 [124].

Таблица 2 – Современные подходы к лечению тромбозов у пациентов со злокачественными новообразованиями

Препараты	Первоначальное лечение		Длительная терапия (6 мес.)
	Дозы антикоагулянтов, п/к	Длительность, дней	
Фондапаринукс натрия	5 – 10 мг 1 раз в сутки	5–9 дней	АВК под контролем МНО на уровне 2–3 или апиксабан по 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки или ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем по 20 мг 1 раз в сутки
Гепарин натрия	болюс в/в 80 МЕ/кг и инфузия со скоростью 18 МЕ/кг в час до целевых значений АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше нормы или внутривенно болюсно 5000 МЕ, затем 150 МЕ/кг 3 раза в сутки	5–7 дней	
<b>Прямые оральные антикоагулянты</b>			
Апиксабан	по 10 мг 2 раза в сутки	7 дней	по 5 мг 2 раза в сутки
Ривароксабан	по 15 мг 2 раза в сутки	21 день	по 20 мг 1 раза в сутки
Дабигатран этексилат	по 150 мг 2 раза в сутки		по 150 мг 2 раза в сутки
Примечание: АВК – антагонисты витамина К; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты			

### Профилактика ВТЭО

Первичная профилактика ВТЭО является важным компонентом лечения онкологических пациентов в послеоперационный период и в стационаре. С развитием методов профилактики и лечения ВТЭО всё чаще рассматривается возможность её применения в амбулаторных условиях, где также наблюдается высокий риск развития ТЭО.

Тромбопрофилактика у онкологических пациентов впервые была исследована в послеоперационном периоде, и в многочисленных рандомизированных исследованиях, проводившихся на протяжении нескольких десятилетий, была продемонстрирована ее эффективность и безопасность.

Современные отечественные [124] и зарубежные рекомендации всем пациентам с онкологическим заболеванием, подлежащим крупным хирургическим вмешательствам, рекомендуют проводить фармакологическую тромбопрофилактику при отсутствии противопоказаний, таких, например, как активное кровотечение или высокий риск кровотечения [139]. Для профилактики рекомендуется использовать НМГ, НФГ или фондапаринукс натрия. Продолжительность фармакологической профилактики может варьировать в зависимости от типа вмешательства. После крупных хирургических операций продолжительность тромбопрофилактики должна составлять не менее 7 – 10 дней. В случае больших открытых и эндоскопических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза рекомендуется продленная профилактика с использованием фондапаринукса или НМГ до 4 недель. При менее высоком риске ВТЭО решение о длительности профилактики должно приниматься индивидуально [124].

Первичная профилактика ВТЭО в амбулаторных условиях была успешной во многих областях медицины и в последние годы стала объектом нескольких исследований, направленных на снижение бремени рак-ассоциированных тромбозов в амбулаторных условиях. Первые исследования, посвященные этому вопросу, использовали НМГ для профилактики у пациентов с различными солидными опухолями без стратификации по риску [140,141].

Несмотря на то, что эти исследования продемонстрировали безопасность и эффективность амбулаторной профилактики, частота событий и абсолютное снижение риска были низкими, что не позволило перевести эти результаты в клинические рекомендации, и амбулаторная профилактика не была широко внедрена в практику. Проблема стратификации риска была решена недавно двумя рандомизированными исследованиями, в которых для профилактики использовались ПОАК и включались только пациенты с результатом шкалы Khorana  $\geq 2$  [125].

Исследование CASSINI включало 841 пациентов, рандомизированных для приема низкой дозы ривароксабана или плацебо. В течение 180 дней симптомы

ВТЭО или подтвержденного ВТЭО (по данным УЗИ или КТ) возникли у 6,0 % пациентов в группе ривароксабана и 8,8 % в группе плацебо (ОШ 0,66;  $p = 0,10$ ). Крупные кровотечения были зарегистрированы у 2,0 % пациентов в группе ривароксабана и 1,0 % в группе плацебо (ОШ 1,96). При рассмотрении вторичной конечной точки (включая артериальный тромбоз) ривароксабан показал значительное преимущество: 3,1 % пациентов в группе ривароксабана против 9 % в группе плацебо (ОШ 0,33; «число больных, которых необходимо лечить» – 17) [142].

Исследование AVERT использовало низкую дозу апиксабана и не проводило скрининг на ТГВ, но по сути имело аналогичную методологию. ВТЭО развились у 12 из 288 пациентов (4,2 %) в группе апиксабана и у 28 из 275 пациентов (10,2 %) в группе плацебо (ОГ 0,41; 95 % ДИ: 0,26 – 0,65;  $p < 0,001$ ). В период лечения крупные кровотечения были зафиксированы у 6 пациентов (2,1 %) в группе апиксабана и у 3 пациентов (1,1 %) в группе плацебо (ОШ 1,89; 95% ДИ: 0,39 – 9,24) [125].

Результаты исследований CASSINI и AVERT привели к изменениям в рекомендациях, теперь рассматривается возможность первичной амбулаторной профилактики с применением ривароксабана, апиксабана или НМГ (с рекомендацией использования НМГ на основе экстраполяции из предыдущих исследований по профилактике) для пациентов с раком и промежуточным или высоким риском ВТЭ, имеющих результат шкалы Khorana  $\geq 2$  (по данным Европейских исследований и рекомендаций и  $\geq 3$  по данным отечественных рекомендаций [124]) [126,139,143].

Дополнительно фармакологическую тромбопрофилактику можно рассмотреть у пациентов при следующих клинических ситуациях с учетом более высокого риска тромбоза [124]:

- длительная иммобилизация;
- клинически значимая активная инфекция;
- компрессия опухолью крупных вен;

- герминогенная опухоль яичка с метастазами в забрюшинные лимфоузлы размерами свыше 5 см;
- местнораспространенный или метастатический рак поджелудочной железы;
- ЗНО головного мозга,
- высокий уровень D-димера.

Решение о проведении фармакологической профилактики ВТЭО должно сопровождаться обсуждением пользы и риска развития кровотечения, стоимости и длительности профилактики.

К факторам высокого риска кровотечений относят:

- опухоли верхних отделов ЖКТ и мочеполовой системы;
- больные с нефростомами;
- наличие ЦВК;
- эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта;
- заболевания печени;
- тромбоцитопения;
- клиренс креатинина 15 – 29 мл/мин;

Касательно пациентов, получающих радиотерапию, фармакологическую тромбопрофилактику следует рассматривать у онкологических больных при наличии дополнительных факторов риска.

К данным факторам риска относятся:

- возраст старше 40 лет;
- ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>;
- постельный режим (более 3-х суток);
- длительное положение лежа;
- ТГВ или ТЭЛА в анамнезе;
- сердечная и/или дыхательная недостаточность;
- ИМ и/или ОНМК в анамнезе;
- наличие ЦВК;

- беременность и ближайший послеродовой период, приём контрацептивов и/или гормональная заместительная терапия;
- сдавление вен (опухолью, гематомой и др.), инфекции, варикозная болезнь вен (ВБВ);
- гемостазиологические признаки гиперкоагуляции (фибриноген  $> 400$  мг/мл, D-димер  $> 0,5$  мкг/мл) и прочие признаки (количество тромбоцитов  $> 350 \times 10^9$ /л, количество лейкоцитов  $> 11 \times 10^9$ /л, гемоглобин  $< 100$  г/л, лечение эритропоезином).

Принципы профилактики ВТЭО аналогичны таковым при противоопухолевой терапии. Используются ПОАК, НМГ, НФК, фондапаринукс натрия или АВК. Решение о профилактике должно учитывать баланс пользы и риска кровотечения, а также стоимость и длительность терапии.

Также возможно рассмотреть имплантацию кава-фильтров у онкологических больных при наличии соответствующих показаний:

- рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на применение терапевтических доз антикоагулянтов;
- невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии или ее неэффективность, на фоне которой происходит прогрессирование тромбоза с формированием эмболоопасного тромба;
- острый ТГВ нижних конечностей и таза перед хирургическим лечением;
- острый ТГВ нижних конечностей и таза у больных с распространённым опухолевым процессом, получающих лечение по поводу онкологического заболевания.

Более подробно дозировки и схемы профилактики отражены в Таблице 3 [124].

Таблица 3 – Современные подходы к профилактике тромбозов у пациентов со злокачественными новообразованиями

Препараты	Дозы антикоагулянтов	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины		
далтепарин натрия	5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	За 2 часа до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевой терапии и 1–2 дня после окончания каждого курса лечения
эноксапарин натрия	4000 МЕ, 5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
бемипарин натрия	3500 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
надропарин кальция	2850–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
парнапарин натрия	4250 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
Фондапаринукс натрия	2,5 мг 1 раз в сутки или 1,5 мг 1 раз в сутки (старше 85 лет, ХБП)	
Гепарин натрия		
Прямые оральные антикоагулянты		
апиксабан	по 2,5 мг 2 раза в сутки	Непрерывно на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии и в течение двух недель после ее завершения
ривароксабан	по 20 мг или 10 мг 1 раз в сутки	

### Лечение и профилактика АТЭО

На данный момент отсутствуют крупные рандомизированные исследования, посвященные лечению и профилактике АТЭО у пациентов с ЗНО. В случае острого АТЭО лечение пациентов с ЗНО и без таковых не имеет значительных различий.

Реперфузия является обязательной при критической ишемии или инфаркте. В зависимости от пораженной области возможные варианты лечения включают тромбэктомия (например, при заболеваниях ЗПА или ОНМК), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), шунтирование или чрескожную ангиопластику периферических артерий.

Стратегии антитромботической терапии для вторичной профилактики не были окончательно установлены. Для пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как фибрилляция предсердий (ФП), механические протезы

сердца, антифосфолипидный синдром или сопутствующий ВТЭО, рекомендуется использовать стратегии, включающие антикоагулянты. Для множества пациентов с онкологическими заболеваниями, не имеющими этих коморбидных состояний, выбор между антикоагулянтами, антиагрегантами или комбинированной терапией не подтвержден данными рандомизированных исследований или консенсусными рекомендациями клинических практик. Балансировка риска рецидива ТЭО и крупных кровотечений может быть сложной и требовать тщательного обдумывания, учитывая повышенный риск обоих состояний [23].

### **ОКС у пациентов с активным раком**

Пациенты с ЗНО должны получать лечение, как и все остальные пациенты с ОКС, однако лечение пациентов с активным ЗНО требует учета ряда специфических факторов. В зависимости от типа ЗНО, баланс между риском ишемии миокарда и кровотечениями должен оцениваться индивидуально. Процент пациентов с ОКС и активным ЗНО продолжает расти и составляет около 3 % от общего числа пациентов в крупных наблюдательных исследованиях. Пациенты с активным ЗНО, обращающиеся с ОКС, представляют собой значительные вызовы, так как существует множество научных пробелов в понимании этой проблемы [144].

Согласно критериям ARC-HBR (Academic Research Consortium for High Bleeding Risk), пациенты с активным ЗНО, диагностированным в последние 12 месяцев, считаются пациентами с высоким риском кровотечений [145]. В таких случаях рекомендуется временная приостановка лечения ЗНО и проведение неотложной многопрофильной терапии ОКС. Инвазивное лечение, в том числе ЧКВ, рекомендуется пациентам с ОКС и активным ЗНО, если прогноз жизни превышает 6 месяцев или, независимо от прогноза, если пациент нестабилен. Для пациентов с прогрессирующим ЗНО или с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев инвазивное вмешательство не продемонстрировало преимущества по смертности по сравнению с консервативным подходом, и в таких случаях следует рассматривать консервативную стратегию [146].

Когда коронарная анатомия не позволяет выполнить ЧКВ, можно рассмотреть возможность проведения коронарного шунтирования (КШ) после обсуждения с многопрофильной командой, при условии, что прогноз жизни пациента превышает 12 месяцев. Учитывая, что пациенты с активным ЗНО имеют высокий риск кровотечений, предпочтительным ингибитором P2Y<sub>12</sub> для таких пациентов является клопидогрел. Когда острое ишемическое событие спровоцировано терапией ЗНО, следует рассмотреть возможность альтернативных методов лечения ЗНО после обсуждения с многопрофильной командой [146].

После ОКС рекомендуется пересмотр терапии ЗНО и прекращение применения препаратов, связанных с повышенным тромбообразованием. Прочая терапия ЗНО может быть возобновлена после завершения реперфузии (если показано) и стабилизации пациента на фоне лечения ОКС без осложнений.

Важным вопросом является влияние химиотерапевтических препаратов на эндотелиализацию стентов и риск тромбоза стента. Одно исследование показало, что у онкологических пациентов, перенесших установку стентов с обычным покрытием, риск тромбоза стента был в 7 раз выше [147]. Этот результат и лежащие в его основе механизмы требуют дальнейшего подтверждения. Однако концептуально можно предположить, что цитостатические и цитотоксические химиотерапевтические препараты могут нарушать процесс эндотелиализации стентов. Это может затруднять прорастание как окружающих эндотелиальных клеток, так и циркулирующих прогениторных клеток [148]. Циркулирующие прогениторные клетки являются основным источником для эндотелиализации стентов [149], а у пациентов с тромбозом стента наблюдается снижение способности к формированию колоний прогениторных клеток эндотелия [150].

Антиагрегантные препараты играют центральную роль в лечении АТЭО как у пациентов с ЗНО, так и без них. Однако при их применении необходимо тщательно учитывать риск кровотечений, поскольку тромбоцитопения является частым состоянием у онкологических пациентов [151]. В одном из исследований пациентов с острым коронарным синдромом, проведённом N. Pavo и соавт., было показано, что начальная тромбоцитопения ассоциируется с более высокой частотой

осложнений по сравнению с пациентами без тромбоцитопении. В частности, летальность через 30 дней составила 6,2 % против 2,1 %, крупные кровотечения наблюдались в 11,9 % случаев против 7 %, крупные сердечно-сосудистые события произошли у 9,6 % пациентов против 5,2 %, а комбинация крупных сердечно-сосудистых событий и крупных кровотечений была зарегистрирована в 18,5 % случаев против 10,8 % у пациентов без тромбоцитопении [152]. Недавнее экспертное заключение Общества кардиоваскулярной ангиографии и вмешательств рекомендует использование аспирина при уровне тромбоцитов  $> 10\ 000$ , а двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) с аспирином и клопидогрелем оправдана при уровне тромбоцитов от 30 000 до 50 000. Новые ингибиторы рецептора P2Y<sub>12</sub>, такие как тикогрелор и прасугрел, которые имеют более высокий риск кровотечений, следует избегать при уровне тромбоцитов ниже 50 000 [153]. В то же время, С. McCarthy и соавт. рекомендуют более консервативный подход и советуют воздерживаться от применения антиагрегантных препаратов и проведения ЧКВ у пациентов с уровнем тромбоцитов  $< 50\ 000$  [154].

Двойная антитромбоцитарная терапия должна продолжаться минимально безопасное время при уровне тромбоцитов  $< 50\ 000$  (то есть 4 недели для стентов с обычным покрытием и 6 месяцев для стентов с лекарственным покрытием). У пациентов с уровнем тромбоцитов  $< 30\ 000$  рекомендуется провести мультидисциплинарный консилиум с участием кардиолога и онколога перед решением о проведении ЧКВ [153].

### **ОНМК и активный рак**

В данной области существует множество нерешенных вопросов. Активное ЗНО не является абсолютным противопоказанием для проведения тромболитической терапии. Клинический опыт и мелкомасштабные исследования показывают, что внутривенный тромболизис не увеличивает риск кровотечений у онкологических пациентов и может способствовать улучшению их неврологического состояния. Несмотря на более высокие показатели коморбидности у данной группы, различий в исходах, включая внутрибольничную смертность и кровотечения, не было выявлено. Однако, у пациентов с

метастатическим раком и ЗНО головного мозга проведение тромболитика сопряжено с более высокой смертностью и риском кровотечений. Таким образом, решение о применении данной терапии должно приниматься индивидуально, с тщательной оценкой риска кровотечений [155].

### **Роль антиагрегантной терапии в метастатическом распространении**

Роль тромбоцитов в метастатическом распространении приводит к гипотезе, что антиагрегантные препараты могут замедлять прогрессирование опухоли [156], [157]. Существуют данные, что ингибитор P2Y<sub>12</sub> (тикагрелор) снижает метастатическую нагрузку в экспериментальных моделях меланомы и ЗНО молочной железы у мышей [158]. В случае рака простаты использование аспирина после диагностики может улучшить выживаемость только у пациентов с высокорисковыми формами ЗНО [159]. В большом популяционном исследовании и мета-анализе нескольких когорт пациентов начало терапии низкими дозами аспирина после диагностики ЗНО толстой кишки не было связано с уменьшением специфичной для рака толстой кишки смертности [160,161]. В целом, существующие данные предполагают, что для лечения следует использовать персонализированный подход, а не проводить рутинную терапию антиагрегантами, поскольку роль антиагрегантных препаратов в замедлении прогрессирования ЗНО остается неясной.

### **Ограничения и пробелы в доказательной базе**

Ранее упомянутые исследования (CASSINI и AVERT) поддерживают использование апиксабана и ривароксабана в качестве приемлемых альтернатив НМГ для многих пациентов с ТЭО. Однако на данный момент отсутствуют прямые сравнения этих препаратов, а в обсуждаемых исследованиях была обнаружена гетерогенность популяций пациентов и методологии. Пациенты с первичными опухолями головного мозга, метастазами в центральную нервную систему, гематологическими злокачественными заболеваниями, а также те, кто подвержен выраженной тромбоцитопении и значительным нарушениям функции почек или печени, не были представлены в достаточном количестве в проведенных исследованиях. Важнейшими условиями, при которых использование ПОАК

является невозможным, являются взаимодействия между лекарственными средствами и операция на верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Важно проводить тщательное скринирование на наличие лекарственных взаимодействий между проводимой химиотерапией и ПОАК, поскольку многие химиотерапевтические препараты являются мощными ингибиторами Р-гликопротеина или цитохрома СYP3A4.

Кроме того, существует ограниченный опыт применения ПОАК у пациентов, получающих новые иммунотерапевтические препараты против ЗНО, которые могут вызывать непредсказуемые аутоиммунные побочные эффекты, что может повлиять на эффективность и безопасность терапии ПОАК. Наконец, не было проведено рандомизированных контролируемых исследований, которые бы изучали, как ТЭО, связанные с ЦВК или катетерами в других венозных участках, таких как висцеральные вены или мозговые венозные синусы, реагируют на лечение ПОАК, НМГ или АВК. Также не исследовано, требуют ли тромбозы, выявленные случайно, и симптоматические ВТЭО одинаковой интенсивности или продолжительности антикоагулянтной терапии, и эти вопросы были рассмотрены лишь косвенно с помощью наблюдательных данных.

Исследования по применению антикоагулянтной терапии у пациентов с ЗНО также осложняются опасениями по поводу избыточных кровотечений и необходимостью конкурировать с онкологическими препаратами. В связи с этим даже базовые вопросы, такие как оптимальная продолжительность антикоагулянтной терапии, не были адекватно изучены. Выполнены исследования по первичной профилактике ВТЭО у пациентов с опухолями разных локализаций, но пока не проведены исследования по лечению ВТЭО в этой категории пациентов. Ответы на эти клинически значимые вопросы и преодоление логистических проблем являются важнейшими шагами на пути к реализации персонализированной антикоагулянтной терапии в онкологической практике.

Кроме того, в настоящее время отсутствуют убедительные данные, подтверждающие методы оценки риска развития артериальных тромбозов, а также эффективные подходы к их профилактике и лечению. Эта проблема продолжает

оставаться недостаточно исследованной и недооценённой в клинической практике. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной продолжительности ДАТТ у пациентов с ЗНО в различных клинических ситуациях. Современные рекомендации предполагают индивидуализированный подход, основываясь на конкретных обстоятельствах и принятии решения мультидисциплинарной командой. Кроме того, остаются неопределёнными показания к проведению тромболитической терапии у пациентов с ЗНО головного мозга и опухолями с множествами метастазами.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

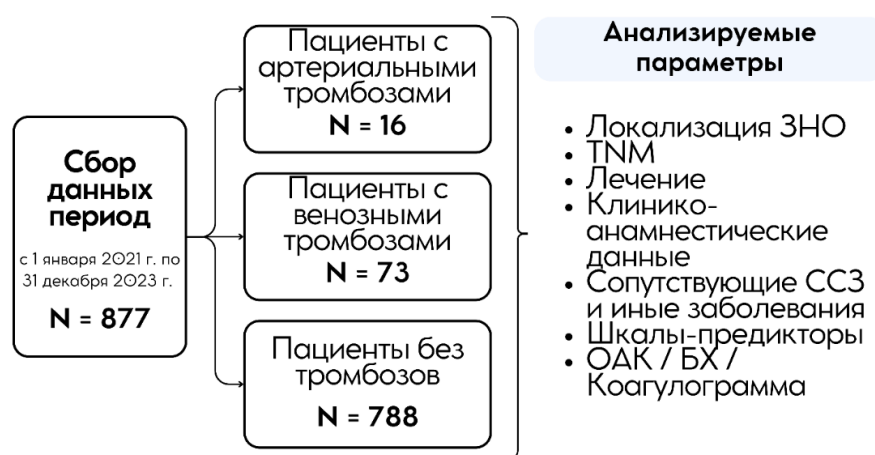
### 2.1 Дизайн исследования

Представленное диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – Выписка из протокола № 15–25 от 03.07.2025г.

Диссертационная работа состоит из двух частей: ретроспективной и проспективной.

В рамках ретроспективного исследования оценивалось влияние сердечно-сосудистой патологии на риск развития ТЭО у онкологических пациентов. В исследование были включены 877 пациентов (возраст от 19 до 93 лет, медиана – 63 года), получавших лечение в период с 1 января 2021 г. по 31 декабря 2023 г. в УКБ № 1 Сеченовского университета. В ходе госпитализации, при наличии показаний, проводилось хирургическое лечение и/или специфическая терапия (таргетная, химио- и радиотерапия).

Графически дизайн исследования отображён на Рисунке 2.

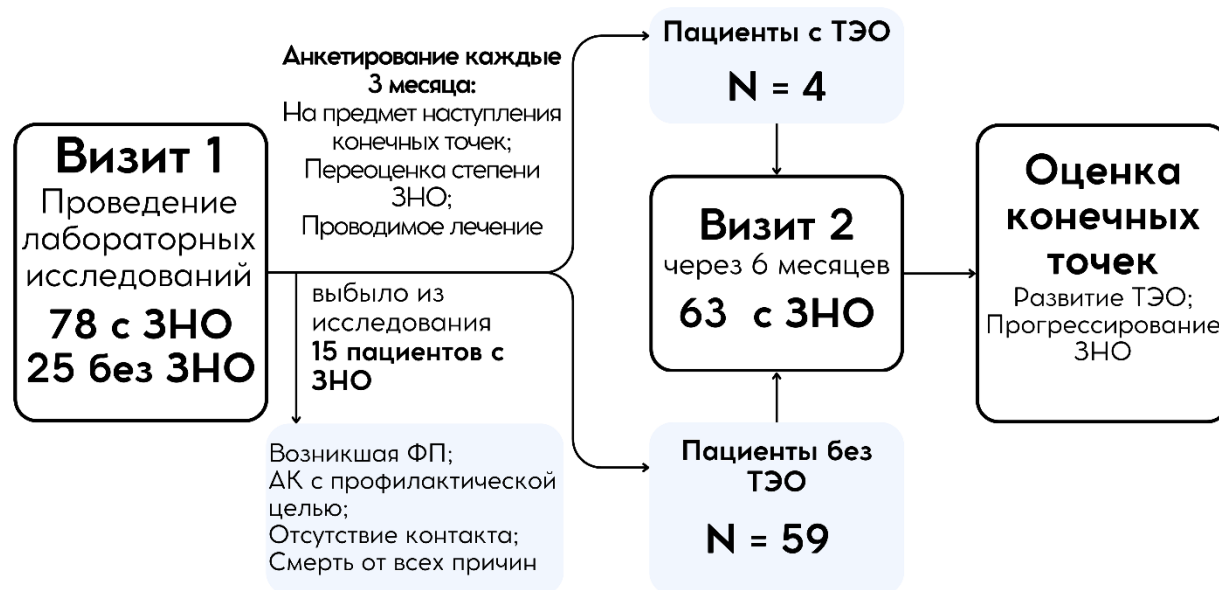


Примечание: ЗНО – злокачественные новообразования; TNM – международная классификация стадирования злокачественных опухолей (Т – первичная опухоль; N – лимфоузлы; M – отдалённые метастазы); ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОАК – общий анализ крови; БХ – биохимический анализ крови

Рисунок 2 – Дизайн ретроспективной части исследования

Перспективное исследование было направлено на изучение особенностей гемостаза у пациентов со злокачественными новообразованиями с применением теста ТД. В него было включено 103 пациента в возрасте  $65 \pm 10,6$  лет, получавших лечение в УКБ № 1 Сеченовского университета в период с 1 декабря 2023 г. по 10 октября 2024 г. В финальном анализе основную группу составили 63 пациента с гистологически подтвержденными ЗНО, не получавших ранее какого-либо лечения (включая хирургическое вмешательство, химио- и радиотерапию) и установленным ССЗ до постановки диагноза ЗНО. Контрольную группу составили 25 пациентов без ЗНО с ССЗ, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основной группы. Исследование проводилось в соответствии с утвержденным протоколом с применением системы «Регистратор Тромбодинамики Т-2» (СДЛ РТ Т-2, ГемаКор, Москва, Россия).

Графически дизайн исследования отображён на Рисунке 3.



Примечание: ЗНО – злокачественные новообразования; ТЭО – тромбоэмболические осложнения; ФП – фибрилляция предсердий; АК – антикоагулянтная терапия

Рисунок 3 – Дизайн проспективной части исследования

## 2.2 Перечень критериев включения и невключения пациентов

### Критерии включения и невключения в ретроспективную часть исследования:

Критериями включения являлись:

- возраст старше 18 лет и наличие у пациента гистологически подтвержденного ЗНО с высоким и очень высоким риском развития ТЭО (желудок, поджелудочная железа, легкие, яички, яичники, матка, мочевого пузыря, а также молочная железа (фенотип HER 2+).
- В исследование включали пациентов, первично госпитализированных с впервые диагностированным ЗНО, без ранее выявленных ТЭО, а также без предшествующего проведения химио- или радиотерапии.

Пациенты с гематологическими заболеваниями не были включены в исследование из-за особенностей их коагуляционной системы, которая существенно отличается от таковой при солидных опухолях.

Критериями невключения пациентов в исследование также являлись:

- наличие в анамнезе перенесенного тромбоэмболического события любой локализации;
- прием антикоагулянтных препаратов по любому показанию на старте включения в исследование;
- пациенты, перенесшие менее года назад ЧКВ, АКШ и/или находящиеся на ДАТТ;
- системные тромбофилии;
- заболевания, влияющие на свертывающую систему крови (антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка);
- терминальная почечная недостаточность и нахождение на диализе;
- печеночная недостаточность класс С по Child-Pugh; беременность.

Пациенты были включены в исследование при их первичной госпитализации в УКБ №1 Сеченовского Университета после постановки диагноза ЗНО. Средний период наблюдения составил 8,4 месяца. В стационаре, при необходимости,

проводилось хирургическое лечение и/или специфическая терапия (химио-/радио-/таргетная терапия). Доля хирургического лечения составила 68% у пациентов с ТЭО, у пациентов без ТЭО – 72%.

Фиксировался диагноз ССЗ, установленный до развития ЗНО. Особое внимание в анализе было уделено таким ССЗ, как АГ, ЗПА, ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а также перенесённые сердечно-сосудистые события – ИМ, ОНМК, пациенты после реваскуляризации миокарда (ЧКВ или КШ). Кроме того, учитывались СД 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП) и ожирение, так как эти состояния в большей степени приводят к развитию эндотелиальной дисфункции. Пациенты с развившейся АГ на фоне проведения гормональной/химиотерапии или с развившимся СД 2 типа на фоне ЗНО поджелудочной железы рассматривались как пациенты без ССЗ.

**Критерии включения и невключения в проспективную часть исследования:**

Критериями включения в основную группу являлись:

- возраст старше 50 лет;
- наличие у пациента гистологически подтверждённого ЗНО с высоким и очень высоким риском развития тромбозов (желудок, кишечник, поджелудочная железа, легкие, яички, яичники, матка, мочевого пузыря, а также молочная железа (фенотип HER 2+)).

В исследование были включены пациенты, первично госпитализированные в УКБ №1 Сеченовского Университета с впервые диагностированным онкологическим заболеванием без ранее выявленных ТЭО, а также без предшествующего проведения специфической терапии (химио-/радио-/таргетная терапия). Ключевым отличием от ретроспективной части исследования являлось обязательное наличие одного или нескольких из представленных сердечно-сосудистых заболеваний (фиксировался диагноз ССЗ, установленный до развития ЗНО): АГ, ЗПА, подтверждённый диагноз ИБС, перенесённое ОНМК по ишемическому типу.

Пациенты с гематологическими онкологическими заболеваниями не были включены в исследование из-за особенностей их коагуляционной системы.

Критериями невключения в основную группу также являлись:

- наличие в анамнезе перенесённого ТЭО любой локализации;
- прием антикоагулянтных препаратов по любому показанию на момент включения в исследование;
- пациенты, перенесшие менее года назад ЧКВ, КШ и/или находящиеся на ДАТТ;
- системные тромбофилии;
- заболевания, влияющие на свертывающую систему крови (антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка);
- терминальная ХБП и/или нахождение на диализе;
- печеночная недостаточность класса С по Child-Pugh;
- беременность.

Период наблюдения составил 6 месяцев. В стационаре, при необходимости, проводилось хирургическое лечение и/или специфическая терапия (химио-/радио-/таргетная терапия).

Критериями включения в контрольную группу являлись:

- возраст старше 50 лет;
- подтверждённый диагноз ССЗ, в который включались одна или несколько нозологических единиц: АГ, ЗПА, подтверждённый диагноз ИБС, перенесённое ОНМК по ишемическому типу.

Эта группа формировалась с учётом сопоставимости по возрасту, полу, ИМТ и сердечно-сосудистой патологии.

Критерии невключения в контрольную группу совпадают с критериями невключения в основную группу.

**Конечные точки ретроспективного исследования:****Первичные точки исследования:**

Развитие тромбоэмболического осложнения в сосудистом бассейне любой локализации.

**Вторичные точки исследования:**

Эффективность шкал предикторов Khorana, PROTECT, COMPASS; влияние сердечно-сосудистой патологии на тромбообразование.

**Конечные точки проспективного исследования:****Первичные точки исследования:**

Развитие тромбоэмболического осложнения в сосудистом бассейне любой локализации; возникновение нарушения ритма, потребовавшего назначения антикоагулянтной терапии; смерть от всех причин.

**Вторичные конечные точки:**

Эффективность разработанной шкалы как предиктора развития тромбоэмболических осложнений, эффективность теста ТД как предиктора ТЭО, прогрессия опухолевого роста.

## **2.3 Общая характеристика пациентов**

### **2.3.1 Общая характеристика пациентов ретроспективной части исследования**

В исследование были включены 877 пациентов (возраст от 19 до 93 лет, медиана – 63 года), получавших лечение в период с 1 января 2021 г. по 31 декабря 2023 г. в УКБ №1 Сеченовского Университета. Гендерное распределение в общей группе: мужской пол – 377 пациентов (42,9 %), женский – 500 пациентов (57,1 %). Средний ИМТ пациентов составил  $26,84 \pm 5,97$  кг/м<sup>2</sup>.

В Таблице 4 представлены исходные антропометрические, гендерные и клинические данные для пациентов, включенных в исследование.

Таблица 4 – Сравнительный анализ клинических и анамнестических данных пациентов, включённых в ретроспективную часть исследования

Параметр		Значение параметра
Возраст, лет, М (min – max)		63 (19 – 93)
Пол	Мужской, n (%)	377 (43)
	Женский, n (%)	500 (57)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , М ± SD		26,84 ± 5,97
Артериальная гипертензия, n (%)		427 (48,6)
Перенесённое сердечно-сосудистое событие, n (%)		55 (6,2)
Инфаркт миокарда, n (%)		23 (2,6)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)		22 (2,5)
Стентирование коронарных артерий, n (%)		8 (0,9)
Коронарное шунтирование, n (%)		3 (0,3)
Состояние периферических артерий	0, n (%)	561 (63,9)
	1, n (%)	279 (31,8)
	2, n (%)	26 (2,9)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)		85 (9,6)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)		81 (9,2)
Хроническая болезнь почек, n (%)		98 (11,1)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		111 (12,6)

К наиболее распространенным локализациям опухоли в нашей когорте относятся: желудок (n = 267; 30 %); матка, яички, яичники (n = 151; 17 %); молочная железа (n = 139; 16 %); поджелудочная железа (n = 119; 14 %). Следует отметить, что в группе с ТЭО происходит изменение относительных значений распределения опухолей: так, в группе с тромбозами отмечается рост частоты встречаемости опухолей желудка (33 %) и поджелудочной железы (28 %), что соответствует данным А. Khorana, который показал, что опухоли желудка и поджелудочной железы являются наиболее тромбогенными.

Распределение опухолей по локализации представлено на Рисунке 4.

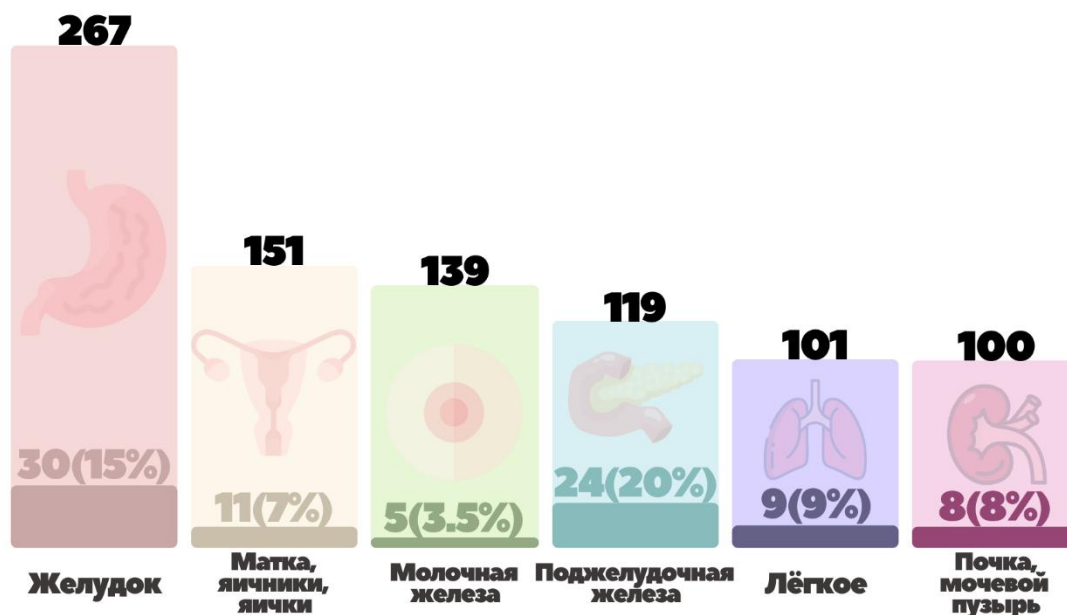


Рисунок 4 – Распределение злокачественных новообразований по локализации и частота развития тромботических осложнений в зависимости от нозологической формы

Среди распространения тромбозов по локализации лидирующую роль занимают тромбозы висцеральных вен (воротная вена, верхняя брыжеечная вена, селезёночная вена) – 24 пациента (26,9 %), ТГВ нижних конечностей – 23 пациента (25,8 %), ТЭЛА – 21 пациент (23,5 %). Было зафиксировано 7 случаев (8 %) тромбозов вен головы и шеи; у 2 пациентов тромбоз был катетер-ассоциированным. В исследуемой когорте было 16 (17,9 %) АТЭО (n = 4 – ОНМК ишемического типа, причём местом образования артериального тромбоза являлась мозговая артерия; n = 12 – периферический артериальный тромбоз).

В исследовании использовались различные схемы химиотерапии, при этом у многих пациентов применялись несколько видов терапии в разные периоды лечения. Наиболее часто назначались схемы на основе препаратов платины (355 случаев, 40,4 %), таксанов (247; 28,1 %) и цитостатиков (232; 26,4 %).

Более подробная информация о проводимом лечении представлена в Таблице 5. Распределение пациентов по TNM представлено в Таблице 6.

Таблица 5 – Распределение химиотерапевтических схем лечения у пациентов в ретроспективной части исследования

Тип химиотерапии	Количество пациентов
Цитостатическая терапия, n (%)	232 (26,4)
Схемы на основе платины, n (%)	355 (40,4)
Схемы с таксанами, n (%)	247 (28,1)
Схемы с антрациклинами, n (%)	71 (8)
Схемы с антиметаболитами, n (%)	139 (15,8)
Схемы с моноклональными антителами, n (%)	84 (9,5)
Схемы с использованием гормональной терапии, n (%)	51 (5,8)

Таблица 6 – Распределение пациентов по TNM в ретроспективной части исследования

Распределение TNM		Количество пациентов
Т	0, n (%)	13 (1,5)
	1, n (%)	173 (19,7)
	2, n (%)	220 (25,1)
	3, n (%)	273 (31,1)
	4, n (%)	193 (22)
N	0, n (%)	385 (43,9)
	1, n (%)	256 (29,2)
	2, n (%)	115 (13,1)
	3, n (%)	37 (4,2)
М	есть, n (%)	219 (25)

Примечание: TNM – международная классификация стадирования злокачественных опухолей (Т – первичная опухоль; N – лимфоузлы; М – отдалённые метастазы)

ИМТ рассчитывался по стандартной формуле: масса тела (в кг), делённая на квадрат роста (в метрах). Пациент считался курящим, если в анамнезе отмечалось регулярное потребление не менее одной сигареты в день на протяжении как минимум одного года.

Классификация опухолей осуществлялась по системе TNM в соответствии с 8-м изданием Международного противоракового союза. В качестве сердечно-

сосудистых событий учитывались перенесённые ИМ, ОНМК, ЧКВ и/или КШ, а также каротидная эндартерэктомия.

Наличие периферического атеросклероза (АСБ) оценивалось по трёхуровневой шкале: 0 – отсутствие признаков, 1 – стеноз менее 50 %, 2 – стеноз более 50 %. Диагнозы АГ, ХБП и СД 2 типа, бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) устанавливались в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава РФ. В анализ включались только те случаи, в которых указанные заболевания были диагностированы до постановки онкологического диагноза. Таким образом, АГ, развившаяся как осложнение химиотерапии, или СД 2 типа, ассоциированный с опухолью поджелудочной железы, не учитывались.

На Рисунке 5 отображено распределение сроков наступления ТЭО у пациентов с ЗНО, при этом в анализ включены только те пациенты, у которых произошли ТЭО. По оси абсцисс указано время в месяцах от диагностики ЗНО до момента развития тромбоза, по оси ординат – доля пациентов, у которых ещё не наступило событие (кумулятивное «выживание без тромбоза»).

График демонстрирует, что большинство эпизодов венозного тромбоза у пациентов с ЗНО происходит в первые 6 месяцев наблюдения. В этот период кривая имеет наиболее крутой нисходящий характер, что указывает на максимальную частоту тромботических осложнений именно в ранние сроки.

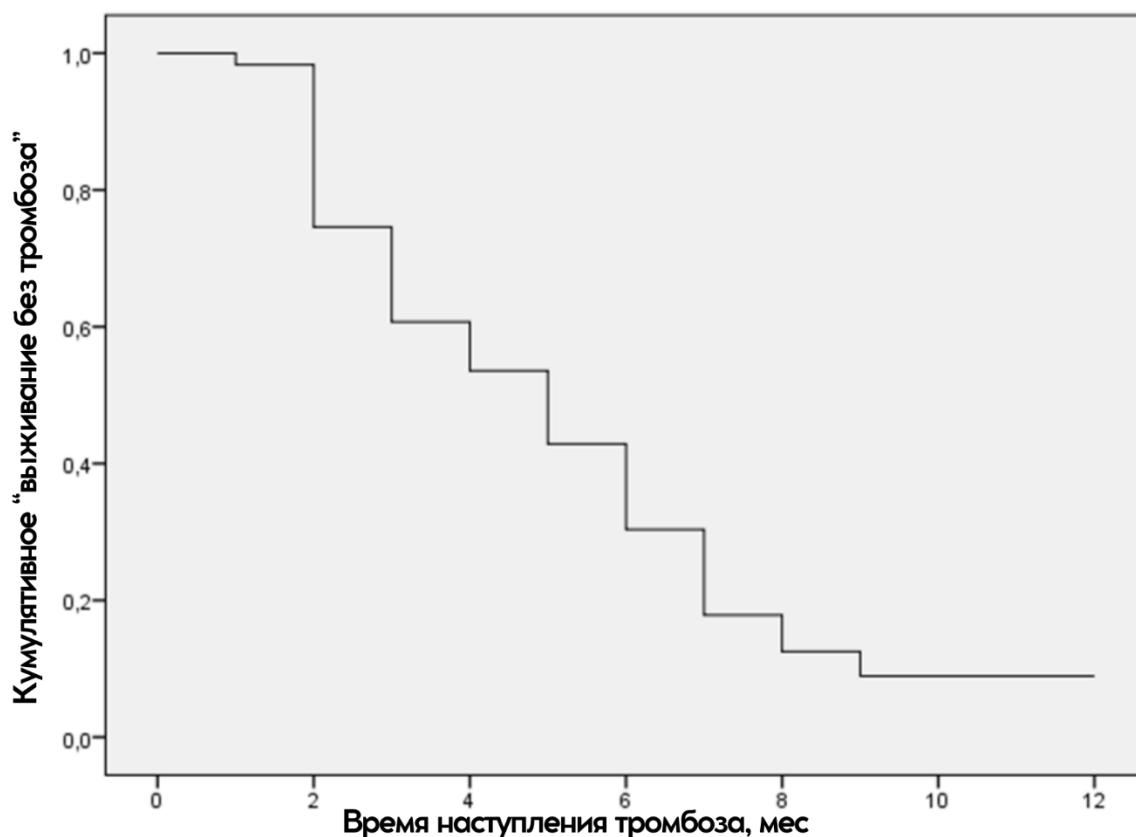


Рисунок 5 - Распределение сроков наступления ТЭО у пациентов со злокачественными новообразованиями (только случаи с зарегистрированным тромбозом)

### 2.3.2 Общая характеристика пациентов проспективной части исследования

В исследование изначально были включены 78 пациентов в основную группу и 25 – в контрольную (возрастной диапазон от 50 до 87 лет; медианное значение – 66 лет). Все участники основной группы были госпитализированы в УКБ №1 Сеченовского университета с впервые выявленным ЗНО до начала какого-либо противоопухолевого лечения (хирургического вмешательства, химиотерапии или радиотерапии).

Гендерное распределение в основной группе было сбалансированным: мужчины – 36 человек (46,2 %), женщины – 42 (53,8 %). В контрольной группе преобладали мужчины: 16 человек (64 %) и 9 женщин (36 %).

Методика оценки ИМТ, курения, классификации опухолей по TNM, а также сопутствующих заболеваний (АГ, ИБС, ХСН, ЗПА, СД 2 типа, ХБП и др.) в

проспективной части исследования полностью соответствовала подходам, применённым в ретроспективном анализе (см. раздел 2.2 Перечень критериев включения и невключения пациентов). Учитывались лишь те случаи, когда указанные состояния были диагностированы до постановки диагноза ЗНО.

Контрольная группа подбиралась на более позднем этапе с целью максимального соответствия основной по полу и возрасту. Основные клинико-анамнестические характеристики представлены в Таблице 7 и Таблице 8.

Таблица 7 – Клинико-анамнестические характеристики пациентов со злокачественными новообразованиями, включённых в проспективное исследование с тестом «Тромбодинамика»

Параметры		Пациенты с ЗНО (n = 78)
Возраст, лет, M ± SD		65,4 ± 9,9
Пол	Мужской, n (%)	36 (46,2)
	Женский, n (%)	42 (53,8)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M ± SD		26,7 ± 6,4
Артериальная гипертензия, n (%)		56 (71,8)
Инфаркт миокарда, n (%)		2 (2,6)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)		3 (4)
Стентирование коронарных артерий, n (%)		11 (14,8)
Коронарное шунтирование, n (%)		0
Заболевания легких, n (%)		5 (6,9)
Состояние периферических артерий	0, n (%)	18 (23)
	1, n (%)	44 (56,4)
	2, n (%)	10 (12,8)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)		19 (25,7)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)		8 (11)
Хроническая болезнь почек, n (%)		10 (13,5)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		11 (17,2)
Варикозная болезнь вен н/к, n (%)		18 (23)
Перенесенный COVID-19, n (%)		32 (47,8)

Таблица 8 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов без злокачественного новообразования, включённых в проспективное исследование с тестом «Тромбодинамика»

Параметры		Пациенты с ЗНО (n = 78)	Пациенты без ЗНО (n = 25)	p
Возраст, лет, M ± SD		65,4 ± 9,9	63,9 ± 9,6	0,523
Пол	Мужской, n (%)	36 (46,2)	16 (64)	0,120
	Женский, n (%)	42 (53,8)	9 (36)	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M ± SD		26,7 ± 6,4	27,37 ± 4,4	0,643
Артериальная гипертензия, n (%)		56 (71,8)	18 (72)	0,984
Инфаркт миокарда, n (%)		2 (2,6)	3 (12)	0,062
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)		3 (4)	2 (8,3)	0,399
Стентирование коронарных артерий, n (%)		11 (14,8)	7 (28)	0,093
Коронарное шунтирование, n (%)		0	1 (2,5)	-
Заболевания легких, n (%)		5 (6,9)	2 (8)	0,780
Состояние периферических артерий	0, n (%)	18 (23)	6 (24)	<b>0,032</b>
	1, n (%)	44 (56,4)	9 (36)	
	2, n (%)	10 (12,8)	9 (36)	
Ишемическая болезнь сердца, n (%)		19 (25,7)	11 (44)	0,085
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)		8 (11)	6 (25)	0,095
Хроническая болезнь почек, n (%)		10 (13,5)	7 (28)	0,099
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		11 (17,2)	4 (17,4)	0,982
Варикозная болезнь вен н/к, n (%)		18 (23)	3 (12)	0,335
Перенесенный COVID-19, n (%)		32 (47,8)	12 (54,5)	0,581

В исследуемой группе пациентов основным методом лечения была химиотерапия, причем многие пациенты получали несколько схем химиотерапии.

Наиболее часто используемыми схемами были схемы на основе платины (36,5 %) и цитостатическая терапия (33,4 %). Также применялись схемы с таксанами (19 %) и антиметаболитами (11,1 %). Менее часто использовались схемы с антрациклинами (3,2 %) и моноклональными антителами (4,7 %). Среди прочих

методов лечения на хирургическое вмешательство пришлось 65 % пациентов, а радиотерапия была назначена 6,3 % пациентов. В исследовании учитывались только радикальные хирургические вмешательства, направленные на полное удаление опухоли. Паллиативные и диагностические операции не включались в раздел хирургического лечения.

Более подробно схемы лечения приведены в Таблице 9.

Таблица 9 – Частота применения химио- и радиотерапии, а также хирургического лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями и без них, включённых в проспективную часть исследования

Тип химиотерапии	Количество пациентов
Цитостатическая терапия, n (%)	21 (33,4)
Схемы на основе платины, n (%)	23 (36,5)
Схемы с таксанами, n (%)	12 (19)
Схемы с антрациклинами, n (%)	2 (3,2)
Схемы с антиметаболитами, n (%)	7 (11,1)
Схемы с моноклональными антителами, n (%)	3 (4,7)
Схемы с использованием гормональной терапии, n (%)	2 (3,2)
Радиотерапия, n (%)	6 (6,3)
Хирургическое лечение, n (%)	41 (65)

В Таблице 10 представлено распределение пациентов по стадиям заболевания согласно системе TNM. В разделе T (первичная опухоль) преобладают пациенты с опухолью стадии T2 и T3, составляющие по 33,3 % от общей выборки, менее выражены стадии T1 (6,3 %) и T0 (1,7 %), в то время как стадия T4 наблюдается у 25,4 % пациентов. В разделе N (регионарные лимфоузлы) большинство пациентов (53,9 %) не имели метастазов в лимфоузлах (N0), однако у 34,9 % пациентов зарегистрированы единичные метастазы (N1), и у 11,2 % наблюдаются более выраженные изменения в лимфоузлах (N2 и N3). Наличие отдаленных метастазов (M) выявлено у 20,6 % больных.

Таблица 10 – Частота встречаемости пациентов с венозными тромбозами и без тромбозов по шкале TNM

Распределение TNM		Количество пациентов
Т	0, n (%)	1 (1,7)
	1, n (%)	4 (6,3)
	2, n (%)	21 (33,3)
	3, n (%)	21 (33,3)
	4, n (%)	16 (25,4)
N	0, n (%)	34 (53,9)
	1, n (%)	22 (34,9)
	2, n (%)	4 (6,4)
	3, n (%)	3 (4,8)
М	есть, n (%)	13 (20,6)
Примечание: TNM – международная классификация стадирования злокачественных опухолей (Т – первичная опухоль; N – лимфоузлы; М – отдалённые метастазы)		

На Рисунке 6 представлено распределение опухолей по локализациям в окончательном анализе. В порядке убывания частоты, в исследование были включены: 19 пациентов с ЗНО кишечника, 18 пациентов с опухолью желудка, 11 пациентов с опухолью поджелудочной железы, 5 пациентов с опухолями матки и яичников, 3 пациента с опухолями легких, 3 пациента с опухолями молочной железы, 2 пациента с опухолями печени, 1 пациент с опухолью почки, 1 пациент с опухолью мочевого пузыря.

За время наблюдения было зафиксировано 4 ТЭО: 3 – тромбофлебит поверхностных вен предплечья (1 у пациента с ЗНО ободочной кишки, 2 у пациента с ЗНО желудка), 1 – тромбоз правой подключичной вены, внутренней яремной вены у пациента с ЗНО поджелудочной железы.

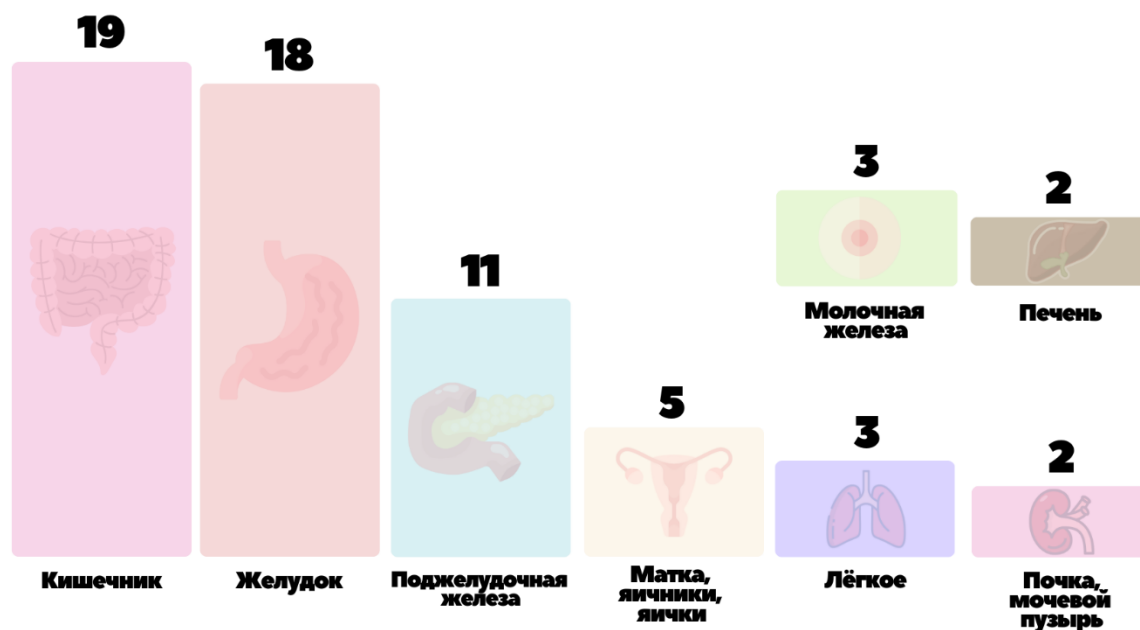


Рисунок 6 – Распределение злокачественных новообразований по локализации у пациентов проспективной части исследования

## 2.4 Этапы и методы исследования

### 2.4.1 Этапы и методы ретроспективного исследования

В рамках данного исследования был проведен ретроспективный анализ медицинских данных пациентов, проходивших лечение в УКБ №1 по поводу впервые диагностированного ЗНО.

Из электронных медицинских карт пациентов были извлечены следующие данные:

- Демографические данные: пол, возраст, рост, вес, ИМТ, степень ожирения, курение, индекс курения, онкологический семейный анамнез.
- Характеристики опухоли: локализация, классификация по системе TNM.
- Сопутствующие заболевания: АГ и ее степень, ЗПА, ИБС, перенесенный ИМ, ОНМК, ЧКВ и КШ, ХСН, заболевания легких (БА, ХОБЛ), ХБП, СД 2 типа, инфекции, ВБВ нижних конечностей, перенесенный COVID-19.
- Лечение ЗНО: вид хирургического вмешательства (только радикальные операции), информация о проводимой химио- и радиотерапии.

- Лабораторные показатели при первичном поступлении: общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (БАК), коагулограмма.
- Клинические события: перенесенные ТЭО, кровотечения, сроки возникновения этих событий от даты постановки диагноза ЗНО.

Для оценки вероятности развития ТЭО у пациентов были рассчитаны баллы по шкалам: Khorana, PROTECHT, COMPASS-CAT. Ниже представлена ценность каждого параметра в шкале в баллах.

### ***Шкала Khorana***

- Источник опухоли:
  - очень высокий риск – желудок и поджелудочная железа (2 балла);
  - высокий риск – легкое, лимфома, органы женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, яички (1 балл);
- Количество тромбоцитов до начала химиотерапии  $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$  (1 балл);
- Гемоглобин  $< 10$  г/дл или использование стимуляторов эритропоеза (1 балл);
- Количество лейкоцитов до начала химиотерапии  $> 11 \times 10^9/\text{л}$  (1 балл);
- ИМТ – более  $35 \text{ кг}/\text{м}^2$  (1 балл).

### ***Шкала PROTECHT***

- Шкала Khorana +;
- Препараты платины (1 балл);
- Применение Гемцитабина (1 балл).

### ***Шкала COMPASS-CAT***

- Антрациклин или антигормональная терапия при раке молочной железы (6 баллов);
- Время с момента диагностики заболевания  $\leq 6$  мес (4 балла);
- Наличие центрального венозного катетера (3 балла);
- Запущенная стадия рака (2 балла);
- Сердечно-сосудистые факторы риска ( $\geq 2$  из представленных нозологий: ЗПА, ОНМК, ИБС, АГ, гиперлипидемия, СД 2 типа, ожирение) (5 баллов);
- Недавняя госпитализация в острой фазе заболевания (2 балла);

- Личный анамнез, отягощенный ВТЭО (1 балл);
- Концентрация тромбоцитов до начала терапии  $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$  (2 балла).

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерной программы SPSS 23.0 для Windows. Для количественных показателей были рассчитаны: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), 95 % доверительный интервал. Качественные и порядковые показатели представлены в виде абсолютных и относительных величин (%). Распределение количественных данных проверяли критерием Колмогорова – Смирнова. Тест на различие показателей для групп пациентов с ТЭО и без ТЭО, а также с наличием и отсутствием кровотечений выполнен с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для количественных переменных данные представлены в виде  $M \pm SD$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение). Для оценки различий качественных переменных применялся критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95 % ДИ). Многофакторный регрессионный анализ применяли для выявления наиболее значимых предикторов ТЭО. Для оценки достоверности шкал был проведён ROC-анализ с определением площади под кривой и последующим расчетом чувствительности и специфичности метода. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне  $p < 0,05$ .

#### **2.4.2 Этапы и методы проспективного исследования**

В основную группу были включены пациенты, госпитализированные в хирургическое отделение УКБ №1 в период с 1 декабря 2023 г. по 10 октября 2024г.

При первичном включении в исследование выполнялся сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, информации о сопутствующих заболеваниях, принимаемой лекарственной терапии, проводился стандартный терапевтический осмотр.

Обязательным условием для госпитализации являлось наличие ЭКГ сроком давности не более 10 рабочих дней, рентгенографии органов грудной клетки

сроком не более 1 года, УЗДГ вен нижних конечностей сроком не более 1 месяца для исключения тромбоза перед предстоящим вмешательством. Также обязательным условием включения в исследования являлось проведение ЭхоКГ как минимум за год до включения в исследование.

В стационаре проводился забор ОАК, стандартного БАК, коагулограммы. Также проводился забор крови для выполнения теста ТД.

В дальнейшем дважды (через 3 и 6 месяцев) проводилось телефонное анкетирование или очный осмотр, где оценивались исходы, выживаемость пациентов, принимаемые лекарственные препараты, проводимое лечение (химио- и радиотерапия). Для ряда пациентов удалось оценить динамику по опухолевому процессу (пациенты с прогрессированием опухоли ( $n = 13$ ); пациенты без прогрессирования опухоли ( $n = 19$ )).

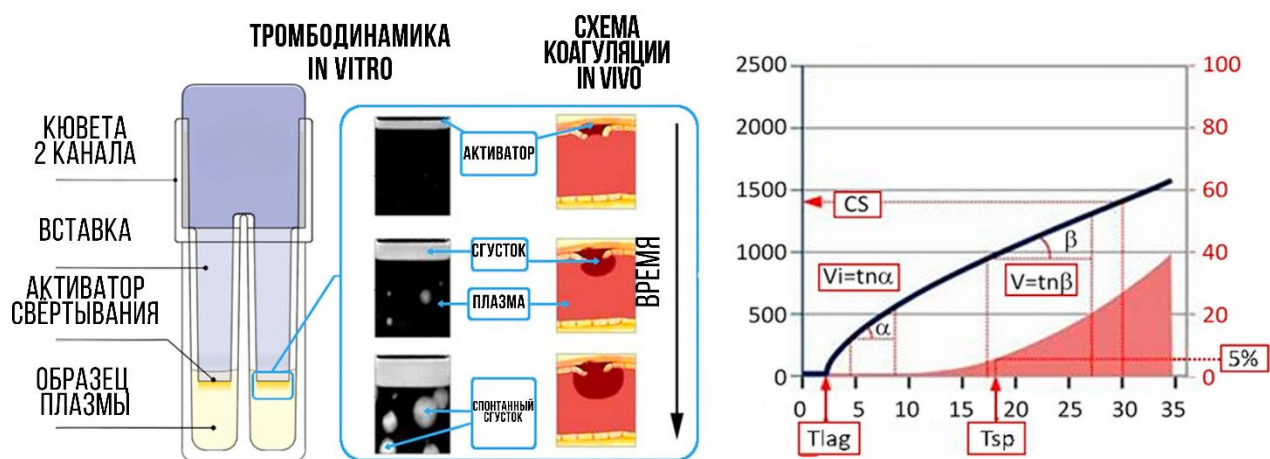
### **Методология проведения теста «Тромбодинамика»**

Метод исследования, предназначенный для диагностики нарушений свертывания крови посредством анализа пространственно-временной динамики формирования фибринового сгустка *in vitro* в гетерогенной системе. Данный процесс моделирует физиологические условия и инициируется локализованным активатором свертывания.

Для проведения исследования использовался метод ТД, выполненный в соответствии с утвержденным протоколом с использованием системы «Регистратор Тромбодинамики Т-2» (СДЛ РТ Т-2, ГемаКор, Москва, Россия). В ходе эксперимента были применены следующие диагностические наборы расходных материалов:

- двухканальные полимерные кюветы для одноразового использования;
- двухканальные вставки-активаторы с тканевым фактором, закрепленным на торцах;
- микропробирки с контрольными растворами I и II, содержащими смесь ингибитора контактной активации (ингибитор трипсина из кукурузы) и раствор соли ацетата кальция.

Графически алгоритм работы представлен на Рисунке 7.



Примечание:  $T_{lag}$  - время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой активатором;  $V_i$  (мкм/мин) - начальная скорость роста сгустка;  $V$  (мкм/мин) - скорость роста сгустка;  $T_{sp}$  - время появления спонтанных сгустков в объёме плазмы, изначально не контактирующих со вставкой активатором;  $CS$  - размер фибринового сгустка;  $D$  - плотность сгустка

Рисунок 7 – Графическая схема проведения теста «Тромбодинамика»

### Процедура тестирования

1. Образец плазмы, очищенной от тромбоцитов, объемом 120 мкл помещался в микропробирку с контрольным раствором I, после чего проводилась инкубация при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 3 минут.
2. После инкубации плазму переносили в микропробирку с контрольным раствором II и тщательно перемешивали с помощью пипетирования.
3. Полученную смесь переносили в каналы измерительной кюветы, в которую вставляли вставку-активатор с тканевым фактором.
4. Запускалось исследование, и процесс образования и роста фибринового сгустка фиксировался с помощью прибора методом последовательной фотосъемки в режиме темного поля в течение 30 минут.
5. С помощью специализированного программного обеспечения строилась кривая роста фибринового сгустка, что позволило провести анализ и расчет соответствующих гемостазиологических параметров.

Информация о рассчитанных параметрах представлена в Таблице 11.

Таблица 11 – Описание параметров теста «Тромбодинамика»

Показатель	Единица измерения	Диапазон нормы	Описание
Тлаг (задержка роста сгустка)	мин	0,1–1,5	Время между контактом плазмы со вставкой-активатором и началом образования сгустка
V (скорость роста сгустка)	мкм/мин	20–29	Тангенс угла наклона кривой зависимости размера сгустка от времени (15–25 мин после начала роста); при наличии спонтанных сгустков – за 5 мин до их появления
Tsp (время появления спонтанных сгустков)	мин	Отсутствует	Время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, не контактирующем со вставкой-активатором
Vi (начальная скорость роста сгустка)	мкм/мин	38–56	Тангенс угла наклона кривой зависимости размера сгустка от времени (2–6 мин после начала роста)
CS (размер сгустка)	мкм	800–1200	Размер фибринового сгустка через 30 мин после контакта плазмы со вставкой-активатором
D (плотность сгустка)	отн. ед.	15 000–32 000	Интенсивность рассеяния света сгустком, пропорциональна плотности фибриновой сети

## 2.5 Статистические методы исследования

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS 23.0 для Windows. Для количественных показателей были рассчитаны: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD). Качественные и порядковые показатели представлены в виде абсолютных и относительных величин (%). Проверка распределения количественных данных осуществлялась с применением критерия Колмогорова – Смирнова. Для сравнения показателей между группами пациентов с тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО) и без таковых использовались методы, соответствующие характеру распределения данных: при нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента, в случае отклонения от нормального – U-критерий Манна – Уитни.

Количественные переменные представлены в формате  $M \pm SD$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение). Для оценки различий качественных переменных применялся критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона.

Для выявления наиболее значимых предикторов развития ТЭО у онкологических пациентов использовался многофакторный регрессионный анализ. Статистическая значимость различий принималась при уровне  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Результаты ретроспективного исследования

Учитывая патофизиологическую неоднородность тромботических осложнений, обусловленную различием в механизмах развития, клинических проявлениях и факторах риска венозного и артериального тромбоза, в настоящем исследовании они анализировались отдельно. Все пациенты с тромбозомболическими событиями были стратифицированы на две независимые подгруппы: с ВТЭО и с АТЭО. В дальнейшем сравнительный анализ проводился между каждой из этих подгрупп и пациентами без тромбозов.

#### 3.1.1 Сравнительный анализ сердечно-сосудистой коморбидности у онкологических пациентов с венозными тромбозами

Проведённый анализ клинико-anamнестических характеристик выявил статистически значимые отличия между пациентами с венозными тромбозами ( $n = 73$ ) и пациентами без признаков тромбоза ( $n = 788$ ). Пациенты с венозными тромбозами были достоверно старше: средний возраст в данной группе составил  $64,4 \pm 10,5$  лет, тогда как в контрольной –  $60,9 \pm 12,2$  лет ( $p = 0,028$ ). ИМТ был ниже у пациентов с тромбозами ( $24,6 \pm 4,2$  против  $26,0 \pm 5,7$  кг/м<sup>2</sup>), однако различие не достигло статистической значимости ( $p = 0,078$ ). Распределение по полу существенно не различалось между группами ( $p = 0,145$ ).

В группе с ВТЭО достоверно чаще отмечались перенесённые сердечно-сосудистые события (ИМ/ОНМК: 12,3 % против 5,45 %;  $p = 0,018$ ), ИБС (15,1 % против 6,35 %;  $p = 0,005$ ), хроническая сердечная недостаточность (12,3 % против 5,58 %;  $p = 0,022$ ) и ХБП (30,1 % против 19,8 %;  $p = 0,037$ ). Частота СД 2 типа также была выше в группе с ВТЭО (21,9 % против 11,6 %;  $p = 0,011$ ).

Статистически значимое различие было установлено при сравнении состояния периферических артерий: отсутствие ЗПА (степень 0) чаще встречалось

у пациентов без тромбозов (67,4 % против 49,3 %), тогда как ЗПА 1 и 2 степени регистрировались у 50,7 % пациентов с ТЭО, что достоверно отличалось от контрольной группы ( $p = 0,001$ ).

У пациентов с развитием ВТЭО достоверно чаще отмечались эпизоды перенесённого COVID-19 (18,6 % против 3,3 %;  $p = 0,001$ ), а также наличие ВБВ нижних конечностей (34,3 % против 9,0 %;  $p = 0,001$ ).

Различий по частоте ХОБЛ/БА, онкологического анамнеза, курения и инфекционных заболеваний между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Более детализированные данные представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Сравнительный анализ клинических и анамнестических данных пациентов с венозными тромбозами и без тромбозов

Параметры		Пациенты без тромбозов (n = 788)	Пациенты с венозными тромбозами (n = 73)	Статистическая значимость (p)
Пол	Мужской, n (%)	330 (41,9)	37 (50,6)	0,145
	Женский, n (%)	458 (58,1)	36 (49,4)	
Возраст, лет, M ± SD		60,9 ± 12,2	64,4 ± 10,5	<b>0,028</b>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M ± SD		26,0 ± 5,7	24,6 ± 4,2	0,078
Артериальная гипертензия, n (%)		375 (47,6)	42 (57,5)	0,104
Перенесённое сердечно-сосудистое событие, n (%)		43 (5,4)	9 (12,3)	<b>0,018</b>
Инфаркт миокарда, n (%)		18 (2,3)	4 (5,5)	0,098
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)		16 (2,0)	3 (4,1)	0,248
Стентирование коронарных артерий, n (%)		6 (0,7)	2 (2,7)	0,092
Коронарное шунтирование, n (%)		3 (0,4)	0	-
Состояние периферических артерий	0, n (%)	531 (67,4)	36 (49,3)	<b>0,001</b>
	1, n (%)	239 (30,3)	31 (42,5)	
	2, n (%)	18 (2,2)	6 (8,2)	

Продолжение Таблицы 12

Ишемическая болезнь сердца, n (%)	50 (6,3)	11 (15,1)	<b>0,005</b>
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	44 (5,6)	9 (12,3)	<b>0,022</b>
Хроническая болезнь почек, n (%)	156 (19,8)	22 (30,1)	<b>0,037</b>
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	92 (11,6)	16 (21,9)	<b>0,011</b>
Заболевания легких (ХОБЛ, БА), n (%)	92 (11,6)	9 (12,3)	0,868
Перенесенный COVID-19, n (%)	24 (3,3)	11 (18,6)	<b>0,001</b>
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, n (%)	71 (9,0)	25 (34,2)	<b>0,001</b>
Перенесенное ранее онкологическое заболевание, n (%)	94 (11,9)	12 (13,8)	0,827
Онкологический семейный анамнез, n (%)	160 (27,6)	20 (33,9)	0,354
Курение, n (%)	143 (18,1)	14 (19,2)	0,827
Инфекции, n (%)	20 (2,5)	1 (1,3)	0,536
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; БА – бронхиальная астма			

В результате сравнительного анализа пациентов с ВТЭО и без тромбозов по шкале TNM у пациентов с тромбозами достоверно чаще встречались более выраженные стадии первичной опухоли (T3 – T4), при этом доля пациентов с T4 была существенно выше (36,99 % против 20,69 %,  $p = 0,002$ ). Также в группе с тромбозами было больше случаев регионарного метастазирования (N2 – N3) (26,03 % по сравнению с 16,46 %), что отличалось статистически значимо ( $p = 0,001$ ). Кроме того, наличие отдалённых метастазов (категория M) также чаще наблюдалось у пациентов с ВТЭО (38,37 % против 27,03 %,  $p = 0,039$ ), что указывает на возможную связь между более распространённым опухолевым процессом и риском тромботических осложнений.

Более детально данные представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Сравнение группы пациентов с венозными тромбозами и без тромбозов по шкале TNM

Параметры		Пациенты без тромбозов (n = 788)	Пациенты с венозными тромбозами (n = 73)	Статистическая значимость (p)
T	0, n (%)	15 (1,9%)	2 (2,74%)	<b>0,002</b>
	1, n (%)	165 (20,95%)	7 (9,59%)	
	2, n (%)	207 (26,27%)	11 (15,07%)	
	3, n (%)	239 (30,33%)	26 (35,62%)	
	4, n (%)	163 (20,69%)	27 (36,99%)	
N	0, n (%)	438 (55,58%)	28 (38,36%)	<b>0,001</b>
	1, n (%)	220 (27,92%)	26 (35,62%)	
	2, n (%)	99 (12,56%)	13 (17,81%)	
	3, n (%)	31 (3,90%)	6 (8,22%)	
M	есть, n (%)	213 (27,03%)	28 (38,37%)	<b>0,039</b>
Примечание: TNM – международная классификация стадирования злокачественных опухолей (T – первичная опухоль; N – лимфоузлы; M – отдалённые метастазы)				

Нами было выполнено сравнение групп по проводимой химиотерапии. Сравнительный анализ показал, что применение схем на основе платины и антиметаболитов было достоверно выше у пациентов с ВТЭО ( $p = 0,046$  и  $p = 0,036$ , соответственно). Остальные типы химиотерапии, включая цитостатическую, таксаны, антрациклины, моноклональные антитела и гормональную терапию, не продемонстрировали статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ).

Хирургическое лечение было проведено у 70,43 % пациентов без венозных тромбозов и лишь у 54,8 % пациентов с тромбозами. Это различие оказалось статистически значимым ( $p = 0,006$ ), что может отражать более благоприятное течение злокачественного процесса у пациентов без тромбозов, в том числе более ранние стадии опухоли, а также наличие технической возможности проведения радикального хирургического вмешательства. Напротив, в группе с ВТЭО чаще

наблюдались распространённые формы заболевания, ограничивающие объём хирургического лечения.

Более детализированные данные о распределении химиотерапевтических схем представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Сравнительный анализ распределения химиотерапевтических схем и хирургического лечения у пациентов с венозными тромбозами и без тромбозов

Тип терапии	Пациенты без тромбозов (n = 788)	Пациенты с венозными тромбозами (n = 73)	Статистическая значимость (p)
Цитостатическая терапия, n (%)	199 (34,49)	25 (46,29)	0,083
Схемы на основе платины, n (%)	309 (53,5)	37 (67,2)	<b>0,046</b>
Схемы с таксанами, n (%)	224 (38,82)	18 (33,34)	0,428
Схемы с антрациклинами, n (%)	84 (14,55)	5 (9,2)	0,285
Схемы с антиметаболитами, n (%)	121 (20,9)	18 (33,34)	<b>0,036</b>
Схемы с моноклональными антителами, n (%)	76 (13,17)	4 (7,4)	0,223
Схемы с использованием гормональной терапии, n (%)	46 (7,97)	0	-
Радикальное хирургическое лечение, n (%)	555 (70,43)	40 (54,8)	<b>0,006</b>

Сравнительный анализ лабораторных показателей у онкологических пациентов с ВТЭО и без них также выявил ряд статистически значимых различий. У пациентов с тромбозами наблюдался достоверно более высокий уровень тромбоцитов ( $p = 0,001$ ), D-димера ( $p = 0,001$ ) и протромбинового времени (ПТВ) ( $p = 0,038$ ), что отражает возможную тенденцию к активации коагуляционного каскада. Также в этой группе были снижены показатели эритроцитов ( $p = 0,029$ ), при этом уровень гемоглобина, хотя он и используется в прогностических шкалах оценки ТЭО и был ниже у пациентов с ТЭО, не достиг статистической значимости. Также значимые различия наблюдались в скорости клубочковой фильтрации

(СКФ) ( $p = 0,034$ ), что согласуется с более частой встречаемостью ХБП у пациентов с ТЭО. Остальные лабораторные параметры, включая показатели воспаления (СОЭ, СРБ), биохимические и липидные профили, не демонстрировали статистически значимых различий между группами.

Более детальные данные представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с венозными тромбозами и без тромбозов

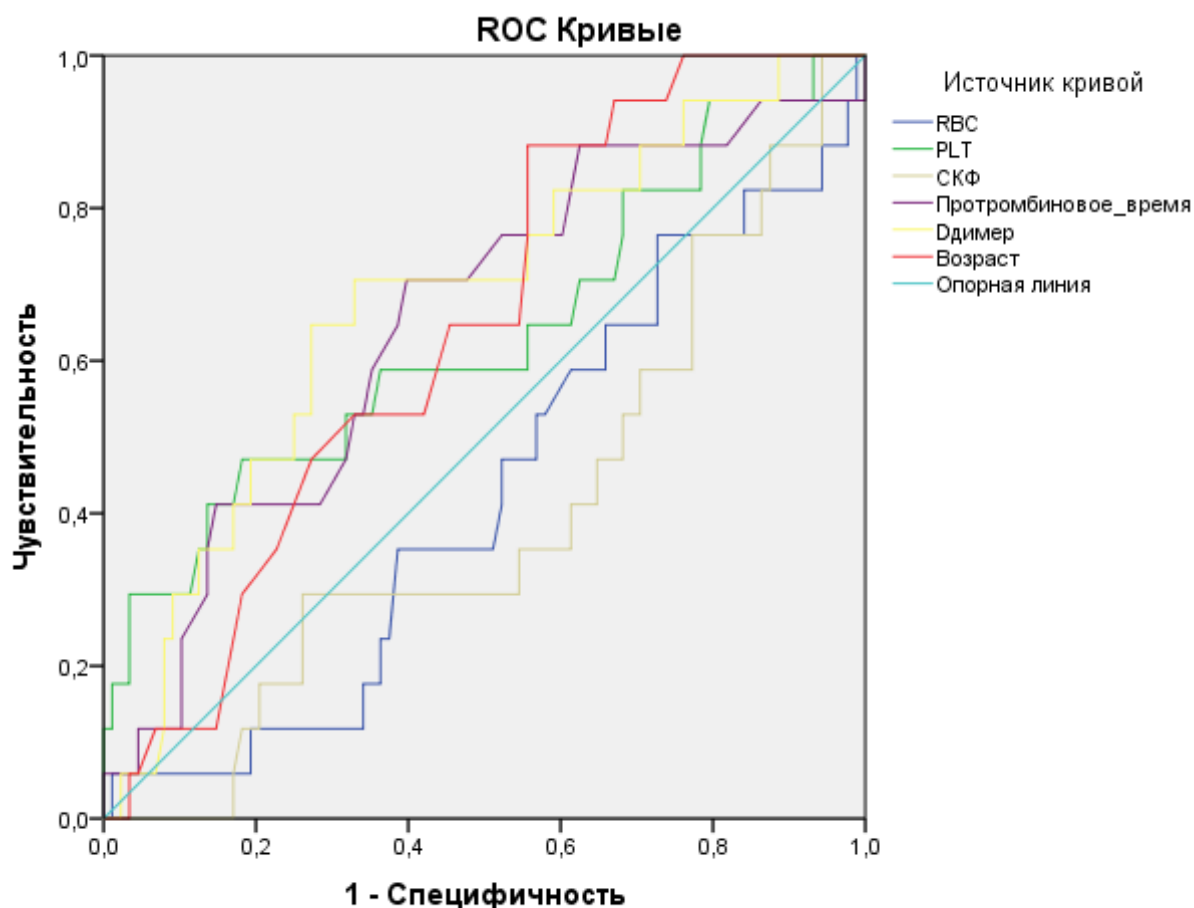
Параметры	Пациенты без тромбозов (n = 788)	Пациенты с венозными тромбозами (n = 73)	Статистическая значимость (p)
СОЭ, мм/ч, M ± SD	25,0 ± 4,95	25,5 ± 4,39	0,346
Гемоглобин, г/л, M ± SD	118 ± 18,5	113,5 ± 23,4	0,062
Эритроциты × 10 <sup>12</sup> /л, M ± SD	4,03 ± 0,684	3,86 ± 0,779	<b>0,029</b>
Тромбоциты × 10 <sup>9</sup> /л, M ± SD	235 ± 102	287 ± 120	<b>0,001</b>
Лейкоциты × 10 <sup>9</sup> /л, M ± SD	6,0 ± 4,5	6,2 ± 4,43	0,821
Лимфоциты × 10 <sup>9</sup> /л, M ± SD	1,5 ± 0,87	1,76 ± 1,14	0,189
Нейтрофилы × 10 <sup>9</sup> /л, M ± SD	3,6 ± 3,32	4,2 ± 3,2	0,266
Моноциты × 10 <sup>9</sup> /л, M ± SD	0,49 ± 0,17	0,55 ± 0,27	0,612
Эозинофилы × 10 <sup>9</sup> /л, M ± SD	0,14 ± 0,06	0,11 ± 0,09	0,601
СРБ, мг/л, M ± SD	15 ± 8,56	30 ± 10,45	0,299
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , M ± SD	77,99 ± 20,7	72,1 ± 21,7	<b>0,034</b>
Глюкоза, ммоль/л, M ± SD	5,4 ± 1,6	5,4 ± 1,6	0,785
Мочевая кислота, мкмоль/л, M ± SD	289,1 ± 107	314 ± 116	0,116
АЛТ, Ед/л, M ± SD	21,05 ± 14,5	24 ± 19,54	0,873
АСТ, Ед/л, M ± SD	23,5 ± 16,12	23,5 ± 17,98	0,828
ОХ, ммоль/л, M ± SD	4,32 ± 1,27	4,57 ± 1,56	0,388
ЛПНП, ммоль/л, M ± SD	2,5 ± 1,1	3,1 ± 1,3	0,149
ТГ, ммоль/л, M ± SD	1,31 ± 0,59	1,59 ± 0,55	0,4
ЛПВП, ммоль/л, M ± SD	1,12 ± 0,57	0,83 ± 0,17	0,286

Продолжение Таблицы 15

МНО, М ± SD	1,12 ± 0,6	1,1 ± 0,3	0,330
АЧТВ, с, М ± SD	28,9 ± 9,47	30,3 ± 9,68	0,144
Фибриноген, г/л, М ± SD	4,05 ± 1,51	3,7 ± 1,29	0,585
ПТВ, с, М ± SD	12 ± 5,1	12,45 ± 4,1	<b>0,038</b>
D-димер, мкг/л, М ± SD	700 ± 112	1425 ± 316	<b>0,001</b>
Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ОХ – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТВ – протромбиновое время			

В настоящем исследовании был проведён регрессионный анализ с целью оценки вклада различных клинических и лабораторных показателей в риск развития ВТЭО. Пороговые значения для количественных переменных определялись при помощи ROC-анализа.

Рисунок 8 и Таблица 16 представляют собой результаты оценки прогностической значимости различных клинико-лабораторных показателей и возраста с использованием площади под ROC-кривой (AUC). Наиболее высокую диагностическую ценность продемонстрировал уровень D-димера (AUC = 0,679; 95% ДИ: 0,540 – 0,818; p = 0,020), с пограничными значениями у протромбинового времени (AUC = 0,650; p = 0,051) и числа тромбоцитов (PLT) (AUC = 0,634; p = 0,049). Остальные параметры, включая уровень эритроцитов (RBC), СКФ и возраст, не достигли статистически значимого прогностического значения. Для D-димера выбрано пороговое значение 1000 мкг/л (чувствительность 70,6 %, специфичность 65,9 %); ПТВ – 11,9 сек (чувствительность 70,6 %, специфичность 60,2 %), тромбоциты –  $300 \times 10^9/\text{л}$  (чувствительность 58,8 %, специфичность 63,6 %).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Примечание: RBC – эритроциты; PLT – тромбоциты; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

**Рисунок 8 – ROC-кривые для количественных переменных как предикторов венозных тромбозов у онкологических пациентов**

**Таблица 16 – Результаты ROC-анализа для оценки прогностической значимости количественных показателей в развитии венозных тромбозов**

Переменные результата проверки	AUC	95% ДИ	Статистическая значимость (p)
Эритроциты	0,427	0,283 – 0,571	0,343
Тромбоциты	0,634	0,510 – 0,794	<b>0,049</b>
СКФ	0,339	0,256 – 0,543	0,190
ПТВ	0,650	0,505 – 0,795	0,051
Д-димер	0,679	0,540 – 0,818	<b>0,020</b>
Возраст	0,641	0,518 – 0,765	0,066

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПТВ – протромбиновое время

В итоговый регрессионный анализ были включены лабораторные и клинические факторы, которые достоверно чаще встречались у пациентов с ТЭО. Таблица 17 отражает итоги регрессионного анализа, выявившего независимые предикторы неблагоприятного исхода. В модель поэтапно были включены переменные, достоверно влияющие на риск. По результатам анализа атеросклероз периферических артерий (наличие АСБ 50% и более) (ОШ 14,5; 95 % ДИ: 1,020 – 26,445;  $p = 0,048$ ), ВБВ нижних конечностей (ОШ 5,241; 95 % ДИ: 1,801 – 15,253;  $p = 0,002$ ) и перенесенный COVID-19 (ОШ 5,951; 95 % ДИ: 11,430 – 24,765;  $p = 0,014$ ) оказались предикторами ВТЭО у онкологических пациентов.

Таблица 17 – Результаты пошагового логистического регрессионного анализа у пациентов с венозными тромбозами

Шаг	Переменная	ОШ	95% ДИ	Статистическая значимость (p)
1	Атеросклероз	26,632	2,309 – 37,173	0,009
	Константа	0,075		<0,001
2	Варикоз	5,294	1,858 – 15,087	0,002
	Атеросклероз	23,304	1,783 – 34,557	0,016
	Константа	0,055		<0,001
3	Перенесённый COVID-19	5,951	1,430 – 24,765	0,014
	Варикоз	5,241	1,801 – 15,253	0,002
	Атеросклероз	14,510	1,020 – 26,445	0,048
	Константа	0,048		<0,001

В Таблице 18 представлены клиничко-лабораторные параметры, не вошедшие в итоговое уравнение регрессии в связи с отсутствием статистически значимого влияния. Несмотря на высокий уровень отношения шансов у некоторых показателей (например, D-димера и опухолевого статуса Т), ни один из них не достиг уровня значимости ( $p > 0,05$ ), что исключает их из числа независимых прогностических факторов в данной модели.

Таблица 18 – Факторы, не включённые в итоговую модель у пациентов с венозными тромбозами

Показатель	ОШ	95% ДИ	Статистическая значимость (p)
Перенесенное ССЗ	2,549	0,442-14,682	0,295
ХСН	0,240	0,023-2,494	0,232
СД 2 типа	2,136	0,382-11,936	0,387
T	3,545	0,975-12,892	0,055
N	1,655	0,510-5,373	0,402
M	1,060	0,326-3,448	0,923
Схемы на основе платины	0,956	0,296-3,083	0,940
Антиметаболиты	1,382	0,422-4,523	0,593
PLT	1,075	0,224-2,687	0,687
ПТВ	3,003	0,885-10,186	0,078
D-димер	16,104	0,679-31,81	0,085
ХБП	1,364	0,513-3,622	0,534

Примечание: ОШ – отношение шансов; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; T – характеристика первичной опухоли (TNM); N – поражение регионарных лимфатических узлов (TNM); M – наличие отдалённых метастазов (TNM); PLT – тромбоциты; ПТВ – протромбиновое время; ХБП – хроническая болезнь почек

### 3.1.2 Сравнительный анализ сердечно-сосудистой коморбидности у онкологических пациентов с артериальными тромбозами

Проведённый анализ клинико-anamnestических характеристик выявил статистически значимые отличия между пациентами с АТЭО (n = 16) и пациентами без тромбозов (n = 788). Пациенты с АТЭО были старше ( $67,6 \pm 9,9$  лет против  $60,9 \pm 12,2$  лет,  $p = 0,039$ ). Также наблюдалась тенденция к смещению гендерного распределения в сторону мужского пола (62,5 % против 41,9 %), хотя разница не достигла статистической значимости ( $p = 0,098$ ). ИМТ не показал существенных различий между группами ( $p = 0,657$ ).

У пациентов с тромбозами чаще отмечались АГ (75 % против 47,6 %;  $p = 0,03$ ), ИБС (37,5 % против 6,35 %;  $p = 0,001$ ), ХСН (18,75 % против 5,58 %;  $p =$

0,026), а также заболевания лёгких, включая ХОБЛ и БА (31,25 % против 11,6 %;  $p = 0,017$ ). Значимо чаще у этих пациентов в анамнезе встречались перенесённые сердечно-сосудистые события, включая ИМ (12,5 % против 2,28 %;  $p = 0,001$ ) и ЧКВ (12,5 % против 0,76 %;  $p = 0,001$ ), а также перенесённый COVID-19 (25 % против 3,3 %;  $p = 0,001$ ). Курение также более часто встречалось у пациентов с АТЭО (43,75 % против 18,14 %;  $p = 0,009$ ). Эти данные указывают на наличие более отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза у пациентов с АТЭО.

Более детализированные данные приведены в Таблице 19.

Таблица 19 – Сравнительный анализ клинических и анамнестических данных пациентов с артериальными тромбозами и без тромбозов

Параметры		Пациенты без тромбозов (n = 788)	Пациенты с артериальными тромбозами (n = 16)	Статистическая значимость (p)
Пол	Мужской, n (%)	330 (41,9)	10 (62,5)	0,098
	Женский, n (%)	458 (58,1)	6 (37,5)	
Возраст, лет, M ± SD		60,9 ± 12,2	67,6 ± 9,9	<b>0,039</b>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M ± SD		26,0 ± 5,7	24,9 ± 3,5	0,657
Артериальная гипертензия, n (%)		375 (47,6)	12 (75)	<b>0,03</b>
Перенесённое сердечно-сосудистое событие, n (%)		43 (5,45)	4 (25)	<b>0,001</b>
Инфаркт миокарда, n (%)		18 (2,28)	2 (12,5)	<b>0,001</b>
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)		16 (2,03)	0	-
Стентирование коронарных артерий, n (%)		6 (0,76)	2 (12,5)	<b>0,001</b>
Коронарное шунтирование, n (%)		3 (0,38)	0	-
Состояние периферических артерий	0, n (%)	531 (67,39)	4 (25)	<b>0,001</b>
	1, n (%)	239 (30,33)	10 (62,5)	
	2, n (%)	18 (2,28)	2 (12,5)	

Продолжение Таблицы 19

Ишемическая болезнь сердца, n (%)	50 (6,35)	6 (37,5)	<b>0,001</b>
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	44 (5,58)	3 (18,75)	<b>0,026</b>
Хроническая болезнь почек, n (%)	156 (19,80)	3 (18,75)	0,917
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	92 (11,6)	3 (18,75)	0,385
Заболевания легких (ХОБЛ, БА), n (%)	92 (11,6)	5 (31,25)	<b>0,017</b>
Перенесенный COVID-19, n (%)	24 (3,3)	4 (25)	<b>0,001</b>
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, n (%)	71 (9,01)	3 (18,75)	0,182
Перенесенное ранее онкологическое заболевание, n (%)	94 (11,9)	1 (6,25)	0,782
Онкологический семейный анамнез, n (%)	160 (27,6)	3 (18,75)	0,881
Курение, n (%)	143 (18,14)	7 (43,75)	<b>0,009</b>
Инфекции, n (%)	20 (2,5)	1 (6,25)	0,357
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; БА – бронхиальная астма			

При сравнении стадии опухоли у пациентов с АТЭО и без них по классификации TNM различий по параметру Т не выявлено ( $p = 0,818$ ). При этом более выраженное поражение лимфоузлов (N) значительно чаще встречалось в группе с АТЭО ( $p = 0,022$ ), что может указывать на более выраженное регионарное распространение опухоли. Частота отдалённых метастазов (M) была выше у пациентов с тромбозами, но разница не достигла статистической значимости ( $p = 0,352$ ).

Более детально данные представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Сравнение группы пациентов с артериальными тромбозами и без тромбозов по шкале TNM

Параметры		Пациенты без тромбозов (n = 788)	Пациенты с артериальными тромбозами (n = 16)	Статистическая значимость (p)
Т	0, n (%)	15 (1,9)	0	0,818
	1, n (%)	165 (20,95)	3 (18,75)	
	2, n (%)	207 (26,27)	3 (18,75)	
	3, n (%)	239 (30,33)	5 (31,25)	
	4, n (%)	163 (20,69)	5 (31,25)	
N	0, n (%)	438 (55,58)	3 (18,75)	<b>0,022</b>
	1, n (%)	220 (27,92)	8 (50)	
	2, n (%)	99 (12,56)	5 (31,25)	
	3, n (%)	31 (3,9)	0	
М	есть, n (%)	213 (27,03)	6 (37,5)	0,352

Примечание: TNM – международная классификация стадирования злокачественных опухолей (Т – первичная опухоль; N – лимфоузлы; М – отдалённые метастазы)

Сравнение онкологических пациентов с АТЭО и без них по применяемым схемам лечения не выявило статистически значимых различий. Цитостатическая терапия несколько чаще применялась в группе с тромбозами (50 % против 34,49 %;  $p = 0,229$ ), однако различие не достигло статистической значимости. Частота использования схем с препаратами платины, таксанами и антиметаболитами была сопоставимой между группами ( $p > 0,5$ ). Применение антрациклинов, моноклональных антител и гормональной терапии у пациентов с тромбозами не отмечено, что ограничивает возможность анализа. Хирургическое лечение в анамнезе встречалось несколько реже у пациентов с АТЭО, но также без статистически значимого различия ( $p = 0,492$ ). Полученные данные не выявили достоверной связи между видами лечения и развитием артериальных тромбозов.

Более детализированные данные о распределении химиотерапевтических схем представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Сравнительный анализ распределения химиотерапевтических схем и хирургического лечения у пациентов с артериальными тромбозами и без тромбозов

Тип терапии	Пациенты без тромбозов (n = 788)	Пациенты с артериальными тромбозами (n = 14)	Статистическая значимость (p)
Цитостатическая терапия, n (%)	199 (34,49%)	7 (50%)	0,229
Схемы на основе платины, n (%)	309 (53,5%)	9 (60%)	0,606
Схемы с таксанами, n (%)	224 (38,82%)	6 (42,8%)	0,760
Схемы с антрациклинами, n (%)	84 (14,55%)	0	-
Схемы с антимацетолитами, n (%)	121 (20,9%)	2 (14,2%)	0,543
Схемы с моноклональными антителами, n (%)	76 (13,17%)	0	-
Схемы с использованием гормональной терапии, n (%)	46 (7,97%)	0	-
Хирургическое лечение, n (%)	555 (70,43%)	10 (62,5%)	0,492

Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с АТЭО и без них не выявил статистически значимых различий по большинству параметров. Отмечалась тенденция к более высоким уровням D-димера и СРБ в группе с тромбозами, однако различия не достигли статистической значимости.

Более подробно результаты представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с артериальными тромбозами и без тромбозов

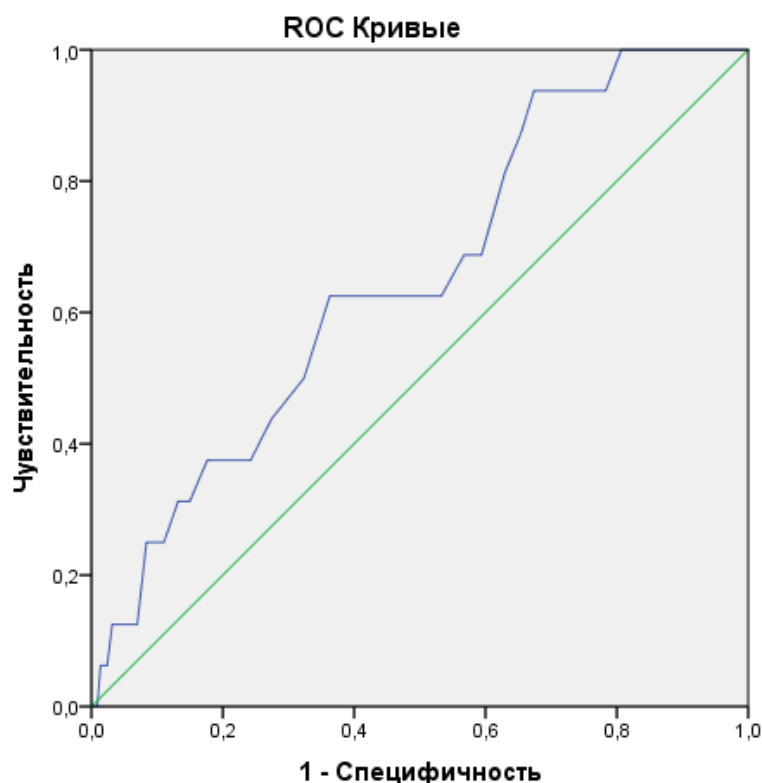
Параметры	Пациенты без тромбозов (n = 788)	Пациенты с артериальными тромбозами (n = 16)	Статистическая значимость (p)
СОЭ, мм/ч, M ± SD	25,0 ± 4,95	22,0 ± 4,87	0,676
Гемоглобин, г/л, M ± SD	118 ± 18,5	123 ± 18,1	0,510
Эритроциты × 10 <sup>12</sup> /л, M ± SD	4,03 ± 0,684	4,2 ± 1,24	0,667
Тромбоциты × 10 <sup>9</sup> /л, M ± SD	235 ± 102	251 ± 175	0,652
Лейкоциты × 10 <sup>9</sup> /л, M ± SD	6,0 ± 4,5	6,9 ± 4,5	0,371
Лимфоциты × 10 <sup>9</sup> /л, M ± SD	1,5 ± 0,87	1,65 ± 0,57	0,692

Продолжение Таблицы 22

Нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$ , $M \pm SD$	$3,6 \pm 3,32$	$3,92 \pm 1,91$	0,586
Моноциты $\times 10^9/\text{л}$ , $M \pm SD$	$0,49 \pm 0,17$	$0,55 \pm ,32$	0,373
Эозинофилы $\times 10^9/\text{л}$ , $M \pm SD$	$0,14 \pm 0,06$	$0,09 \pm 0,07$	0,192
СРБ, мг/л, $M \pm SD$	$15 \pm 3,56$	$51,12 \pm 37,93$	0,155
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , $M \pm SD$	$77,99 \pm 20,7$	$74,22 \pm 22,42$	0,358
Глюкоза, ммоль/л, $M \pm SD$	$5,4 \pm 1,6$	$5,1 \pm 1,23$	0,375
Мочевая кислота, мкмоль/л, $M \pm SD$	$289,1 \pm 107$	$208 \pm 49,2$	0,095
АЛТ, Ед/л, $M \pm SD$	$21,05 \pm 14,5$	$18 \pm 13,2$	0,167
АСТ, Ед/л, $M \pm SD$	$23,5 \pm 16,12$	$19 \pm 6,28$	0,145
ОХ, ммоль/л, $M \pm SD$	$4,32 \pm 1,27$	$3,83 \pm 1,69$	0,108
ТГ, ммоль/л, $M \pm SD$	$1,31 \pm 0,59$	$2,56 \pm 1,1$	0,141
МНО, $M \pm SD$	$1,12 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,77$	0,165
АЧТВ, с, $M \pm SD$	$28,9 \pm 9,47$	$31,1 \pm 7,09$	0,259
Фибриноген, г/л, $M \pm SD$	$4,05 \pm 1,51$	$4,26 \pm 1,97$	0,728
ПТВ, с, $M \pm SD$	$12 \pm 5,1$	$16,2 \pm 6,05$	0,216
Д-димер, мкг/л, $M \pm SD$	$700 \pm 112$	$1280 \pm 697,56$	0,493
Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ОХ – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТВ – протромбиновое время			

В настоящем исследовании был проведён регрессионный анализ с целью оценки вклада различных клинических и лабораторных показателей в риск развития АТЭО. Пороговые значения для количественных переменных определялись при помощи ROC-анализа. В результате ROC-анализа была выявлена статистически значимая ассоциация возраста с риском развития АТЭО (AUC = 0,650; 95 % ДИ: 0,524 – 0,776;  $p = 0,039$ ). Оптимальным пороговым значением оказался возраст 65 лет и старше, при котором чувствительность составила 62,5 %, а специфичность – 67,6 %. Это позволяет рассматривать возраст старше 65 лет как возможный фактор, повышающий риск АТЭО у онкологических пациентов.

ROC-кривая представлена на Рисунке 9.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 9 – ROC-кривая для возраста как предиктора артериальных тромбозов (AUC = 0,650)

В пошаговый логистический регрессионный анализ были включены показатели, достоверно чаще встречающиеся в группе с АТЭО. ИБС была одним из независимых предикторов (ОШ = 12,26; 95 % ДИ: 4,06 – 36,98;  $p < 0,001$ ). Курение также оказалось значимым фактором риска (ОШ = 6,69; 95% ДИ: 1,75 – 25,64;  $p = 0,006$ ), как и ЗПА (АСБ более 50%) имело статистически значимую ассоциацию с развитием тромбозов (ОШ = 4,24; 95 % ДИ: 1,01 – 17,90;  $p = 0,049$ ).

Более подробно результаты анализа представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Результаты пошагового регрессионного анализа (модель с удаленным членом) факторов, влияющих на риск артериальных тромбозов

Шаг	Переменная	ОШ	95% ДИ	Статистическая значимость (p)
1	ИБС	12,256	4,062 – 36,984	0,000
	Константа	0,012		0,000
2	ИБС	8,921	2,769 – 28,744	0,000
	Курение	6,692	1,747 – 25,638	0,006
	Константа	0,010		0,000
3	ИБС	4,422	1,256 – 15,562	0,021
	Атеросклероз	4,244	1,007 – 17,896	0,049
	Курение	5,396	1,421 – 20,498	0,013
	Константа	0,005		0,000

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца

Факторы, не вошедшие в итоговую модель (возраст, АГ, ХСН, заболевания лёгких, перенесённый COVID-19, перенесённые сердечно-сосудистые события), не продемонстрировали статистически значимой связи с риском АТЭО в данной выборке ( $p > 0,05$ ).

Информация о факторах, не включённых в итоговую модель у пациентов с артериальными тромбозами представлена в Таблице 24.

Таблица 24 – Факторы, не включённые в итоговую модель у пациентов с артериальными тромбозами

Показатель	ОШ	95% ДИ	Статистическая значимость (p)
Возраст	1,431	0,378-5,419	0,589
АГ	0,712	0,121-4,193	0,708
ХСН	0,888	0,173-4,557	0,888
Заболевания легких	1,5	0,392-5,747	0,554

Продолжение Таблицы 24

COVID-19	2,226	0,656-7,552	0,199
Перенесенное ССЗ	0,557	0,68-4,559	0,585
Примечание: ОШ – отношение шансов; АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания			

### 3.1.3 Сравнительный анализ эффективности прогностических шкал при оценке риска венозного тромбоза у онкологических пациентов

Для оценки прогностической ценности трёх широко применяемых клинических шкал риска – Khorana, PROTECHT и COMPASS-CAT – был проведен ROC-анализ с расчётом площади под кривой (AUC), чувствительности, специфичности и соответствующих р-значений.

Шкала Khorana при пороговом значении  $\geq 3$  баллов продемонстрировала AUC = 0,649 (95% ДИ: 0,569 – 0,729), что свидетельствует о умеренной дискриминативной способности. Чувствительность составила 35,4 %, а специфичность – 82,6 %. Статистическая значимость модели подтверждена ( $p = 0,00049$ ).

Шкала PROTECHT, при пороге  $\geq 3$  баллов, показала AUC = 0,642 (95 % ДИ: 0,563 – 0,721), что сопоставимо с показателем шкалы Khorana. При этом чувствительность PROTECHT значительно выше – 72,9 %, однако за счёт снижения её специфичности до 47,3 %. Значение  $p = 0,001$  также указывает на статистически значимую прогностическую ценность.

Шкала COMPASS-CAT (порог  $\geq 7$  баллов) продемонстрировала наилучшую прогностическую эффективность: AUC = 0,722 (95 % ДИ: 0,652 – 0,791), что соответствует приемлемому уровню дискриминации модели. Чувствительность шкалы составила 76 %, её специфичность – 55,5 %. Полученное значение  $p = 2,06 \times 10^{-7}$  подтверждает очень высокую статистическую значимость результата.

Таким образом, среди трёх оцененных шкал наиболее сбалансированные показатели чувствительности и специфичности, а также наивысшее значение AUC

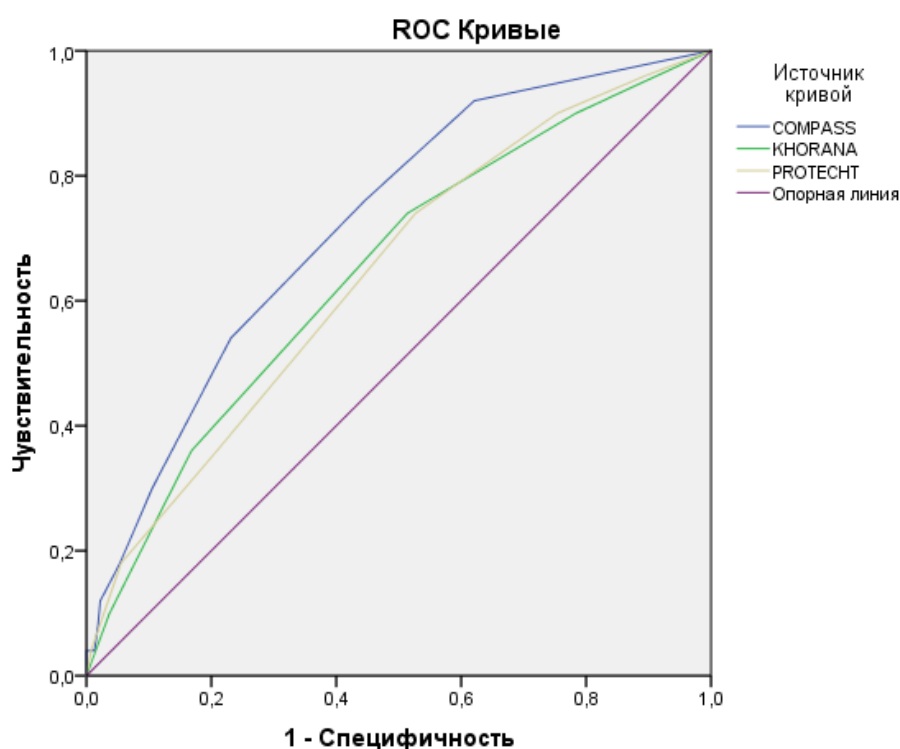
продемонстрировала шкала COMPASS-CAT, что может свидетельствовать о её большей клинической применимости в онкологической популяции.

Данные представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Показатели AUC, чувствительности и специфичности шкал стратификации риска ВТЭ у пациентов с онкопатологией

Шкала	AUC	95% ДИ	Чувствительность	Специфичность	Статистическая значимость (p)
Khorana	0,649	0,569 – 0,729	35,4%	82,6%	0,000490
PROTECHT	0,642	0,563 – 0,721	72,9%	47,3%	0,001
COMPASS-CAT	0,722	0,652 – 0,791	76%	55,5%	0,00000020636

Полученные результаты также были представлены графически в виде ROC-кривых (Рисунок 10), что позволило наглядно оценить диагностическую точность каждой из шкал.

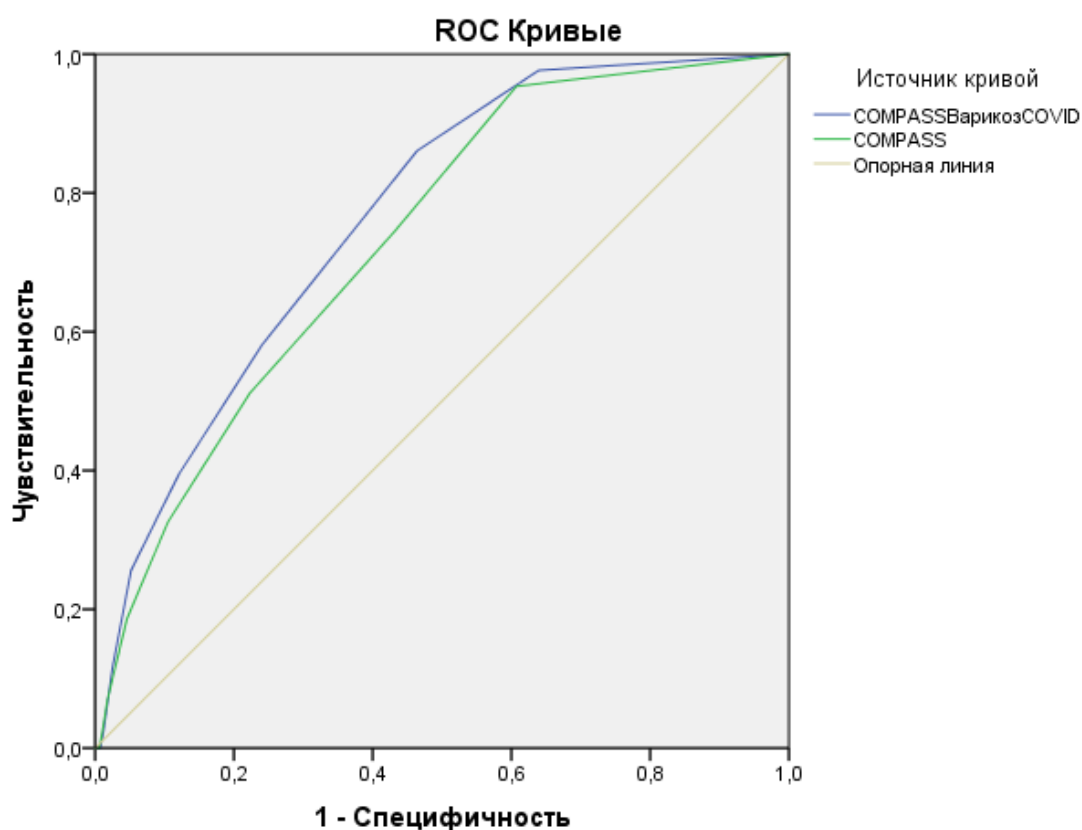


Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 10 – Сравнительный анализ прогностической эффективности шкал Khorana, PROTECHT и COMPASS-CAT по данным ROC-кривых

В качестве основы для модификации с учетом полученных нами данных была выбрана шкала COMPASS-CAT как показавшая лучшую прогностическую способность. С целью повышения прогностической ценности шкалы, на основании результатов регрессионного анализа, в её структуру были интегрированы дополнительные параметры – перенесённая инфекция COVID-19 и наличие ВБВ нижних конечностей. Каждому из указанных факторов присвоено по одному баллу. Атеросклероз, как и в оригинальной версии шкалы, включён в базовый набор параметров. Полученная модифицированная версия шкалы демонстрирует улучшенные характеристики в оценке риска ТЭО (AUC = 0,765; 95% ДИ: 0,702 – 0,829;  $p = 0,001$ ).

Оригинальная и модифицированная шкалы COMPASS-CAT графически представлены на Рисунке 11.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 11 – ROC-кривые оригинальной шкалы COMPASS-CAT и модифицированной версии с добавлением признаков варикозной болезни и перенесённого COVID-19

### **3.1.4 Сравнительный анализ эффективности прогностических шкал при оценке риска артериального тромбоза у онкологических пациентов**

В дополнение к основному анализу была проведена оценка прогностической значимости шкал Khorana, PROTECHT и COMPASS-CAT в контексте предсказания артериальных тромбозов. Расчёт площади под ROC-кривой показал, что шкала COMPASS-CAT при пороговом значении 6 баллов обладает наилучшими дискриминационными свойствами ( $AUC = 0,746$ ; 95 % ДИ:  $0,616 - 0,875$ ), демонстрируя чувствительность 66,7 % и специфичность 75,9 % ( $p = 0,005$ ). Шкалы Khorana и PROTECHT показали более низкую прогностическую ценность ( $AUC = 0,646$  и  $0,631$ , соответственно), статистически не достигнув уровня значимости ( $p = 0,097$  и  $p = 0,137$ , соответственно).

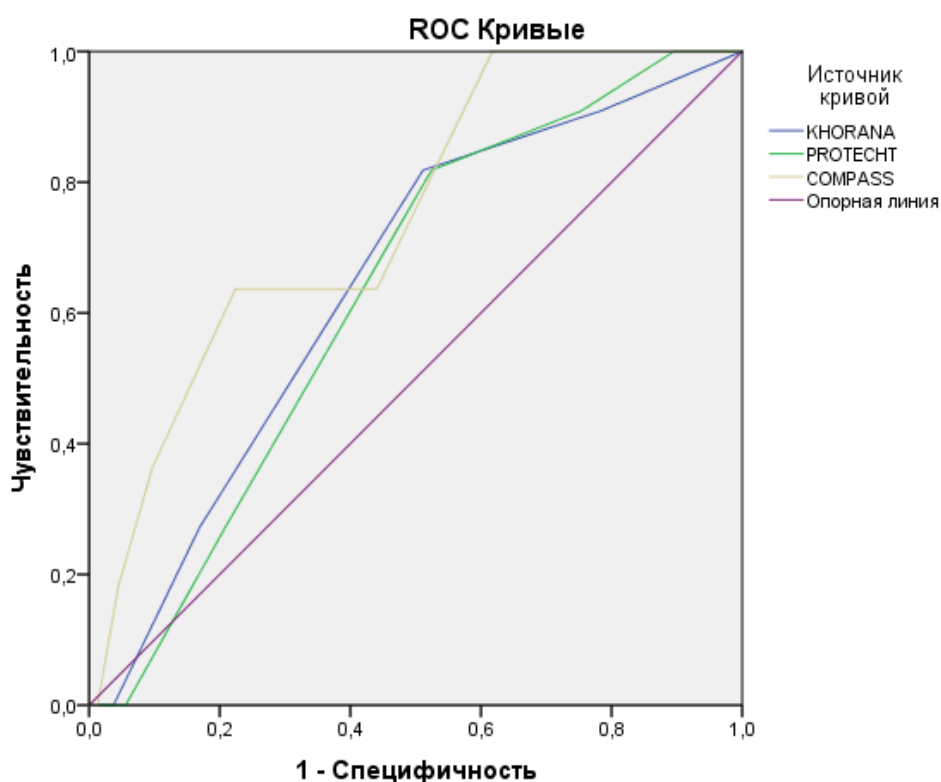
Данные представлены в Таблице 26 на Рисунке 12.

Ретроспективный анализ показал, что развитие тромботических осложнений у онкологических пациентов связано как с клинико-anamнестическими особенностями, так и с лабораторными изменениями. По результатам регрессионного анализа независимыми предикторами венозных тромбозов явились выраженный атеросклероз, варикозная болезнь вен нижних конечностей и перенесённый COVID-19. Факторами риска артериальных тромбозов были курение, ишемическая болезнь сердца и периферический атеросклероз. При этом такие факторы, как более продвинутая стадия опухолевого процесса, применение схем на основе платины и антиметаболитов, повышение уровня тромбоцитов, D-димера и удлинение протромбинового времени, чаще встречались у пациентов с венозными осложнениями, однако не имели независимого прогностического значения.

Эти данные свидетельствуют о множественном характере факторов риска, но подчёркивают необходимость поиска более точных инструментов стратификации. В связи с этим на следующем этапе мы решили оценить, могут ли результаты теста ТД повысить точность прогнозирования риска тромботических осложнений у онкологических пациентов.

Таблица 26 – Сравнительная оценка прогностической эффективности шкал Khorana, PROTECHT и COMPASS-CAT как предикторов артериальных тромбозов

Шкала	AUC	95% ДИ	Чувствительность	Специфичность	Статистическая значимость (p)
Khorana	0,646	0,501 – 0,791	-	-	0,097
PROTECHT	0,631	0,500 – 0,761	-	-	0,137
COMPASS-CAT	0,746	0,616 – 0,875	66,7%	75,9%	0,005



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 12 – Сравнительные ROC-кривые шкал Khorana, PROTECHT и COMPASS-CAT для оценки их прогностической значимости как предикторов артериальных тромбозов

### 3.2 Результаты проспективного исследования

Изначально в исследование было включено 78 пациентов основной группы (с ЗНО) и 25 пациентов контрольной группы (пациенты с ЗНО и ССЗ). Контрольная группа подбиралась на более позднем этапе с целью максимально сопоставить её с основной по полу и возрасту. Как показано в Таблице 27, по большинству клиничко-

демографических характеристик группы оказались сопоставимы, за исключением критерия периферического атеросклероза, статистически более выраженного в контрольной группе ( $p = 0,032$ ).

Таблица 27 – Сравнительный анализ клинических и анамнестических данных пациентов с и без злокачественных новообразований, включённых исходно в исследование

Параметры		Пациенты с ЗНО (n = 78)	Пациенты без ЗНО (n = 25)	p
Возраст, лет, M ± SD		65,4 ± 9,9	63,9 ± 9,6	0,523
Пол	Мужской, n (%)	36 (46,2)	16 (64)	0,120
	Женский, n (%)	42 (53,8)	9 (36)	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M ± SD		26,7 ± 6,4	27,37 ± 4,4	0,643
Артериальная гипертензия, n (%)		56 (71,8)	18 (72)	0,984
Инфаркт миокарда, n (%)		2 (2,6)	3 (12)	0,062
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)		3 (4)	2 (8,3)	0,399
Стентирование коронарных артерий, n (%)		11 (14,8)	7 (28)	0,093
Коронарное шунтирование, n (%)		0	1 (2,5)	-
Заболевания легких, n (%)		5 (6,9)	2 (8)	0,780
Состояние периферических артерий	0, n (%)	18 (23)	6 (24)	<b>0,032</b>
	1, n (%)	44 (56,4)	9 (36)	
	2, n (%)	10 (12,8)	9 (36)	
Ишемическая болезнь сердца, n (%)		19 (25,7)	11 (44)	0,085
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)		8 (11)	6 (25)	0,095
Хроническая болезнь почек, n (%)		10 (13,5)	7 (28)	0,099
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		11 (17,2)	4 (17,4)	0,982
Варикозная болезнь вен н/к, n (%)		18 (23)	3 (12)	0,335
Перенесенный COVID-19, n (%)		32 (47,8)	12 (54,5)	0,581

В ходе наблюдения из основной группы было исключено 15 пациентов по объективным причинам: у семи – начата профилактическая антикоагулянтная терапия, у двух – развитие фибрилляции предсердий, требовавшей назначения антикоагулянтов (один пациент имел в анамнезе пароксизмальную ФП после радиочастотной абляции, второй – впервые развившуюся в послеоперационном периоде), один пациент оказался с доброкачественным новообразованием по итогам повторного гистологического анализа, один отказался от лечения, и у четырёх пациентов не удалось установить контакт для дальнейшего наблюдения.

Таким образом, в финальный анализ включены 63 пациента основной группы и 25 пациентов контрольной группы. Информация о клинико-демографической сопоставимости групп по ключевым параметрам представлена в Таблице 28.

Таблица 28 – Сравнительный анализ клинических и анамнестических данных пациентов с и без злокачественных новообразований, включённых в финальный анализ

Критерий		Пациенты с ЗНО (n = 63)	Пациенты без ЗНО (n = 25)	p
Возраст (лет, M+m)		64,4 ± 10,2	63,9 ± 9,57	0,425
Пол	Мужской, n (%)	30 (47,6)	16 (64)	0,166
	Женский, n (%)	33 (52,4)	9 (36)	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M+m		26,75 ± 6,27	27,37 ± 4,44	0,601
Артериальная гипертензия, n (%)		48 (76,2)	18 (72)	0,438
Заболевания легких, n (%)		5 (7,9)	2 (8)	0,969
Инфаркт миокарда, n (%)		2 (2,6)	3 (12)	0,062
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)		2 (3,2)	2 (8,3)	0,328
Стентирование коронарных артерий, n (%)		10 (16,9)	7 (28)	0,176
Коронарное шунтирование, n (%)		0	1 (2,5)	-
Состояние периферических артерий	0, n (%)	15 (25)	6 (24)	<b>0,018</b>
	1, n (%)	38 (63)	9 (36)	
	2, n (%)	7 (11,6)	9 (36)	

Продолжение Таблицы 28

Ишемическая болезнь сердца, n (%)	17 (26,9)	11 (44)	0,147
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	5 (7,9)	6 (25)	<b>0,032</b>
Хроническая болезнь почек, n (%)	8 (12,6)	7 (28)	0,104
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	8 (12,6)	4 (17,4)	0,638
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, n (%)	13 (20,1)	3 (12)	0,324
Перенесенный COVID-19, n (%)	27 (48,2)	12 (54,5)	0,615

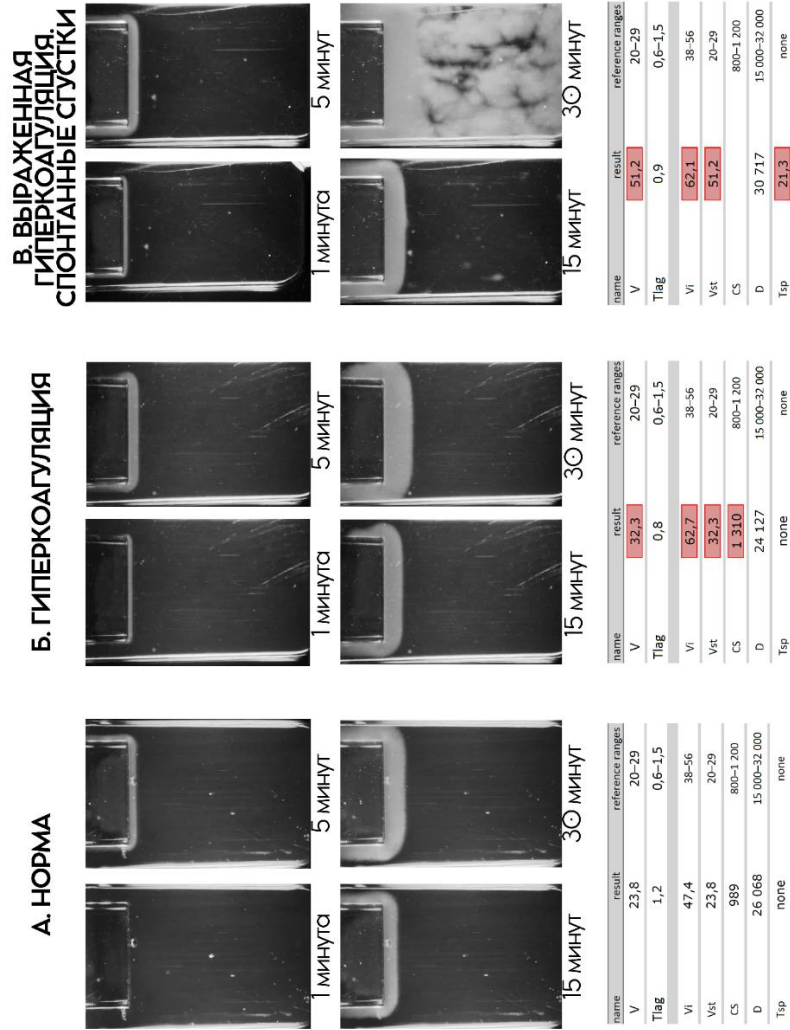
У пациентов основной группы (с ЗНО) в сравнении с контрольной группой были выявлены достоверные изменения большинства показателей теста ТД, отражающие тенденцию к гиперкоагуляции.

Показатель Tlag (время задержки начала роста сгустка) оказался статистически значимо ниже в основной группе (пациенты с ЗНО и ССЗ) по сравнению с контрольной (пациенты с ССЗ без ЗНО) ( $0,8 \pm 0,876$  мин. против  $0,9 \pm 0,223$  мин.;  $p = 0,001$ ), что указывает на более ранний «запуск» коагуляционного каскада у пациентов с онкопатологией.

Параметры  $V_i$  (скорость инициации роста сгустка) и  $V$  (скорость роста сгустка) также были выше в основной группе:  $V_i - 55,36 \pm 8,8$  мм/мин против  $49,98 \pm 6,7$  мм/мин ( $p = 0,001$ );  $V - 33,79 \pm 9,3$  мм/мин против  $28,79 \pm 8,8$  мм/мин ( $p = 0,003$ ), что отражает ускоренное распространение тромботического процесса в плазме у онкологических больных.

Значения  $C_s$  (размер фибринового сгустка) в основной группе были достоверно выше ( $1237 \pm 234$  усл. ед. против  $1099 \pm 180$  усл. ед.;  $p = 0,002$ ), как и показатель  $D$  (плотность сгустка):  $24677 \pm 3172$  усл. ед. против  $22722 \pm 3124$  усл. ед. в контрольной группе ( $p = 0,016$ ), что свидетельствует о формировании более плотных фибриновых структур.

Частота образования спонтанных сгустков ( $T_{sp}$ ) составила 19 % в основной группе ( $n = 12$ ) против 8 % в контрольной ( $n = 2$ ), однако полученная разница не достигла статистической значимости ( $p = 0,205$ ) (Рисунок 13).



Примечание: Тlag - время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой активатором; Vi (мкм/мин) - начальная скорость роста сгустка; V (мкм/мин) - скорость роста сгустка; Tsp - время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующих со вставкой активатором; CS - размер фибринового сгустка; D - плотность сгустка

Рисунок 13 – Примеры результатов теста «Тромбодинамика». А. Норма. Б. Гиперкоагуляция. В. Выраженная гиперкоагуляция с формированием спонтанных сгустков

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии выраженного гиперкоагуляционного сдвига у пациентов с ЗНО, что, вероятно, связано с рак-ассоциированной активацией гемостаза.

Детальные сравнительные данные приведены в Таблице 29.

Таблица 29 – Сравнительный анализ показателей теста «Тромбодинамика» у пациентов основной и контрольной групп

Параметры	Пациенты с ЗНО (n = 63)	Пациенты без ЗНО (n = 25)	Статистическая значимость (p)
Тlag, мин, М ± SD	0,8 ± 0,876	0,9 ± 0,223	<b>0,001</b>
Vi, мкм/мин, М ± SD	55,36 ± 8,8	49,98 ± 6,7	<b>0,001</b>
V, мкм/мин, М ± SD	33,79 ± 9,3	28,79 ± 8,8	<b>0,003</b>
Cs, мкм, М ± SD	1237 ± 234	1099 ± 180	<b>0,002</b>
D, усл. ед., М ± SD	24677 ± 3172	22722 ± 3124	<b>0,016</b>
Tsp, n (%)	12 (19%)	2 (8%)	0,205

Примечание: Tlag - время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой активатором; Vi (мкм/мин) - начальная скорость роста сгустка; V (мкм/мин) - скорость роста сгустка; Tsp - время появления спонтанных сгустков в объёме плазмы, изначально не контактирующих со вставкой активатором; CS - размер фибринового сгустка; D - плотность сгустка, ЗНО – злокачественное новообразование

Нами были проанализированы пациенты с ЗНО и выполнено сравнение показателей теста ТД у пациентов, перенёвших ТЭО (n = 4), и пациентов без признаков ТЭО (n = 59).

При сравнении параметров тромбообразования (Tlag, Vi, V, Cs, D) между группами пациентов с и без ТЭО статистически значимых различий выявлено не было.

Интересно отметить, что параметр Tsp (спонтанное формирование сгустка) не был зафиксирован ни у одного пациента с ТЭО, в то время как у 12 пациентов без ТЭО (20,3%) наблюдалось спонтанное образование фибринового сгустка.

Таким образом, по данным настоящего анализа, показатели теста ТД в целом не демонстрируют достоверных различий между пациентами с тромботическими эпизодами и без них. Это может быть связано как с небольшой выборкой пациентов с ТЭО, так и с особенностями патогенеза тромбозов в исследуемой когорте.

Детальные сравнительные данные приведены в Таблице 30.

Таблица 30 – Сравнительный анализ показателей теста «Тромбодинамика» у пациентов с тромбозами и без

Параметры	Пациенты с ТЭО (n = 4)	Пациенты без ТЭО (n = 59)	Статистическая значимость (p)
Тлаг, мин, М ± SD	0,9 ± 0,542	0,8 ± 0,897	0,369
Vi, мкм/мин, М ± SD	55,25 ± 4,27	46,80 ± 9,1	0,705
V, мкм/мин, М ± SD	32,35 ± 5,45	32,7 ± 9,5	0,683
Cs, мкм, М ± SD	1229 ± 124	1249 ± 241	0,703
D, усл. ед., М ± SD	26825 ± 4590	24301 ± 3092	0,366
Tsp, n (%)	0	12 (20,3%)	-

Примечание: Тлаг - время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой активатором; Vi (мкм/мин) - начальная скорость роста сгустка; V (мкм/мин) - скорость роста сгустка; Tsp - время появления спонтанных сгустков в объёме плазмы, изначально не контактирующих со вставкой активатором; CS - размер фибринового сгустка; D - плотность сгустка, ТЭО – тромбоемболическое осложнение

Также нами было выполнено сравнение параметров теста ТД у пациентов с ЗНО в зависимости от наличия или отсутствия признаков прогрессирования опухолевого процесса. В группу с прогрессированием были включены 13 пациентов, в группу без прогрессирования – 19.

Результаты анализа показали статистически значимое укорочение времени начала образования фибринового сгустка (Тлаг) у пациентов с прогрессированием опухоли:  $0,8 \pm 0,084$  мин. против  $0,9 \pm 0,662$  мин. в группе без прогрессиирования ( $p = 0,017$ ). Это может указывать на более раннюю активацию коагуляционного каскада у онкологических пациентов с активным ростом опухоли.

Кроме того, пациенты с прогрессированием ЗНО имели достоверно более высокое значение скорости инициации роста сгустка (Vi):  $58,5 \pm 4,93$  мкм/мин по сравнению с  $52,7 \pm 10,42$  мкм/мин у пациентов без прогрессиирования ( $p = 0,011$ ), что также отражает повышение прокоагулянтной активности.

Остальные параметры различались между группами, однако статистически значимой разницы достигнуто не было. Так, скорость роста сгустка (V) была выше у пациентов с прогрессированием ( $34,2 \pm 9,82$  мкм/мин против  $30,5 \pm 9,57$  мкм/мин;  $p = 0,192$ ), как и размер сгустка (Cs):  $1309 \pm 141$  мкм против  $1235 \pm 277$  мкм ( $p = 0,188$ ). Плотность сгустка (D) практически не отличалась между группами

( $24230 \pm 3395$  усл. ед. при прогрессировании и  $24124 \pm 2125$  усл. ед. без прогрессирования;  $p = 0,420$ ).

Показатель  $T_{sp}$  (спонтанное образование сгустка) регистрировался у 1 пациента (7,8 %) с прогрессированием и у 5 пациентов (26,3 %) без признаков опухолевого роста, полученная разница не достигла статистической значимости ( $p = 0,185$ ).

Таким образом, прогрессирование опухолевого процесса ассоциируется с усилением прокоагулянтных свойств крови, что проявляется в более раннем начале и большей скорости инициации тромбообразования по данным теста ТД.

Детальные сравнительные данные приведены в Таблице 31.

Таблица 31 – Сравнительный анализ показателей теста «Тромбодинамика» у пациентов с прогрессированием онкологического заболевания и без прогрессирования

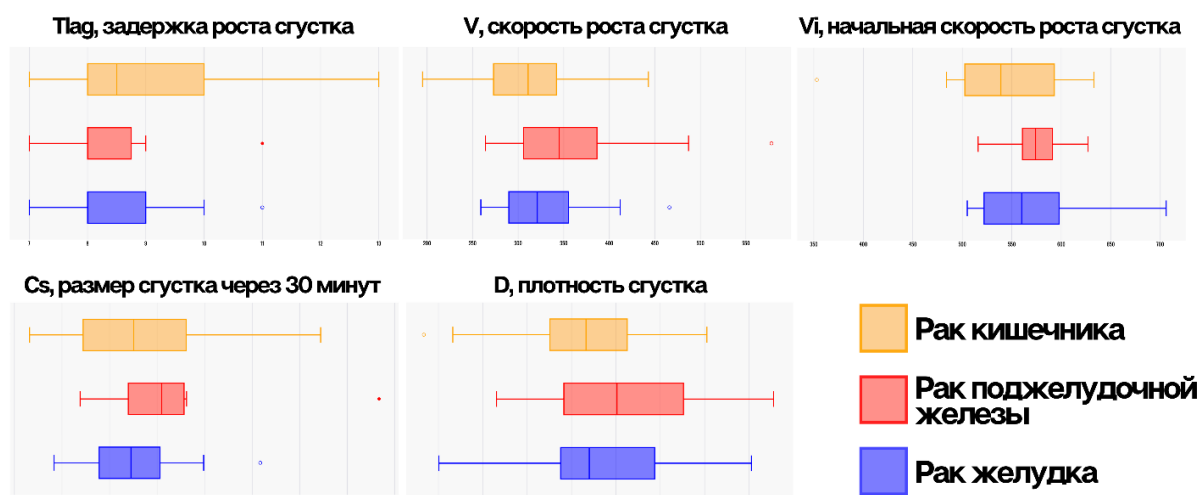
Показатель	Пациенты с прогрессированием опухоли (n = 13)	Пациенты без прогрессирования опухоли (n = 19)	Статистическая значимость (p)
Тлаг, мин, $M \pm SD$	$0,8 \pm 0,084$	$0,9 \pm 0,662$	<b>0,017</b>
$V_i$ , мкм/мин, $M \pm SD$	$58,5 \pm 4,93$	$52,7 \pm 10,42$	<b>0,011</b>
$V$ , мкм/мин, $M \pm SD$	$34,2 \pm 9,82$	$30,5 \pm 9,57$	0,192
$C_s$ , мкм, $M \pm SD$	$1309 \pm 141$	$1235 \pm 277$	0,188
$D$ , усл. ед., $M \pm SD$	$24230 \pm 3395$	$24124 \pm 2125$	0,420
$T_{sp}$ , n (%)	1 (7,8%)	5 (26,3%)	0,185

Примечание: Тлаг - время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой активатором;  $V_i$  (мкм/мин) - начальная скорость роста сгустка;  $V$  (мкм/мин) - скорость роста сгустка;  $T_{sp}$  - время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующих со вставкой активатором;  $C_s$  - размер фибринового сгустка;  $D$  - плотность сгустка

Мы также провели анализ показателей теста ТД у пациентов с различными локализациями ЗНО. В исследование были включены наиболее часто встречающиеся локализации опухолевого процесса: кишечник ( $n = 24$ ), желудок ( $n = 21$ ) и поджелудочная железа ( $n = 16$ ). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами по всем основным параметрам ( $p > 0,05$ ), была

выявлена тенденция к более выраженной гиперкоагуляции у пациентов с опухолями поджелудочной железы, в меньшей степени – у больных с опухолями желудка.

Данная закономерность визуализирована на диаграммах, представленных на Рисунке 14.



Примечание: Tlag - время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой активатором; Vi (мкм/мин) - начальная скорость роста сгустка; V (мкм/мин) - скорость роста сгустка; Tsp - время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующих со вставкой активатором; CS - размер фибринового сгустка; D - плотность сгустка

Рисунок 14 – Распределение параметров теста «Тромбодинамика» у пациентов с опухолями кишечника, желудка и поджелудочной железы

В частности, у пациентов с опухолями поджелудочной железы отмечались более высокие медианные значения скорости роста сгустка (V), скорости инициации (Vi), а также плотности сгустка (D). Так, медиана Vi у больных с опухолями поджелудочной железы составила 57,4 мкм/мин (51,6 – 62,7), по сравнению с 56,0 мкм/мин (50,5 – 70,6) при опухолях желудка и 53,9 мкм/мин (35,5 – 63,3) при опухолях кишечника ( $p = 0,535$ ). Плотность сгустка (D) также была наибольшей у пациентов с опухолями поджелудочной железы – медиана составила 26051 усл. ед. (20621 – 33104), тогда как при опухолях желудка – 24799 усл. ед. (18026 – 32104), при опухолях кишечника – 24651 усл. ед. (17342 – 30100) ( $p = 0,279$ ).

Исключение составил показатель размера фибринового сгустка (Cs), медианные значения которого оказались несколько ниже при опухолях кишечника и желудка по сравнению с опухолями поджелудочной железы. Однако интерпретация данного показателя затруднена в условиях гиперкоагуляции, поскольку возможны технические трудности при расчётах вследствие спонтанной агрегации тромбоцитов и преждевременного образования сгустков.

Дополнительно стоит отметить, что значения коэффициента асимметрии у большинства параметров в группе пациентов с опухолями поджелудочной железы значительно отличались от нормального распределения. Наиболее выраженное отклонение отмечено для Cs (коэффициент асимметрии = 2,3679) и для Vi (коэффициент асимметрии = - 0,161), что может снижать достоверность статистических выводов и требует осторожности при интерпретации.

Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными А. Khorana и соавт., где подчёркивается высокий тромбогенный потенциал опухолей поджелудочной железы и желудка. Данные локализации, как правило, ассоциируются с наиболее выраженными нарушениями гемостаза и высоким риском развития ТЭО.

Детальные сравнительные данные приведены в Таблице 32.

Таблица 32 – Сравнительный анализ параметров теста «Тромбодинамика» у пациентов с различной локализацией злокачественных новообразований

Параметр	Локализация	Значение	Коэффициент асимметрии	Статистическая значимость (p)
Плаг, мин, M (min-max)	Желудок	0,8 (0,7- 1,1)	0,5357	0,242
	Поджелудочная железа	0,8 (0,7- 1,1)	1,4411	
	Кишечник	0,85 (0,7- 1,3)	0,7532	
V, мкм/мин, M (min-max)	Желудок	32,1 (25,9- 46,6)	0,9279	0,540
	Поджелудочная железа	34,5 (26,4- 57,8)	1,3625	
	Кишечник	31,1 (19,5- 44,3)	0,4103	

Продолжение Таблицы 32

Vi, мкм/мин, M (min-max)	Желудок	56,0 (50,5- 70,6)	1,0208	0,535
	Поджелудочная железа	57,4 (51,6- 62,7)	-0,161	
	Кишечник	53,9 (35,5- 63,3)	-1,1002	
Cs, мкм, M (min-max)	Желудок	1245 (1083- 1517)	0,5196	0,512
	Поджелудочная железа	1310 (1138- 1767)	2.3679	
	Кишечник	1251 (1032- 1644)	0,5782	
D, усл. ед., M (min-max)	Желудок	24799 (18026- 32104)	0.02254	0,279
	Поджелудочная железа	26051 (20621- 33104)	0.4567	
	Кишечник	24651 (17342- 30100)	-0.4482	
Примечание: Tlag - время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой активатором; Vi (мкм/мин) - начальная скорость роста сгустка; V (мкм/мин) - скорость роста сгустка; CS - размер фибринового сгустка; D - плотность сгустка				

За период наблюдения было зарегистрировано 4 случая тромбоемболических осложнений: три эпизода тромбофлебита поверхностных вен предплечья (один у пациента со злокачественным новообразованием ободочной кишки и два у пациента с опухолью желудка) и один случай тромбоза правой подключичной и внутренней яремной вен у больного с опухолью поджелудочной железы. Следует отметить, что общее число событий оказалось очень небольшим, а большинство эпизодов относилось к поверхностным тромбозам, не представляющим непосредственной угрозы для жизни. В связи с этим проведение статистического анализа ассоциаций с данными осложнениями не представляется возможным и не имеет достоверной научной ценности.

### 3.3 Клинические примеры

В данном подразделе представлены два клинических примера, демонстрирующих развитие венозного тромбоза у онкологических пациентов, получающих химиотерапию. Представленные клинические случаи подчеркивают важность своевременной стратификации риска ВТЭО у онкологических пациентов,

что особенно актуально при сочетании множества факторов, как онкологического, так и сопутствующего характера.

### **Клинический случай 1**

Клинический пример иллюстрирует развитие ВТЭО у пациента с ЗНО на фоне проведения химиотерапии и сочетанного влияния сопутствующих факторов риска.

Пациент М., 57 лет, ИМТ – 30,8 кг/м<sup>2</sup>. В анамнезе длительно АГ, на постоянной основе получает лизиноприл 5 мг, дислипидемия, АСБ в БЦА до 35%. Также на постоянной основе принимал триметазидин 80 мг в сутки, аторвастатин 40 мг вечером.

Из анамнеза известно, что жалобы на боли в эпигастральной области беспокоят с января 2023 года. Был госпитализирован в больницу по месту жительства, где получены следующие результаты инструментального и лабораторного обследования:

- ЭГДС от 09.02.2023: по большой кривизне желудка визуализируется крупное кратерообразное образование без признаков кровотечения. Привратник сомкнут, округлой формы. Гистологическое заключение: низкодифференцированная аденокарцинома.
- МСКТ органов брюшной полости от 11.02.2023: определяется гипervasкулярное неравномерное утолщение стенки канала привратника и привратниковой пещеры. По малой кривизне, а также в области пилорического отдела выявлены конгломераты увеличенных лимфатических узлов до 32 мм с признаками деструкции. Паренхима печени неоднородна за счёт множественных очаговых образований различного диаметра с периферическим накоплением контрастного вещества.

Обратился в УКБ №1 в онкологическое отделение хирургическим методом лечения, обсужден на онкологическом консилиуме: рекомендовано проведение

палиативной химиотерапии (ПХТ) по схеме mFOLFOX. Выставлен диагноз: ЗНО желудка cT4N2M1 (метастазы в печени), IV ст.

При госпитализации лабораторно от 26.02.23: гематокрит: 40%; гемоглобин: 130 г/л; тромбоциты:  $172 \times 10^9$ /л; эритроциты:  $4,66 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты:  $6,07 \times 10^9$ /л; нейтрофилы:  $2,45 \times 10^9$ /л; СОЭ: 7 мм/ч. Биохимический анализ крови от 17.07.2023: АЛТ: 29 ед/л; АСТ: 33 ед/л; глюкоза: 6,93 ммоль/л; билирубин: 12,4 мкмоль/л; кальций: 2,43 ммоль/л; креатинин: 65 мкмоль/л; мочевины: 5,69 ммоль/л; общий белок: 70 г/л; ГГТ: 46 д/л; железо сыв.: 1,92 мкмоль/л; протромбиновый индекс по Квику: 110%; фибриноген: 3,57 г/л.

В онкологическом отделении противоопухолевой терапии УКБ №1 проведено 2 курса ПХТ по схеме mFOLFOX без осложнений, однако после проведения 3 курса ПХТ отметил появление болей, отек и покраснение в правой нижней конечности. При УЗДГ вен нижних конечностей от 28.04.2023: УЗ-признаки пристеночного тромбоза в стволе БПВ справа без признаков перехода на глубокую венозную систему, флотации не выявлено. После консультации сердечно-сосудистого хирурга пациенту рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии: эноксапарин в дозе 0,8 мл подкожно 2 раза в сутки в течение 30 дней, с последующим переходом на ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки длительно.

#### **Оценка рисков венозной тромбоэмболии:**

- До начала химиотерапии пациент имел 2 балла по шкале Khorana (за счёт локализации опухоли).
- По шкале COMPASS-CAT суммарный балл составил 11 (запущенная стадия онкологического процесса – 2 балла, наличие сердечно-сосудистых факторов риска – 5 баллов, срок менее 6 месяцев с момента установления диагноза – 4 балла), что соответствует высокому риску ТЭО и требует назначения профилактической АКТ в период проведения ПХТ.

## Клинический случай 2

Пациентка В., 64 года, ИМТ – 30,9 кг/м<sup>2</sup>. В анамнезе артериальная гипертензия около 5 лет. В качестве базисной терапии получает периндоприл 5 мг и бисопролол 2,5 мг. Также длительно страдает варикозной болезнью вен нижних конечностей; выполнена комбинированная флебэктомия большой подкожной вены слева в 2010 году. С 05.02.2024 пациентка начала отмечать дискомфорт в животе, эпизодические подъёмы температуры тела до 38°C без явной причины.

По результатам ЭГДС от 16.05.2024: выявлена эндоскопическая картина аксиальной хиатальной грыжи малых размеров, эрозивно-язвенный гастрит на фоне атрофии слизистой оболочки (тип С1 по классификации Kimura-Takemoto). Отмечены единичные эрозии в антральном отделе желудка в стадии эпителизации, а также язвенный дефект в стадии обострения. Зафиксированы косвенные признаки дуоденогастрального рефлюкса.

- По данным колоноскопии от 16.05.2024: стенозирующее опухолевое образование дистального отдела сигмовидной кишки с признаками глубокой инвазии. Гистологическое заключение – низкодифференцированная аденокарцинома.
- КТ органов брюшной полости от 13.05.2024: опухоль сигмовидной кишки с инвазией в мочевого пузыря и матку, признаки распада опухоли. Обнаружено образование левого надпочечника, требующее дальнейшей верификации. Дополнительно – кисты печени и гемангиома печени.
- КТ органов грудной клетки от 13.05.2024: без данных о свежих очаговых или инфильтративных изменениях в лёгких.
- МРТ органов малого таза от 21.05.2024: подтверждено экстраорганный распространение опухоли сигмовидной кишки с прорастанием в мочевого пузыря, матку и левый яичник. Лимфаденопатия, признаки аденомиоза, единичные лейомиомы матки. Обнаружено небольшое количество свободной жидкости в полости малого таза.

- По данным ЭхоКГ от 15.05.2024: фракция выброса 64%, уплотнение аорты, митрального и аортального клапанов. Стенки сердца без структурных изменений, диастолическая дисфункция I типа. Незначительная легочная регургитация, признаков легочной гипертензии не выявлено.
- ЭКГ от 15.05.2024: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 84/мин, горизонтальное положение электрической оси сердца, ускоренное АВ-проведение.

При госпитализации лабораторно (21.05.2024): Общий анализ крови от 17.07.2023: гематокрит: 35 %; гемоглобин: 115 г/л; тромбоциты:  $167 \times 10^9$ /л; эритроциты:  $5,04 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты:  $11,2 \times 10^9$ /л; нейтрофилы:  $9,08 \times 10^9$ /л; СОЭ: 33 мм/ч. Биохимический анализ крови от 17.07.2023: АЛТ: 3 ед/л; АСТ: 28 ед/л; глюкоза: 7,0 ммоль/л; креатинин: 78 мкмоль/л; мочевины: 6,04 ммоль/л; общий белок: 65 г/л; мочевины: 451 мкмоль/л; альбумин: 42 г/л. Коагулограмма от 17.07.2023: протромбиновый индекс по Квику: 81%; фибриноген: 5,65 г/л; АЧТВ: 30,5 с; МНО: 1,13.

С учётом клинико-лабораторных и инструментальных данных был установлен диагноз: местно-распространённый рак сигмовидной кишки T4bN1M0 с прорастанием в мочевой пузырь и формированием кишечно-пузырного свища. С учетом распространенности процесса, гистологического фенотипа опухоли, степени дифференцировки и с целью сохранения качества жизни пациентке рекомендовано: первым этапом выполнить лапароскопическую двуствольную колостомию с последующим проведением курсов химиотерапии препаратами первой линии (FOLFOX) с инструментальной оценкой ответа опухоли на лечение.

22.05.2024 выполнена лапароскопическая двуствольная колостомию.

03.06.2024 пациентка поступила в УКБ №1 (ХО №1) для проведения химиотерапии. Проведён 1-й курс ПХТ по схеме FOLFOX – лечение перенесла без осложнений.

18.06.2024 установлена центральная венозная порт-система.

С 19.06.2024 по 26.07.2024 проведены 2-й, 3-й и 4-й курсы ПХТ по стандартной схеме FOLFOX (оксалиплатин, кальция фолинат, 5-фторурацил, дексаметазон, ондансетрон) – без осложнений.

Контрольное КТ ОГК и ОБП с внутривенным контрастированием от 10.08.2024: выявлены признаки тромбоза правой внутренней яремной вены.

После консультации сердечно-сосудистого хирурга пациентке рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии: начата терапия ривароксабан 20 мг на 3 месяца, затем переход на ривароксабан 10 мг длительно.

#### **Оценка рисков венозной тромбоземболии:**

- До начала химиотерапии пациентка имела 1 балл по шкале Khorana (за счёт лейкоцитоза).
- По шкале COMPASS-CAT суммарный балл составил 14 (запущенная стадия онкологического процесса – 2 балла, наличие сердечно-сосудистых факторов риска – 5 баллов, срок менее 6 месяцев с момента установления диагноза – 4 балла, установка ЦВК – 3 балла), что соответствует высокому риску ТЭО и требует назначения профилактической антикоагулянтной терапии в период проведения химиотерапии. Помимо этого, у пациентки имеется дополнительный фактор риска – ВБВ нижних конечностей.

Представленные клинические случаи подчёркивают высокую значимость своевременной стратификации риска венозных тромбоземболий у пациентов с онкологическими заболеваниями. Несмотря на отсутствие выраженных нарушений по данным лабораторных исследований и низкий балл по шкале Khorana, сочетание факторов риска, включая наличие метастатического процесса, избыточную массу тела, сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания и проведение химиотерапии, обусловило развитие тромбоза.

Своевременная оценка по шкале COMPASS-CAT позволила бы подтвердить высокий риск тромботических осложнений и обосновать необходимость проведения профилактической антикоагулянтной терапии.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках настоящего исследования были проанализированы предикторы тромбообразования, включая клинические и лабораторные параметры на основе данных, полученных от широкой выборки пациентов. Полученные результаты в контексте существующих мировых исследований представляют новые перспективы для понимания предикторов развития тромбоэмболических осложнений, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

В многочисленных исследованиях было подтверждено, что у пациентов с онкологическими заболеваниями существенно повышен риск развития как ВТЭО, так и АТЭО. Согласно данным А. Khorana и соавт., риск ВТЭО у онкологических больных в среднем в 7 раз превышает таковой в общей популяции [40]. А. Cohen и соавт. сообщают, что частота ВТЭО у пациентов с онкологическими заболеваниями варьирует от 2,7 % до 24,6 % в зависимости от локализации опухоли [5]. Что касается АТЭО, то, по данным А. Khorana и соавт., они чаще регистрируются у онкологических пациентов и ассоциируются с ухудшением прогноза, увеличивая общую смертность в 3 раза, при этом риск АТЭО у таких пациентов колеблется от 2 % до 5 % [14].

В нашем исследовании риски ВТЭО варьировались от 3,5 % до 20 % в зависимости от локализации ЗНО, что соответствует данным, приведённым в литературе. Однако стоит отметить, что общая распространённость артериальных тромбозов в выборке составила 1,6 %, что ниже по сравнению с литературными данными. Особо следует подчеркнуть, что наиболее тромбогенными опухолями в нашем исследовании оказались новообразования поджелудочной железы (20%) и желудка (15%), что совпадает с результатами исследований А. Khorana, который также показал, что именно опухоли поджелудочной железы и желудка обладают самым высоким тромбогенным потенциалом [14].

Классическими факторами риска АТЭО являются атеросклероз, ИБС и АГ, поэтому в литературе чаще встречаются данные о взаимосвязи АТЭО и ССЗ. В то же время информация о связи ВТЭО с ССЗ и эндотелиальной дисфункцией (такими

как АГ и заболевания атеросклеротического генеза) представлена менее широко. Однако результаты регистра MAISTHRO (MAin-ISar-THROMbosis) показали, что АГ является независимым фактором риска рецидивов ВТЭО [162].

Результаты исследования HERS показали отсутствие значительного эффекта заместительной гормональной терапии на кардиальные события. Так, женщины с инфарктом миокарда в анамнезе имеют в 2,1 раза более высокий риск венозных тромбозов [163].

М. Jezovnik и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что у пациентов с идиопатическим ВТЭО толщина комплекса интима-медиа сонных и бедренных артерий значительно больше, а распространенность АСБ выше, чем в контрольной группе [64]. Эти результаты подтверждают возможную взаимосвязь между ВТЭО и преклиническими атеросклеротическими изменениями артерий.

В нашем исследовании АГ, ИБС, ЗПА, а также перенесенные ИМ и ОНМК статистически значимо чаще встречаются у пациентов с ВТЭО. Однако, по результатам нашего регрессионного анализа, в качестве значимых маркеров ВТЭО следует отметить периферический атеросклероз, который был обсужден ранее, ВБВ и перенесенный COVID-19. Последние два фактора будут рассмотрены более подробно.

С начала пандемии COVID-19 в ряде исследований, различающихся по дизайну, размеру выборки и методологическому качеству, сообщалось о повышенном риске ВТЭО у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Однако показатели распространенности ВТЭО в этих исследованиях демонстрировали значительную вариабельность. Патогенез ВТЭО при COVID-19 связан с коагулопатией, развивающейся вследствие комплекса механизмов. Одним из них является взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2, экспрессируемыми на поверхности эндотелиальных клеток. Это приводит к повышенному высвобождению ангиотензина II, обладающего вазоконстрикторными свойствами, а также к эндотелиальной дисфункции, способствующей протромботическому состоянию. Существенную роль также играет воспалительный ответ: активация системы

комплемента и повышение уровней провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и IL-17A, ведут к активации тромбоцитов, тканевого фактора и запуску каскада свертывания крови [164].

В метаанализе Norr и соавт., включившем 28 173 пациента (из которых 5468 пациентов были госпитализированы в отделение интенсивной терапии) общая распространенность ВТЭО составила 14,1 %. При использовании ультразвукового скрининга этот показатель достигал 40,3 %, тогда как без скрининга – 9,5 % [165]. В другом метаанализе (Hasan и соавт.), в который было включено 12 исследований, распространенность ВТЭО была на уровне 31% среди пациентов в отделениях интенсивной терапии, несмотря на применение профилактической или терапевтической антикоагулянтной терапии [166].

Интерес также представляет исследование Roubinian N.H. и соавт., направленное на оценку заболеваемости ВТЭО в течение 90 дней после выписки из стационара по поводу COVID-19. Частота постгоспитальных ВТЭО была достоверно выше как у невакцинированных (1,6 %; 160 из 10 084), так и у вакцинированных (1,2 %; 40 из 3443) пациентов с COVID-19 по сравнению с SARS-CoV-2-отрицательной группой ( $p < 0,001$ ) [167].

Следует отметить, что на сегодняшний день отсутствуют исследования, оценивающие долгосрочные риски развития ВТЭО у пациентов, перенесших COVID-19, однако в нашем исследовании эта взаимосвязь была подтверждена.

Некоторые исследования указывают на существующую связь между ВБВ и повышенным риском ВТЭО у онкологических пациентов. Так, в субанализе проспективного когортного исследования Vienna Cancer and Thrombosis Study, включившего 1270 пациентов с онкологическими заболеваниями, было установлено, что наличие ВБВ ассоциируется с повышением риска развития ВТЭО в 2,10 раза (95 % ДИ: 1,26 – 3,21). Этот риск сохранял статистическую значимость даже после корректировки на сопутствующие факторы, такие как наличие ВТЭО в анамнезе и поверхностный тромбоз [113]. Данные выводы были подтверждены в другом исследовании, проведенном O. Königsbrügge и соавт., в котором ВБВ рассматривалась как независимый фактор риска развития ВТЭО у

онкологических больных. Авторы подчеркивают, что наличие ВБВ может служить полезным клиническим индикатором для индивидуализированной оценки риска ТЭО в данной категории пациентов [168]. Полученные в нашем исследовании результаты также подтверждают роль ВБВ в качестве предиктора ТЭО у пациентов с ЗНО.

Что касается факторов риска АТЭО, то они не отличаются от классических факторов риска, характерных для общей популяции. Особого внимания заслуживает обсуждение такого фактора как курение.

Курение является классическим фактором риска АТЭО [169], поскольку способствует развитию сосудистого воспаления и повышению уровня С-реактивного белка. Как отмечают Е. Ја и соавт., курение играет ключевую роль в инициации и прогрессировании атеросклероза, нарушая сосудистый тонус за счёт угнетения вазодилатации и усиления вазоконстрикции, что приводит к активации воспалительных процессов, последующему пристеночному тромбообразованию и изменениям липидного профиля [170].

Однако в последнее время появляется все больше данных о том, что курение повышает риски развития ВТЭО. Метаанализ, в который были включены лица без ССЗ и ВТЭО в анамнезе, показал, что активное курение ассоциируется с повышенным риском ВТЭО (ОШ 1,38; 95 % ДИ: 1,20–1,5) [171]. По сравнению с никогда не курившими, относительные риски составляют 1,17 для когда-либо куривших, 1,23 – для курящих в настоящее время и 1,10 – для бросивших курить. Риск увеличивается на 10,2% с выкуриванием каждых 10 сигарет в день и на 6,1% с дополнительными 10 пачками в год [172]. В нашем исследовании курение не показало себя как предиктор ВТЭО.

Далее рассмотрим другие факторы риска, которые, несмотря на более высокую частоту встречаемости у пациентов с ТЭО, не продемонстрировали значимой прогностической ценности в рамках нашего исследования.

Большинство эпидемиологических исследований подтверждают повышенный риск развития ВТЭО у пациентов с СД. Согласно метаанализу, включавшему 803 627 121 пациента, у 10 429 227 из них были зарегистрированы

эпизоды ВТЭО, что продемонстрировало достоверную ассоциацию диабета с повышенным риском тромбозов ( $p=0,024$ ) [173]. В нашей выборке из 108 пациентов с сахарным диабетом 2 типа ВТЭО были выявлены у 16 пациентов (21,9%), что свидетельствует о высокой распространенности данного состояния. Для сравнения, у пациентов с ЗНО без ВТЭО этот показатель был значительно ниже 11,6% ( $p = 0,011$ ), что подчёркивает повышенный риск тромбообразования у данной когорты. Однако по результатам логистической регрессии данный показатель не достиг статистической значимости.

Пациенты с ХБП характеризуются повышенным риском развития ВТЭО. По данным метаанализа Y. Zhan и соавт., включающего 14 исследований, было выявлено, что с прогрессированием ХБП возрастает риск ВТЭО: на 2-й стадии ХБП ОШ составило 1,15 (95% ДИ: 1,06–1,25;  $p < 0,01$ ), на 3-й – 2,28 (95% ДИ: 1,76–2,95;  $p < 0,01$ ), на 3–4-й – 1,57 (95% ДИ: 1,17–2,1;  $p < 0,01$ ), а на терминальной стадии – 3,68 (95% ДИ: 1,02–13,27;  $p < 0,01$ ) [174].

Несмотря на то, что в нашем исследовании ХБП встречалась чаще в группе пациентов с ЗНО, не было продемонстрировано значимой ассоциации с повышением рисков тромбозов в данной группе пациентов. Более детализированная градация ХБП по стадиям, вероятно, позволила бы уточнить характер взаимосвязи между почечной дисфункцией и тромботическими рисками, однако подобное предположение требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

К числу хорошо изученных факторов, повышающих риск развития рак-ассоциированного тромбоза, относят более продвинутую стадию опухолевого процесса и наличие метастазов [175]. В нашем исследовании мы подтвердили эту взаимосвязь: более высокие стадии первичной опухоли (T), наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (N), а также отдалённые метастазы (M) ассоциировались с повышенным риском тромбозов.

Особого внимания заслуживает такой фактор как пол. Всё больше данных указывают на то, что мужской пол является независимым фактором риска развития ВТЭО. Так, анализ четырёх европейских когорт (исследования CARROT, CVTE,

AUREC и последующего исследования LETS), включающих 2185 пациентов с впервые возникшими ВТЭО (1043 мужчины и 1142 женщины), показал, что риск рецидива у мужчин в 2,8 раза выше, чем у женщин [176]. В метаанализе 7 проспективных исследований, включавшем 2554 пациента с впервые выявленными ВТЭО, было показано, что риск рецидива в течение первого года был значительно выше у мужчин (9,5 %) по сравнению с женщинами (5,3 %). Кроме того, риск развития неспровоцированного первичного ВТЭО также оказался выше среди мужчин (ОШ 2,2; 95 % ДИ: 1,7 – 2,8) [177]. В нашем исследовании мужской пол не оказался достоверно значимым фактором риска тромбозов у онкологических пациентов, что может быть объяснено неравномерным числом женщин и мужчин в выборке.

Шкала Khorana на сегодняшний день является наиболее распространённым и признанным инструментом для прогнозирования ВТЭО. Эта модель остаётся основным методом оценки риска их возникновения у пациентов с онкологическими заболеваниями в российской клинической практике.

Однако в единственном на сегодняшний день сравнительном метаанализе, проведённом А.-Р. Yan и соавт. и включившем 123 493 пациента с ЗНО лёгкого, было продемонстрировано преимущество шкалы COMPASS-CAT в прогнозировании риска венозных тромбоэмболических осложнений по сравнению со шкалами Khorana, PROTECT и CONKO [178]. Аналогичный вывод подтверждается и при анализе данных, представленных в Таблице 1: шкала COMPASS-CAT обладает наибольшей площадью под кривой ROC (AUC), а также демонстрирует более высокие показатели чувствительности и специфичности по сравнению с другими шкалами. Как и на нашей выборке пациентов, наилучшие результаты по прогнозированию риска ВТЭО продемонстрировала шкала COMPASS-CAT, что подтверждает её высокую клиническую значимость. В связи с этим мы рекомендуем уделять особое внимание шкале COMPASS-CAT наряду с другими доступными шкалами для оценки риска ВТЭО, чтобы обеспечить всесторонний подход и быть готовыми к различным клиническим сценариям и возможным осложнениям.

Отдельного обсуждения заслуживает проспективная часть исследования, в рамках которой были проанализированы результаты теста ТД.

Как уже было отмечено, коагуляционные и фибринолитические пути взаимодействуют с механизмами опухолевого роста, что способствует повышению риска неблагоприятных исходов у таких пациентов [33].

Стандартная коагулограмма не позволяет эффективно выявлять гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза, что может существенно повлиять на выбор лечебной тактики и прогноз для пациента. В связи с этим особое внимание привлекает новый интегральный тест ТД, который позволяет наблюдать за процессом формирования фибринового сгустка в условиях, максимально приближенных к физиологическим. Этот метод представляет собой перспективную альтернативу традиционным лабораторным подходам, обеспечивая более точные результаты, что имеет ключевое значение для ранней диагностики и профилактики ТЭО у онкологических пациентов [179].

Несмотря на ограниченное количество исследований, посвященных оценке показателей ТД у пациентов с различными ЗНО, имеющиеся данные подтверждают тенденцию к сдвигу параметров ТД в сторону гиперкоагуляции у таких больных. В частности, ряд небольших исследований показал, что у пациентов с ЗНО предстательной железы и молочной железы наблюдается гиперкоагуляция, выявленная с помощью теста ТД. Так, А.В. Королькова и В.О. Борзенкова продемонстрировали изменение гемостаза у больных с ЗНО молочной железы, зафиксировав значительный сдвиг показателей в сторону гиперкоагуляции [131]. Аналогично, П.А. Суворин и соавт. в своем исследовании выявили тенденцию к гиперкоагуляции у пациентов с ЗНО предстательной железы. Следует отметить, что хотя эти нозологические формы характеризуются относительно низким риском тромбоза по данным эпидемиологических исследований, они все же демонстрируют склонность к гиперкоагуляции, как это было показано с использованием теста ТД [180].

По данным О.В. Кательницкой и соавторов, исследование, проведенное среди пациентов с ЗНО желудка и колоректальным раком, показало, что

использование теста ТД в раннем послеоперационном периоде позволило выявить гиперкоагуляцию у 26,56 % пациентов, а в 6,25 % случаев было зафиксировано образование спонтанных сгустков. Статистически значимая зависимость между гиперкоагуляцией и ВТЭО ( $p = 0,0031$ ) подтверждает гипотезу о повышенном тромбогенном риске у таких пациентов [181].

Также важно отметить работу И.А. Дудина и соавт., в которой показано, что у 90% пациентов с солидными злокачественными новообразованиями система гемостаза характеризуется выраженной гиперкоагуляцией по данным теста ТД. В этом исследовании большинство пациентов имели значения показателя Tlag в пределах референсных значений, однако параметры, характеризующие скорость и интенсивность роста сгустка ( $V_i$  и  $V$ ), значительно отклонялись от нормы, что также согласуется с нашими результатами. В нашем исследовании показатель Tlag у пациентов с ЗНО составил  $0,84 \pm 0,04$ , что находится в пределах нормы, однако значения  $V$  ( $33,16 \pm 1,15$ ) и  $V_i$  ( $56,8 \pm 1,81$ ) выходят за пределы референсных интервалов, что демонстрирует тенденцию к гиперкоагуляции и подтверждает существующие закономерности нарушений гемостаза при ЗНО [182].

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные, в совокупности с результатами, представленными в литературе, подтверждают наличие выраженной гиперкоагуляции у пациентов со злокачественными новообразованиями. В частности, нами была зафиксирована гиперкоагуляция, проявляющаяся в ускоренном формировании и увеличенном размере фибринового сгустка по сравнению с контрольной группой. Использование теста ТД продемонстрировало его высокую чувствительность к нарушениям гемостаза, однако его прогностическая ценность в отношении тромбоемболических осложнений оказалась ограниченной. Дальнейшие исследования необходимы для более точной оценки его диагностической и прогностической значимости.

Интересным наблюдением стало выявление более выраженной гиперкоагуляции у пациентов с признаками прогрессирования опухолевого процесса. Так, статистически значимое укорочение времени начала образования фибринового сгустка (Tlag) ( $p = 0,017$ ), а также повышение скорости инициации

роста сгустка ( $V_i$ ) ( $p = 0,011$ ) свидетельствуют о тесной взаимосвязи между активностью свертывающей системы крови и динамикой опухолевого роста. Подобные результаты ранее не описаны в литературе, что позволяет рассматривать их как новое подтверждение гипотезы о перекрёстном взаимодействии между механизмами фибринолиза и молекулярными путями опухолевого роста.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают, что тромбообразование у пациентов с онкологическими заболеваниями остаётся одним из важнейших и актуальных аспектов клинической практики, существенно влияющих на прогноз заболевания и общую выживаемость. Второй по частоте причиной смертности среди онкологических пациентов являются тромбоэмболические осложнения, что, в свою очередь, напрямую связано с самой природой опухолевого процесса, а также с проведением специфического лечения (химиотерапия, радиотерапия, хирургические вмешательства).

В нашем исследовании было отмечено, что наибольшая частота тромбозов наблюдается у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы и желудка [183].

Особое внимание стоит уделить выявлению факторов риска, которые значительно повышают вероятность тромбообразования у онкологических пациентов. Помимо традиционных факторов, таких как длительная иммобилизация и использование центральных венозных катетеров, в последние годы значительно повысился интерес к другим провоцирующим факторам. Атеросклероз, варикозная болезнь, а также инфекционные заболевания, включая COVID-19, играют важную роль в патогенезе венозных тромбозов у данной группы больных.

Атеросклероз является одним из главных факторов риска развития тромбозов, так как ускоряет процесс свертывания крови и способствует образованию тромбов в венозном и артериальном русле. Пациенты с выраженным атеросклерозом имеют более высокий риск как венозных, так и артериальных тромбозов, что подтверждается данными литературы и нашими наблюдениями.

Варикозная болезнь нижних конечностей также играет значительную роль в возникновении венозных тромбозов. Этот фактор особенно важен у пациентов, перенёвших хирургическое вмешательство или находящихся на длительной иммобилизации.

Дополнительно COVID-19 доказал свою роль как фактор, увеличивающий риск тромбообразования. Вирусная инфекция вызывает активацию воспалительных и коагуляционных процессов, что может привести к развитию венозной тромбоэмболии и других тромбообразующих состояний. Пациенты с онкологическими заболеваниями, перенёвшие COVID-19, особенно подвержены этим рискам, что подтверждают наши исследования и данные международных наблюдений.

Для прогнозирования и профилактики тромбообразования у онкологических пациентов ключевым инструментом является использование шкалы COMPASS-CAT (Cancer-associated thrombosis risk assessment). Данная шкала, по нашим данным и упомянутому ранее мета-анализу, является одним из наиболее точных и эффективных методов оценки риска развития венозной тромбоэмболии у онкологических больных. Она позволяет учитывать не только клинические и лабораторные параметры, но и специфические факторы риска, такие как тип опухоли, стадия заболевания и особенности проводимого лечения.

Важно отметить, что в первые шесть месяцев с момента установления диагноза злокачественного новообразования наблюдается пик возникновения тромбообразующих осложнений, что подчёркивает необходимость своевременной диагностики и профилактики. Учитывая высокую смертность в сочетании с тромбообразованием, разработка индивидуализированных схем профилактики и лечения тромбообразования у онкологических пациентов остаётся крайне актуальной.

## ВЫВОДЫ

1. Частота тромбоэмболических осложнений среди онкологических пациентов составила 10,33 %, среди которых в 8,47 % случаев выявлены венозные, а в 1,86 % - артериальные тромбозы. Наиболее тромбогенными злокачественными новообразованиями оказались ЗНО поджелудочной железы (20 %) и желудка (15 %).
2. У пациентов с ЗНО и ВТЭО по сравнению с аналогичной группой без ВТЭО чаще выявлялись ССЗ и факторы риска, в частности периферический атеросклероз – в 50,7 % случаев против 32,5 % ( $p = 0,001$ ), ИБС – в 15,1 % против 6,3 % ( $p = 0,005$ ) и ХСН – в 12,3 % против 5,6 % ( $p = 0,022$ ). По данным регрессионного анализа, периферический атеросклероз является достоверным независимым предиктором развития ВТЭО ( $p = 0,048$ ; ОШ = 14,510; 95 % ДИ: 1,020–26,445).
3. Шкала COMPASS-CAT, по сравнению с шкалами Khorana и PROTECHT, при оценке риска венозного и артериального тромбоза у онкологических пациентов показала, что имеет наилучшие дискриминационные свойства. Для венозных тромбоэмболических осложнений она продемонстрировала наивысший AUC = 0,722, с чувствительностью 76 % и специфичностью 55,5 %. При оценке риска артериальных тромбозов шкала COMPASS-CAT также показала лучшие результаты (AUC = 0,746, чувствительность 66,7 %, специфичность 75,9 %). Модификация шкалы с учётом факторов, таких как перенесённый COVID-19 и варикозная болезнь, позволяет улучшить её прогностическую ценность (AUC = 0,765, чувствительность 83,3 %; специфичность 53,5 %).
4. Тест «Тромбодинамика» выявляет более выраженную гиперкоагуляцию у пациентов со злокачественными новообразованиями по сравнению с контрольной группой, что подтверждает наличие протромботического статуса у данной категории больных (для показателей Tlag, Vi, V, Cs, D  $p < 0,05$ ). Однако результаты теста не продемонстрировала достоверной прогностической значимости в отношении развития венозных тромбоэмболических осложнений (для показателей Tlag, Vi, V, Cs, D, Tsp  $p > 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Шкалу COMPASS-CAT рекомендуется использовать как приоритетную для оценки риска не только венозных, но и артериальных тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов. Учет таких дополнительных характеристик пациентов, как перенесённый COVID-19 и наличие варикозной болезни вен нижних конечностей, может повысить её прогностическую значимость.
2. Использование результатов теста «Тромбодинамика» в рутинной клинической практике у онкологических пациентов не рекомендуется, так как данный метод, выявляющий гиперкоагуляцию у данной группы пациентов, не обладает предсказательной значимостью при прогнозировании тромботических осложнений.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

**АГ** – Артериальная гипертензия

**АД** – Артериальное давление

**АСБ** – Атеросклеротическая бляшка

**АТЭО** – Артериальные тромбоэмболические осложнения

**АВК** – Антагонист витамина К

**БА** – Бронхиальная астма

**БАК** – Биохимический анализ крови

**ВБВ** – Варикозная болезнь вен

**ВТЭО** – Венозное тромбоэмболическое осложнение

**ДАТТ** – Двойная антитромбоцитарная терапия

**ДВС** – Диссеминированное внутрисосудистое свертывание

**ИБС** – Ишемическая болезнь сердца

**ИМ** – Инфаркт миокарда

**ИМТ** – Индекс массы тела

**КТ** – Компьютерная томография

**КШ** – Коронарное шунтирование

**МРА** – Магнитно-резонансная ангиография

**МСКТ** – Мультиспиральная компьютерная томография

**НМГ** – Низкомолекулярные гепарины

**НФГ** – Нефракционированный гепарин

**ОАК** – Общий анализ крови

**ОКС** – Острые коронарные синдромы

**ОНМК** – Острое нарушение мозгового кровообращения

**ОШ** – Отношение шансов

**ПОАК** – Прямые оральные антикоагулянты

**ПТВ** – Протромбиновое время

**ПХТ** – Палиативная химиотерапия

**СД** – Сахарный диабет

**ССЗ** – Сердечно-сосудистые заболевания  
**ССС** – Сердечно-сосудистая система  
**ТД** – Тромбодинамика (тест)  
**ТГВ** – Тромбоз глубоких вен  
**ТЭЛА** – Тромбоэмболия лёгочной артерии  
**ТЭО** – Тромбоэмболические осложнения  
**УЗИ** – Ультразвуковое исследование  
**УЗДГ** – Ультразвуковая доплерография  
**УКБ** – Университетская клиническая больница  
**ФП** – Фибрилляция предсердий  
**ХБП** – Хроническая болезнь почек  
**ХСН** – Хроническая сердечная недостаточность  
**ЦВК** – Центральные венозные катетеры  
**ЧКВ** – Чрескожное коронарное вмешательство  
**ЭКГ** – Электрокардиограмма  
**AUC** – Площадь под кривой  
**Cs** – Размер фибринового сгустка  
**D** – Плотность сгустка  
**Tlag** – Время задержки начала роста сгустка  
**Tsp** – Частота образования спонтанных сгустков  
**V** – Скорость роста сгустка  
**Vi** – Скорость инициации роста сгустка

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide / F. Bray, M. Laversanne, E. Weiderpass, I. Soerjomataram // *Cancer* – 2021. – Vol. 127. – № 16. – P. 3029–3030.
2. Trends in premature avertable mortality from non-communicable diseases for 195 countries and territories, 1990-2017: a population-based study / R. Martinez, P. Lloyd-Sherlock, P. Soliz [et al.] // *The Lancet. Global Health*. – 2020. – Vol. 8. – № 4. – P. e511–e523.
3. Здравоохранение в России / П. А. Смелов, С. Ю. НИКИТИНА, Л. И. Агеева [и др.] // *Стат. сб.* – М.: Росстат. – 2021. – Т. 46. – № 3. – С. 21.
4. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy / A. A. Khorana, C. W. Francis, E. Culakova [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2007. – Vol. 5. – № 3. – P. 632–634.
5. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study / A. T. Cohen, A. Katholing, S. Rietbrock [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2017. – Vol. 117. – № 01. – P. 57–65.
6. Moslehi, J. J. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies / J. J. Moslehi // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – № 15. – P. 1457–1467.
7. Wall, C. de. Cardiooncology-dealing with modern drug treatment, long-term complications, and cancer survivorship / C. de Wall, J. Bauersachs, D. Berliner // *Clinical & Experimental Metastasis*. – 2021. – Vol. 38. – № 4. – P. 361–371.
8. Cancer and heart disease: associations and relations / R. A. de Boer, W. C. Meijers, P. van der Meer, D. J. van Veldhuisen // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21. – № 12. – P. 1515–1525.
9. Reverse cardio-oncology: a budding concept / C. Satpathy, T. Kumar Mishra, S. Singh [et al.] // *Indian Heart Journal*. – 2023. – Vol. 75. – № 6. – P. 398–402.
10. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC Review Topic of the Week / R. C. Mosarla, M. Vaduganathan, A. Qamar [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73. – № 11. – P. 1336–1349.

11. Blood hypercoagulability and thrombosis mechanisms in cancer patients – a brief review / Q. Peng, J. Zhu, Y. Zhang [et al.] // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10. – № 19/ – P. e38831.
12. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline / A. Falanga, C. Ay, M. Di Nisio [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2023. – Vol. 34. – № 5. – P. 452–467.
13. Prandoni, P. Cancer and venous thromboembolism / P. Prandoni, A. Falanga, A. Piccioli // *The Lancet Oncology*. – 2005. – Vol. 6. – № 6. – P. 401–410.
14. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients / A. A. Khorana, C. W. Francis, E. Culakov [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110. – № 10. – P. 2339–2346.
15. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014 / G. H. Lyman, K. Bohlke, A. A. Khorana [et al.] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 33. – № 6. – P. 654–656.
16. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study / F. I. Mulder, E. Horváth-Puhó, N. van Es [et al.] // *Blood*. – 2021. – Vol. 137. – № 14. – P. 1959–1969.
17. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases / A. J. Walker, T. R. Card, J. West [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2013. – Vol. 49. – № 6. – P. 1404–1413.
18. Venous thromboembolism in breast cancer patients receiving cyclin-dependent kinase inhibitors / L. Gervaso, A. J. Montero, X. Jia, A. A. Khorana // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2020. – Vol. 18. – № 1. – P. 162–168.
19. Cancer Therapy-Associated Thrombosis / S. P. Grover, Y. M. Hisada, R. S. Kasthuri [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2021. – Vol. 41. – № 4. – P. 1291–1305.
20. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials / F. Petrelli, M. Cabiddu, K.

Borgonovo [et al.] // *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2012. – Vol. 23. – № 7. – P. 1672–1679.

21. Incidence of thromboembolism in patients with melanoma on immune checkpoint inhibitor therapy and its adverse association with survival / T. A. Sussman, H. Li, B. Hobbs [et al.] // *Journal for Immunotherapy of Cancer*. – 2021. – Vol. 9. – № 1. – P. e001719.

22. Relative risk of arterial and venous thromboembolism in persons with cancer vs. persons without cancer - a nationwide analysis / E. Grilz, F. Posch, S. Nopp [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 23. – P. 2299–2307.

23. McBane, R. D. Arterial thrombosis and cancer: Implications for screening and risk modification / R. D. McBane II // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2021. – Vol. 96. – № 3. – P. 526–528.

24. Frequency, risk factors, and impact on mortality of arterial thromboembolism in patients with cancer / E. Grilz, O. Königsbrügge, F. Posch [et al.] // *Haematologica*. – 2018. – Vol. 103. – № 9. – P. 1549–1556.

25. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study / J. A. Heit, M. D. Silverstein, D. N. Mohr Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study / J. A. Heit, M. D. Silverstein, D. N. Mohr // *Archives of Internal Medicine*. – 2000. – Vol. 160. – № 6. – P. 809.

26. Body height and risk of venous thromboembolism: The Tromsø Study / S. K. Braekkan, K. H. Borch, E. B. Mathiesen [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 2010. – Vol. 171. – № 10. – P. 1109–1115.

27. Causes of death among cancer patients / N. G. Zaorsky, T. M. Churilla, B. L. Egleston [et al.] // *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2017. – Vol. 28. – № 2. – P. 400–407.

28. Causes of death in cancer patients / J. L. Ambrus, C. M. Ambrus, I. B. Mink, J. W. Pickren // *Journal of Medicine*. – 1975. – Vol. 6. – № 1. – P. 61–64.

29. Increasing incidence and declining mortality after cancer-associated venous thromboembolism: a nationwide cohort study / A. G. Ording, F. Skjøth, M. Søgaard [et al.] // *The American Journal of Medicine*. 2021. – Vol. 134. – № 7. – P. 868-876.e5.
30. Svendsen, E. Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer / E. Svendsen, B. Karwinski // *Journal of Clinical Pathology*. – 1989. – Vol. 42. – № 8. – P. 805–809.
31. Pulmonary embolism at autopsy in cancer patients / I. A. Gimbel, F. I. Mulder, F. T. M. Bosch [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2021. – Vol. 19. – № 5. – P. 1228–1235.
32. Risk stratification for the development of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer / A. Parker, E. Peterson, A. Y. Y. Lee [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2018. – Vol. 16. – № 7. – P. 1321–1326.
33. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism / H. T. Sørensen, L. Mellemkjaer, J. H. Olsen [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 343. – № 25. – P. 1846–1850.
34. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers / H. K. Chew, T. Wun, D. Harvey [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 166. – № 4. – P. 458–464.
35. A Meta-Analysis of Case Fatality Rates of Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding in Patients with Cancer / A. Abdulla, W. Davis, N. Ratnaweera [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 120. – № 4. – P. 702–713.
36. Health care costs associated with venous thromboembolism in selected high-risk ambulatory patients with solid tumors undergoing chemotherapy in the United States / A. A. Khorana, M. R. Dalal, J. Lin, G. C. Connolly // *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. – 2013. – Vol. 5. – P. 101–108.
37. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis / P. Prandoni, A. W. Lensing, A. Piccioli [et al.] // *Blood*. – 2002. – Vol. 100. – № 10. – P. 3484–3488.
38. Kahn, S. R. The post-thrombotic syndrome / S. R. Kahn // *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. – 2016. – № 1. – P. 413–418.

39. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism / F. A. Klok, T. van der Hulle, P. L. den Exter [et al.] // *Blood Reviews*. – 2014. – Vol. 28. – № 6. – P. 221–226.
40. Cancer-associated venous thromboembolism / A. A. Khorana, N. Mackman, A. Falanga [et al.] // *Nature Reviews. Disease Primers*. – 2022. – Vol. 8. – № 1. – P. 11.
41. Влияние сердечно-сосудистой патологии на риски развития тромбозомболических осложнений у онкологических пациентов / М. П. Заикина, М. И. Ткачѳв, В. В. Когай [и др.] // *Комплексыные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2025. – Т. 14. – № 1. – С. 169–179.
42. Davies, K. J., Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. I. Anthracycline radical formation by NADH dehydrogenase / K. J. Davies, J. H. Doroshow // *The Journal of Biological Chemistry*. – 1986. – Vol, 261. – № 7. – P. 3060–3067.
43. Acute changes in endothelial function with cisplatin among germ cell tumor (GCT) patients / D. R. Feldman, E. P. Jacobsen, K. Woo [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32. – № 15. – P. 9587–9587.
44. Cyclophosphamide arrhythmogenicity testing using human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes / A. D. Podgurskaya, M. M. Slotvitsky, V. A. Tsvelaya [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 2336.
45. Decreased oxygen transfer capacity of erythrocytes as a cause of 5-fluorouracil related ischemia / I. Spasojević, S. Jelić, J. Zakrzewska [et al.] // *Molecules (Basel, Switzerland)*. – 2008. – Vol. 14. – № 1. – P. 53–67.
46. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy / F. Moik, W. E. Chan, S. Wiedemann [et al.] // *Blood*. – 2021. – Vol. 137. – № 12. – P. 1669–1678.
47. Increased incidence of venous thromboembolism with cancer immunotherapy / J. Roopkumar, S. Swaidani, A. S. Kim [et al.] // *Med (New York, N.Y.)*. – 2021. – Vol. 2. – № 4. – P. 423–434.
48. Oxidative stress in radiation-induced cardiotoxicity / Z. Ping, Y. Peng, H. Lang [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2020. – P. 3579143.

49. Liang, Z. Cardio-Oncology: Mechanisms, Drug Combinations, and Reverse Cardio-Oncology / Z. Liang, Y. He, X. Hu // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 18. – P. 10617.
50. Incidence and predictors of venous thromboembolism among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States / A. A. Khorana, M. Dalal, J. Lin, G. C. Connolly // *Cancer*. – 2013. – Vol. 119. – № 3. – P. 648–655.
51. Comprehensive Characterization of the Vascular Effects of Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients With Testicular Cancer / A. C. Cameron, K. McMahon, M. Hall [et al.] // *JACC. CardioOncology*. – 2020. – Vol. 2. – № 3. – P. 443–455.
52. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy / M. Cavo, E. Zamagni, C. Cellini [et al.] // *Blood*. – 2002. – Vol. 100. – № 6. – P. 2272–2273.
53. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes / F. A. B. Schutz, Y. Je, G. R. Azzi [et al.] // *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2011. – Vol. 22. – № 6. – P. 1404–1412.
54. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials / T. K. Choueiri, F. A. Schutz, Y. Je [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28. – № 13. P. 2280–2285.
55. Coviello, J. S. Cardiovascular and Cancer Risk: The Role of Cardio-oncology / J. S. Coviello // *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. – 2018. – Vol. 9. – № 2. – P. 160–176.
56. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project / T. Stocks, M. Van Hemelrijck, J. Manjer [et al.] // *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. – 2012. – Vol. 59. – № 4. – P. 802–810.
57. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies / A. Seretis, S. Cividini, G. Markozannes [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 8565.

58. Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell cancer: a meta-analysis / G. Corrao, L. Scotti, V. Bagnardi, R. Sega // *Current Drug Safety*. – 2007. – Vol. 2. – № 2. – P. 125–133.
59. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / Z. Liang, B. Xie, J. Li [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 31358.
60. Incidence of cancers in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases / M. Suzuki, H. Tomoike, T. Sumiyoshi [et al.] // *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature*. – 2017. – Vol. 17. – P. 11–16.
61. Incidence of new onset cancer in patients with a myocardial infarction - a nationwide cohort study / M. Malmberg, C. B. Christiansen, M. D. Schmiegelow [et al.] // *BMC cardiovascular disorders*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 198.
62. Heart failure stimulates tumor growth by circulating factors / W. C. Meijers, M. Maglione, S. J. L. Bakker [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138. – № 7. – P. 678–691.
63. Boffetta, P. Impact of Heart Failure on Cancer Incidence: A Complicated Question / P. Boffetta, J. Malhotra // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71. – № 14. – P. 1511–1512.
64. Jezovnik, M. K. Idiopathic Venous Thrombosis is Associated with Preclinical Atherosclerosis / M. K. Jezovnik, P. Poredos, L. Lusa // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2010. – Vol. 17. – № 3. – P. 304–311.
65. An association between atherosclerosis and venous thrombosis / P. Prandoni, F. Bilora, A. Marchiori [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 348. – № 15. – P. 1435–1441.
66. Murata, M. Inflammation and cancer / M. Murata // *Environmental Health and Preventive Medicine*. – 2018. – Vol. 23. – № 1. – P. 50.
67. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания — фокус на модифицируемых факторах риска и современные патогенетические аспекты / Ю. И. Бузиашвили, И. С. Стилиди, С. Т. Мацкеплишвили [и др.] // *Вестник РАМН*. – 2023. – Т. 78. – № 2. – С. 132–140.

68. Cardiovascular disease and cancer: Evidence for shared disease pathways and pharmacologic prevention / F. Masoudkabar, N. Sarrafzadegan, C. Gotay [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2017. – Vol. 263. – P. 343–351.
69. Relationship between endothelin and nitric oxide pathways in the onset and maintenance of hypertension in children and adolescents / S. Genovesi, M. Giussani, A. Orlando [et al.] // *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. – 2022. – Vol. 37. – № 3. – P. 537–545.
70. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis / J. F. Timp, S. K. Braekkan, H. H. Versteeg [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol. 122. – № 10. – P. 1712–1723.
71. Granger, J. M. Kontoyiannis D. P. Etiology and outcome of extreme leukocytosis in 758 nonhematologic cancer patients: a retrospective, single-institution study / J. M. Granger, D. P. Kontoyiannis // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115. – № 17. – P. 3919–3923.
72. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma / I. Kasuga, S. Makino, H. Kiyokawa [et al.] // *Cancer*. – 2001. – Vol. 92. – № 9. – P. 2399–2405.
73. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis / A. A. Khorana, N. M. Kuderer, E. Culakova [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 111. – № 10. – P. 4902–4907.
74. White blood cell count measured prior to cancer development is associated with future risk of venous thromboembolism - the Tromsø study / K. Blix, H. Jensvoll, S. K. Brækkan [et al.] // *PloS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 9. – P. e73447.
75. Pabinger, I. Flamethrowers: blood cells and cancer thrombosis risk / I. Pabinger, F. Posch // *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. – 2014. – № 1. – P. 410–417.
76. Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkmann, U. Reichard, C. Goosmann [et al.] // *Science*. – 2004. – Vol. 303. – № 5663. – P. 1532–1535.
77. Regulation of tissue factor gene expression in the monocyte procoagulant response to endotoxin / S. A. Gregory, J. H. Morrissey, T. S. Edgington // *Molecular and Cellular Biology*. – 1989. – Vol. 9. – № 6. – P. 2752–2755.

78. Increased circulating cell-free DNA in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: implications for eosinophil extracellular traps and immunothrombosis / T. Hashimoto, S. Ueki, Y. Kamide [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 801897.
79. Tissue factor expressed by circulating cancer cell-derived microparticles drastically increases the incidence of deep vein thrombosis in mice / G. M. Thomas, A. Brill, S. Mezouar [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2015. – Vol. 13. – № 7. – P. 1310–1319.
80. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis / M. Demers, D. S. Krause, D. Schatzberg [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2012. – Vol. 109. – № 32. – P. 13076–13081.
81. Neutrophil extracellular traps promote cancer-associated inflammation and myocardial stress / J. Cedervall, M. Herre, A. Dragomir [et al.] // *Oncoimmunology*. – 2022. – Vol. 11. – № 1. – P. 2049487.
82. Prognostic value of circulating markers of neutrophil activation, neutrophil extracellular traps, coagulation and fibrinolysis in patients with terminal cancer / A. Rosell, K. Aguilera, Y. Hisada [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 5074.
83. Contact system activation and neutrophil extracellular trap markers: risk factors for portal vein thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma / J. D. Seo, J. Y. Gu, H. S. Jung [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis: Official Journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2019. – Vol. 25. – P. 1076029618825310.
84. Grover, S. P. Tissue Factor: An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis / S. P. Grover, N. Mackman // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2018. – Vol. 38. – № 4. – P. 709–725.
85. Loss of blast cell procoagulant activity and improvement of hemostatic variables in patients with acute promyelocytic leukemia administered all-trans-retinoic acid / A.

- Falanga, L. Iacoviello, V. Evangelista [et al.] // *Blood*. – 1995. – Vol. 86. – № 3. – P. 1072–1081.
86. Tissue factor-positive tumor microvesicles activate platelets and enhance thrombosis in mice / J. E. Geddings, Y. Hisada, Y. Boulaftali [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2016. – № 1. – P. 153–166.
87. Characterization of the thrombin generation potential of leukemic and solid tumor cells by calibrated automated thrombography / M. Marchetti, E. Diani, H. ten Cate [et al.] // *Haematologica*. – 2012. – Vol. 97. – № 8. – P. 1173–1180.
88. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer / A. A. Khorana, S. A. Ahrendt, C. K. Rya [et al.] // *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. – 2007. – Vol. 13. – № 10. – P. 2870–2875.
89. Levin, J. Thrombocytosis associated with malignant disease / J. Levin, C. L. Conley // *Archives of Internal Medicine*. – 1964. – Vol. 114. – P. 497–500.
90. Riedl, J. Platelets in cancer and thrombosis / J. Riedl, I. Pabinger, C. Ay // *Hamostaseologie*. – 2014. – Vol. 34. – № 1. – P. 54–62.
91. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer / R. L. Stone, A. M. Nick, I. A. McNeish [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366. – № 7. – P. 610–618.
92. Venous thromboembolism, interleukin-6 and survival outcomes in patients with advanced ovarian clear cell carcinoma / K. Matsuo, K. Hasegawa, K. Yoshino [et al.] // *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. – 2015. – Vol. 51. – № 14. – P. 1978–1988.
93. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) / C. Ay, R. Simanek, R. Vormittag [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 112. – № 7. – P. 2703–2708.
94. Inhibition of platelet activation prevents the P-selectin and integrin-dependent accumulation of cancer cell microparticles and reduces tumor growth and metastasis in

- vivo / S. Mezouar, R. Darbousset, F. Dignat-George [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 136. – № 2. – P. 462–475.
95. Suzuki-Inoue, K. Novel platelet activation receptor CLEC-2: from discovery to prospects / K. Suzuki-Inoue, O. Inoue, Y. Ozaki // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2011. – Vol. 9. – P. 44–55.
96. The origin and concentration of circulating microparticles differ according to cancer type and evolution: A prospective single-center study / D. Mege, L. Panicot-Dubois, M. Ouaisi [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2016. – Vol. 138. – № 4. – P. 939–948.
97. Neutrophils and neutrophil extracellular traps enhance venous thrombosis in mice bearing human pancreatic tumors / Y. Hisada, S. P. Grover, A. Maqsood [et al.] // *American Heart Journal*. – 2011. – Vol. 161. – № 2. – P. 391–396.
98. The polyphosphate-factor XII pathway drives coagulation in prostate cancer-associated thrombosis / K. F. Nickel, G. Ronquist, F. Langer [et al.] // *Blood*. – 2015. – Vol. 126. – № 11. – P. 1379–1389.
99. High plasma levels of soluble P-Selectin and Factor VIII predict venous thromboembolism in non-small cell lung cancer patients: The Thrombo-Nsclc risk score / V. E. Castellón Rubio, P. P. Segura, A. Muñoz [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 196. – P. 349–354.
100. Gogia, S. Role of fluid shear stress in regulating VWF structure, function and related blood disorders / S. Gogia, S. Neelamegham // *Biorheology*. – 2015. – Vol. 52. – № 5. – P. 319–335.
101. Plasma von Willebrand factor level as a prognostic indicator of patients with metastatic colorectal carcinoma / W. S. Wang, J. K. Lin, T. C. Lin [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 11. – № 14. – P. 2166–2170.
102. Von Willebrand factor in the plasma and in the tumor tissue predicts cancer-associated thrombosis and mortality / I. Karampinis, K. Nowak, J. Koett [et al.] // *Haematologica*. – 2023. – Vol. 108. – № 1. – P. 261–266.

103. Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: a 2013 update / A. B. Federici, U. Budde, G. Castaman [et al.] // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2013. – Vol. 39. – № 2. – P. 191–201.
104. Increased risk of chemotherapy-associated venous thromboembolism in elderly patients with cancer / M. Vergati, D. Della-Morte, P. Ferroni [et al.] // *Rejuvenation Research*. – 2013. – Vol. 16. – № 3. – P. 224–231.
105. Connolly, G. C. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score / G. C. Connolly, A. A. Khorana // *Thrombosis Research*. – 2010. – Vol. 125. – P. S1–S7.
106. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006 / D. P. Cronin-Fenton, F. Søndergaard, L. A. Pedersen [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 103. – № 7. – P. 947–953.
107. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis / J. W. Blom, C. J. Doggen, S. Osanto, F. R. Rosendaal // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293. – № 6. – P. 715–722.
108. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: An individual patient data meta-analysis / N. van Es, M. Ventresca, M. Di Nisio [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18. – № 8. – P. 1940–1951.
109. Long-term performance of risk scores for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients / M. Di Nisio, N. van Es, L. Rotunno [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2019. – Vol. 48. – № 1. – P. 125–133.
110. Comparison among three predictive models for cancer-associated thromboembolism in a Hispanic population / A. Ramos-Esquivel, A. Marengo-Flores, G. Hernández-Romero [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2023. – Vol. 56. – № 3. – P. 433–438.
111. Comparison of risk prediction scores for cancer-associated thrombosis in ambulatory cancer patients not receiving thromboprophylaxis: a prospective cohort study in a South-East Asian population / S. Thipbumrung, P. Niprapan, P. Suprasert [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2023. – Vol. 232. – P. 138–144.

112. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study / C. Ay, D. Dunkler, R. Simanek [et al.] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 15. – P. 2099–2103.
113. The Vienna CATScore for predicting cancer-associated venous thromboembolism: an external validation across multiple time points / C. Englisch, S. Nopp, F. Moik [et al.] // *ESMO Open*. – 2025. – Vol. 10. – № 2. – P. 104130.
114. Validation of the ONKOTEV Risk Prediction Model for Venous Thromboembolism in Outpatients With Cancer / C. A. Cella, M. Knoedler, M. Hall [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2023. – Vol. 6. – № 2. – P. e230010.
115. Accuracy of the COMPASS-CAT thrombosis risk assessment scale in predicting venous thromboembolism in cancer patients: a meta-analysis / W. Zhou, S. Chen, J. Yang [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2024. – Vol. 57. – № 7. – P. 1193–1205.
116. Riva, N. Cerebral and splanchnic vein thrombosis: advances, challenges, and unanswered questions / N. Riva, W. Ageno // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 3. – P. 743.
117. O’Connell, C. How I treat incidental pulmonary embolism / C. O’Connell // *Blood*. – 2015. – Vol. 125. – № 12. – P. 1877–1882; quiz 2009.
118. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism / W. Lim, G. Le Gal, S.M. Bates [et al.] // *Blood Advances*. – 2018. – Vol. 2. – № 22. – P. 3226–3256.
119. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) / S. V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – № 4. – P. 543–603.
120. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data / N. van Es, G. Le Gal, H. M. Otten [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2017. – Vol. 167. – № 6. – P. 410–417.

121. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism / F. A. Klok, I. C. Mos, M. Nijkeuter [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 168. – № 19. – P. 2131.
122. Cancer-associated thoracic aorta arterial thrombosis: case report and review of the literature / M. Borregón, M. Valero, A. Ferrández [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1480310.
123. Oncogenes, Trousseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulome of mice and humans / J. Rak, J. L. Yu, J. Luyendyk [et al.] // *Cancer Research*. – 2006. – Vol. 66. – № 22. – P. 10643–10646.
124. Тромбоэмболические осложнения / О. В. Соменова, Э. А. Антух, А. В. Варданян [и др.] // *Злокачественные опухоли*. – 2023. – Т. 13. – № 3s2-2. – С. 167–178.
125. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer / M. Carrier, K. Abou-Nassar, R. Mallick [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 380. – № 8. – P. 711–719.
126. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer / D. Farge, C. Frere, J. M. Connors [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2019. – Vol. 20. – № 10. – P. e566–e581.
127. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза : учебно-методические рекомендации / под ред. А. М. Шулутко. – Москва : [б. и.], 2015. – 72 с.
128. Особенности теста «Тромбодинамика» у пациентов со злокачественными новообразованиями / М. П. Заикина, М. И. Ткачев, А. А. Кудрявцева [и др.] // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2025. – Т. 22. – № 2. – С. 126–131.
129. Парадокс гемофилии и рост сгустка в пространстве / Н. Г. Коротина, М. В. Ованесов, О. П. Плющ [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. – 2002. – Т. 47. – № 3. – С. 10–14.

130. Сафиуллина, С. И. Состояние тромботической готовности в клинической практике: учеб. пособие. Ч. 1 / С. И. Сафиуллина, Л. И. Фейсханова. – Казань : [б. и.], 2017. – 35 с. – Текст : непосредственный
131. Использование теста тромбодинамики для коррекции гемостаза у больных раком молочной железы / А. В. Королькова, В. О. Борзенкова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 69–70.
132. Паршина, С. С. Глобальный тест тромбодинамики в диагностике и лечении больных сердечно-сосудистой патологией / С. С. Паршина // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2016. – Т. 6. – № 8. – С. 1437. – ID: 2016-08-4109-A-6595. – Текст : краткое сообщение. – ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России. – ISSN 2224-6150.
133. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer / A. Y. Y. Lee, M. N. Levine, R. I. Baker [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 349. – № 2. – P. 146–153.
134. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report / C. Kearon, E. A. Akl, J. Ornelas [et al.] // Chest. – 2016. – Vol. 149. – № 2. – P. 315–352.
135. Lee, A. Y. Y. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism in cancer / A. Y. Y. Lee // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382. – № 17. – P. 1650–1652.
136. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism / G. E. Raskob, N. van Es, P. Verhamme [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 378. – № 7. – P. 615–624.
137. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D) / A. M. Young, A. Marshall, J. Thirlwall [et al.] // Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 36. – № 20. – P. 2017–2023.

138. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer / G. Agnelli, C. Becattini, G. Meyer [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382. – № 17. – P. 1599–1607.
139. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer / G. H. Lyman, M. Carrier, C. Ay [et al.] // *Blood Advances*. – 2021. – Vol. 5. – № 4. – P. 927–974.
140. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study / G. Agnelli, G. Gussoni, C. Bianchini [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2009. – Vol. 10. – № 10. – P. 43–949.
141. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer / G. Agnelli, D. J. George, A. K. Kakkar [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366. – № 7. – P. 601–609.
142. Assessing full benefit of rivaroxaban prophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer: Thromboembolic events in the randomized CASSINI trial / A. A. Khorana, M. G. McNamara, A. K. Kakkar [et al.] // *TH open: companion journal to thrombosis and haemostasis*. – 2020. – Vol. 4. – № 2. – P. e107–e112.
143. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH / T. F. Wang, J. I. Zwicker, C. Ay [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2019. – Vol. 17. – № 10. – P. 1772–1778.
144. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA / A. Bharadwaj, J. Potts, M. O. Mohamed [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – № 23. – P. 2183–2193.
145. Validation of the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) criteria in patients undergoing percutaneous coronary intervention and comparison with contemporary bleeding risk scores / Y. Ueki, S. Bär, S. Losdat [et al.] // *EuroIntervention*. – 2020. – Vol. 16. – № 5. – P. 371–379.

146. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes / R. A. Byrne, X. Rossello, J. J. Coughlan [et al.] // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44. – № 38. – P. 3720–3826.
147. Subacute coronary stent thrombosis in cancer patients / C. M. Gross, M. G. Posch, C. Geier [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51. – № 12. – P. 1232–1233.
148. Padfield, G. J., Understanding the role of endothelial progenitor cells in percutaneous coronary intervention / G. J. Padfield, D. E. Newby, N. L. Mills // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55. – № 15. – P. 1553–1565.
149. Endothelial cell repopulation after stenting determines in-stent neointima formation: effects of bare-metal vs. drug-eluting stents and genetic endothelial cell modification / G. Douglas, E. Van Kampen, A. B. Hale [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – № 43. – P. 3378–3388.
150. Circulating endothelial progenitor cell levels and function in patients who experienced late coronary stent thrombosis / E. I. Lev, D. Leshem-Lev, A. Mager [et al.] // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31. – № 21. – P. 2625–2632.
151. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia / L. S. Elting, E. B. Rubenstein, C. G. Martin [et al.] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2001. – Vol. 19. – № 4. – P. 1137–1146.
152. Impact of baseline thrombocytopenia on the early and late outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: analysis from the HORIZONS-AMI trial / D. A. Hakim, G. D. Dangas, A. Caixeta [et al.] // *American Heart Journal*. – 2011. – Vol. 161. – № 2. – P. 391–396.
153. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory / C. A. Iliescu, C. L. Grines, J. Herrmann [et al.] // *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. – 2016. – Vol. 87. – № 5. – P. E202-223.

154. McCarthy, C. P. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum / C. P. McCarthy, G. Steg, D. L. Bhatt // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – № 47. – P. 3488–3492.
155. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review) / E. Dardiotis, A. M. Aloizou, S. Markoula [et al.] // *International Journal of Oncology*. – 2019. – Vol. 3. – № 54. – P. 779-796.
156. Aspirin and P2Y12 inhibition attenuate platelet-induced ovarian cancer cell invasion / N. M. Cooke, C. D. Spillane, O. Sheils [et al.] // *BMC cancer*. – 2015. – Vol. 15. – P. 627.
157. Aspirin prevents colorectal cancer metastasis in mice by splitting the crosstalk between platelets and tumor cells / P. Guillem-Llobat, M. Dovizio, A. Bruno [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – № 22. – P. 32462–32477.
158. The reversible P2Y12 inhibitor ticagrelor inhibits metastasis and improves survival in mouse models of cancer / S. Gebremeskel, T. LeVatte, R. S. Liwski [et al.] // *International Journal of Cancer*. 2015. – Vol. 136. – № 1. – P. 234–240.
159. Aspirin use after a prostate cancer diagnosis and cancer survival in a prospective cohort / P. K. Dhillon, S. A. Kenfield, M. J. Stampfer [et al.] // *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*. – 2012. – Vol. 5. – № 10. – P. 1223–1228.
160. Low-dose aspirin use after diagnosis of colorectal cancer does not increase survival: a case-control analysis of a population-based cohort / C. R. Cardwell, A. T. Kunzmann, M. M. Cantwell [et al.] // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 146. – № 3. P. 700-708.e2.
161. Relationship between aspirin use after diagnosis of colorectal cancer and patient survival: a meta-analysis of observational studies / X. F. Ye, J. Wang, W. T. Shi [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 111. – № 11. – P. 2172–2179.
162. Impact of sex and traditional cardiovascular risk factors on the risk of recurrent venous thromboembolism: results from the German MAISTHRO Registry / B. Linnemann, D. Zgouras, M. Schindewolf [et al.] // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. – 2008. – Vol. 19. – № 2. – P. 159–165.

163. Wells, G. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study: what have we learned and what questions remain? / G. Wells, D. M. Herrington // *Drugs & Aging*. – 1999. – Vol. 15. – № 6. – P. 419–422.
164. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – № 10234. – P. 1417–1418.
165. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Nopp, F. Moik, B. Jilma [et al.] // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 4. – № 7. – P. 1178–1191.
166. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis / S. S. Hasan, S. Radford, C. S. Kow, S. T. R. Zaidi // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2020. – Vol. 50. – № 4. – P. 814–821.
167. Risk of posthospital venous thromboembolism in patients with COVID-19 varies by SARS-CoV-2 period and vaccination status / N. H. Roubinian, D. R. Vinson, T. Knudson-Fitzpatrick [et al.] // *Blood Advances*. – 2023. – Vol. 7. – № 1. – P. 141–144.
168. Presence of varicose veins in cancer patients increases the risk for occurrence of venous thromboembolism / O. Königsbrügge, F. Lötsch, E. M. Reitter [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2013. – Vol. 11. – № 11. – P. 1993–2000.
169. Leone, A. Smoking, haemostatic factors, and cardiovascular risk / A. Leone // *Current Pharmaceutical Design*. – 2007. – Vol. 13. – № 16. – P. 1661–1667.
170. Smoking and coronary atherosclerosis: follow-up study in China / E. Z. Jia, J. Liang, Z. J. Yang [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*. – 2009. – Vol. 36. – № 7. – P. 690–695.
171. Cardiovascular risk factors associated with venous thromboembolism / J. Gregson, S. Kaptoge, T. Bolton [et al.] // *JAMA cardiology*. – 2019. – Vol. 4. – № 2. – P. 163–173.
172. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis / Y. J. Cheng, Z. H. Liu, F. J. Yao [et al.] // *PLoS medicine*. – 2013. – Vol. 10. – № 9. – P. e1001515.

173. Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis / J. Bai, X. Ding, X. Du [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2015. – Vol. 135. – № 1. – P. 90–95.
174. Risk factors for venous thromboembolism in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhan, X. Fu, W. Bi [et al.] // *Renal Failure*. – 2024. – Vol. 46. – № 2. – P. 243–249.
175. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment / R. Abdol, G. Jones, M. Bhandari [et al.] // *Cancers*. – 2018. – Vol. 10. – № 10. – P. 380.
176. Sex difference in the risk of recurrent venous thrombosis: a detailed analysis in four European cohorts / R. E. Roach, W. M. Lijfering, R. C. Tait [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 13. – № 10. – P. 1815–1822.
177. A comprehensive review of risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology / D. Pastori, V. M. Cormaci, S. Marucci [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 4. – P. 3169.
178. Models for predicting venous thromboembolism in ambulatory patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis / A. R. Yan, I. Samarawickrema, M. Naunton [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2024. – Vol. 234. – P. 120–133.
179. Рамазанова, З. Г. Состояние тромботической готовности у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы и отягощенным онкологическим анамнезом / З. Г. Рамазанова, С. С. Паршина // *Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки*. – 2020. Т. 3. – № 4. – С. 22–28.
180. Сравнение показателей тромбодинамики и частоты венозных тромбозных осложнений у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию. Ретроспективное исследование / П.А. Суворин, В.Э. Хороненко, Т.Ю. Смирнова, Е.А. Александрова // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. – 2021. – № 1. – С. 134–142.
181. Кательницкая, О.В. Комплексный подход к профилактике тромбозных осложнений у больных раком желудка и колоректальным

раком : специальность 14.01.12 «Онкология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кательницкая Оксана Васильевна ; науч. рук. Кит Олег Иванович ; ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. – Ростов-на-Дону, 2015. – 140 с.

182. Использование теста тромбодинамики для диагностики состояния гиперкоагуляции и предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями / И. А. Дудина, А. В. Иванов, Е. П. Смирнова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69. – № 1. – С. 20-31.

183. Факторы риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений у пациентов с опухолями желудка: когортное исследование / М. П. Заикина, М. И. Ткачёв, Д. А. Напалков [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2025. – Т. 106. – № 5. – С. 724–733.