

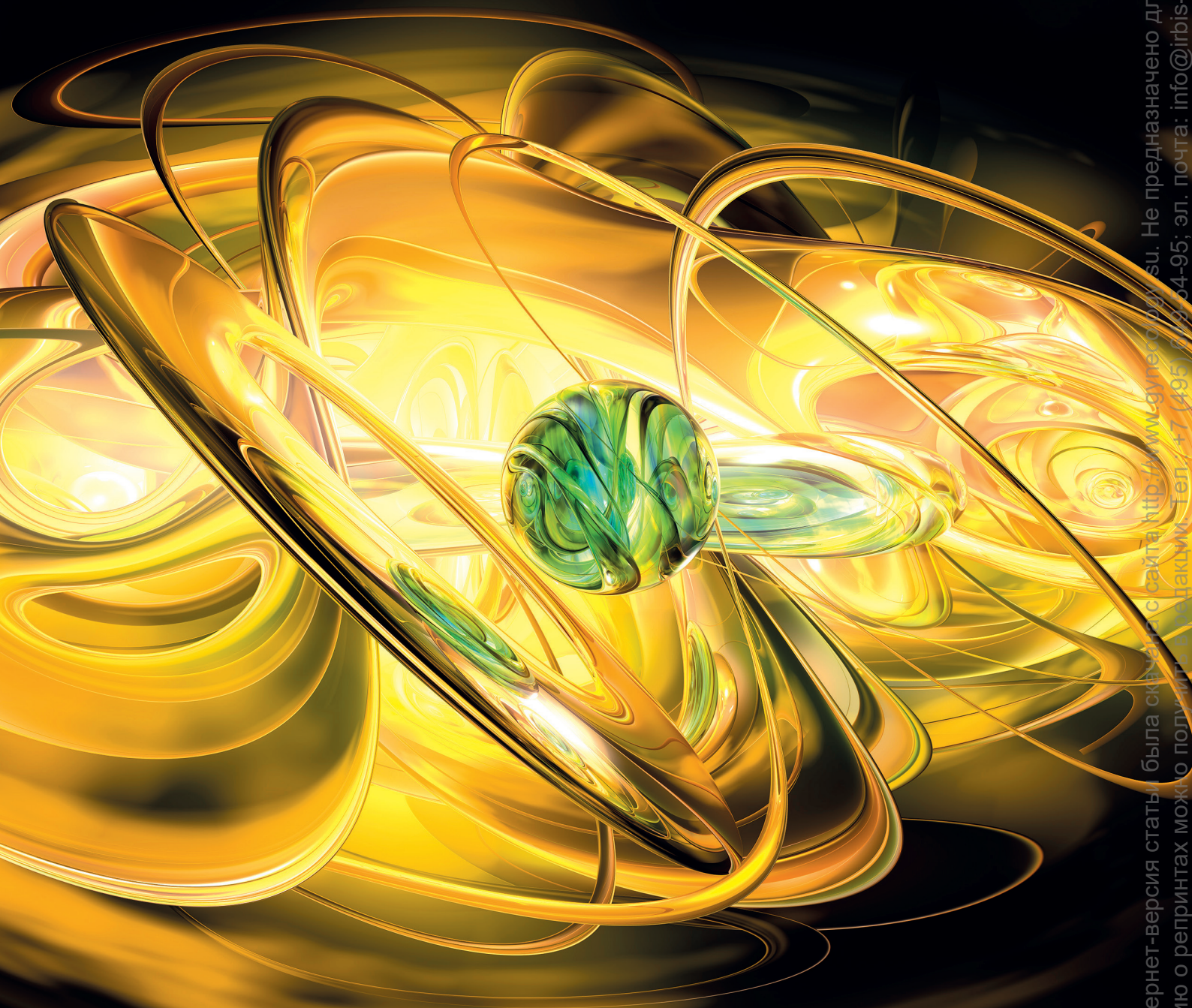
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить у редакции. Тел.: +7 (495) 938-64-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Выявление тромбофилии как фактора риска тромбозов у онкологических больных

А.В. Воробьев¹, А.Д. Макацария¹, В.О. Бицадзе¹,
А.Г. Солопова¹, Д.А. Пономарев²

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²Родильный дом № 4 – филиал ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119421 Москва, ул. Новаторов, д. 3

Для контактов: Александр Викторович Воробьев, e-mail: alvorobev@gmail.com

Резюме

Введение. В рамках исследования, посвященного разработке стратегии профилактики тромботических осложнений у онкологических больных, была выдвинута гипотеза, что не только генетическая тромбофилия, но и приобретенные формы, в частности циркуляция антифосфолипидных антител (АФА), являются серьезным фактором риска тромбозов у онкологических больных.

Цель исследования: выявить частоту и спектр врожденных и приобретенных форм тромбофилии у онкогинекологических пациентов с раком яичников, тела матки и шейки матки.

Материалы и методы. Проведено интервенционное проспективное контролируемое когортное нерандомизированное исследование: за период с 2014 по 2020 гг. были обследованы 546 женщин со злокачественными новообразованиями женских половых органов: группа I – 155 онкологических пациенток, у которых в анамнезе уже были эпизоды тромбозов; группа II – 391 онкологическая больная без тромботических осложнений в анамнезе. В качестве группы контроля обследованы 137 пациенток с доброкачественными опухолями женских половых органов. Был изучен спектр циркулирующих АФА – антитела к β_2 -гликопротеину I (β_2 -GPI), аннексину V и протромбину и генетические формы тромбофилии – мутации фактора V Leiden, гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), гена протромбина, полиморфизмы гена тромбоцитарных гликопротеинов и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1).

Результаты. Выявлено достоверное различие в частоте циркуляции АФА и генетической формы тромбофилии между онкологическими больными групп I и II и контрольной группой: циркуляция АФА в группе I определена у 86 (55,5 %), что существенно выше ($p < 0,01$), чем в группе II – 92 (23,5 %) и контрольной группе – 7 (5,1 %). Среди генетических форм тромбофилии в группе I наиболее часто регистрировали мутацию MTHFR (92,9 %), полиморфизм PAI-1 (28,4 %) и тромбоцитарного гликопротеина (44,5 %), что значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе II и контрольной группе, что позволяет говорить, о том, что выявленные маркеры тромбофилии в значительной степени ассоциированы с риском развития тромботических осложнений.

Заключение. Выявление большого процента пациентов с циркуляцией АФА и генетических форм тромбофилии среди онкологических больных с тромбозомболическими осложнениями в анамнезе подтверждает роль генетической и приобретенной тромбофилии в формировании предтромботического состояния. Определение спектра циркулирующих АФА и генетической тромбофилии позволяет выявить пациентов, которые могут быть отнесены к группе высокого риска по развитию тромбозов и нуждаются в профилактическом назначении антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: генетическая и приобретенная тромбофилия, тромботические осложнения, антикоагулянтная терапия, циркуляция антифосфолипидных антител, АФА, факторы риска тромбозов

Для цитирования: Воробьев А.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Солопова А.Г., Пономарев Д.А. Выявление тромбофилии как фактора риска тромбозов у онкологических больных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(3):228–235. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.232>.

Thrombophilia identified as a risk factor for thrombogenesis in cancer patients

Alexander V. Vorobev¹, Alexander D. Makatsariya¹, Victoria O. Bitsadze¹, Antonina G. Solopova¹, Dmitry A. Ponomarev²

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²Maternity Hospital № 4 – Branch of Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 3 Novatorov Str., Moscow 119421, Russia

Corresponding author: Alexander V. Vorobev, e-mail: alvorobev@gmail.com

Abstract

Introduction. While developing a strategy to prevent thrombotic complications in cancer patients, it was hypothesized that not only genetic thrombophilia but also its acquired forms particularly circulation of antiphospholipid antibodies (APA) represents a serious risk factor of thrombogenesis in oncology patients.

Aim: to assess a rate and range of genetic and acquired thrombophilia in onco-gynecologic patients with ovarian cancer, uterine corpus cancer and cervical cancer.

Materials and Methods. A prospective controlled cohort non-randomized interventional study was conducted: within the years 2014 to 2020, there were examined 546 women with genital malignancies, divided into 2 groups: group I – 155 cancer patients with former thrombosis, group II – 391 women with female genital cancer without former thrombotic complications. Control group consisted of 137 patients with benign female genital tumors. The spectrum of circulating APA was studied: antibodies to β_2 -glycoprotein I (β_2 -GPI), annexin V and prothrombin as well as genetic thrombophilia due to mutations genes encoding factor V Leiden, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) including polymorphism in genes for prothrombin, platelet glycoproteins and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1).

Results. It was found that frequency of circulating APA as well as incidence rate of genetic thrombophilia between cancer patients from group I vs. group II significantly differed: APA in group I vs. group II was 86 (55.5 %; $p < 0.01$) vs. 92 (23.5 %) compared to 7 (5.1 %) in control group. Genetic thrombophilia was dominated in group I by mutated MTHFR (92.9 %), polymorphism PAI-1 (28.4 %) and platelet glycoprotein (44.5 %) that were significantly higher ($p < 0.05$) compared to group II and control group. Hence, it allows to suggest that such identified thrombophilia markers are largely associated with a risk of developing thrombotic complications.

Conclusion. Detected high percentage of patients with circulating APA and genetic thrombophilia among cancer patients with former thromboembolic complications corroborate a role for genetic and acquired thrombophilia in developing pre-thrombotic condition. Detecting a range of circulating APA and genetic thrombophilia allows to identify patients who might be referred to a high risk of thrombogenesis and require to preventive application of anticoagulant therapy.

Keywords: genetic and acquired thrombophilia, thrombotic complications, anticoagulant therapy, circulating antiphospholipid antibodies, APA, thrombosis risk factors

For citation: Vorobev A.V., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Solopova A.G., Ponomarev D.A. Thrombophilia identified as a risk factor for thrombogenesis in cancer patients. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(3):228–235. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.232>.

Введение / Introduction

У онкологических больных одним из частых осложнений, которые в 9,0 % являются фатальными, являются венозные тромбозы и тромбоэмболия легочной артерии [1, 2]. Риск тромботических осложнений у таких пациентов повышен в 7 раз по сравнению с популяционным уровнем, а для некоторых типов рака – в 28 раз [3, 4]. Особенно высока частота тромбозов в первые месяцы после постановки диагноза, при наличии отдаленных метастазов и после начала химиотерапии [5, 6].

Для выявления групп высокого тромботического риска среди онкологических больных разработано несколько моделей оценки риска, включающих клиниче-

ские и лабораторные параметры. Одной из них является шкала Хорана (Khorana scale), в рамках которой присваиваются баллы при оценке локализации опухоли, наличии морбидного ожирения (индекс массы тела $> 35 \text{ кг/м}^2$), подсчете количества лейкоцитов и тромбоцитов, также оценивается уровень гемоглобина [7]. Затем, по результатам Венского исследования рака и тромбоза (англ. Vienna Cancer and Thrombosis Study, Vienna CATS), появилась альтернативная шкала оценки тромботического риска, которая дополнительно включала оценку уровней растворимого Р-селектина и Д-димера в модель прогнозирования [8, 9]. Однако эти шкалы не позволяли достаточно точно опреде-

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Существует несколько валидированных шкал для оценки риска развития тромбозов у онкологических больных (шкала Хорана, Венская шкала).
- ▶ Предикторами предтромботического состояния являются: определенные локализации опухоли (рак желудка, поджелудочной железы, яичников и др.), морбидное ожирение, лейкоцитоз, тромбоцитемия, гипогемоглобинемия, повышение уровней Д-димера и Р-селектина.
- ▶ Дискутабельным является вопрос целесообразности включения генетической и приобретенной тромбофилии в качестве дополнительного фактора риска развития тромбозов у онкологических больных.

Что нового дает статья?

- ▶ Впервые проведена сравнительная оценка спектра и частоты циркуляции антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у онкологических пациентов с тромботическими эпизодами в анамнезе, без таких эпизодов и доброкачественными новообразованиями.
- ▶ Установлено, что генетическая и приобретенная тромбофилия могут быть дополнительным фактором риска тромбозов.
- ▶ Выявлены наиболее значимые формы генетической и приобретенной тромбофилии.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Результаты исследования могут позволить более точно выделять группы высокого риска по развитию тромботических осложнений у онкологических больных.
- ▶ Представляется оправданным поднять вопрос о возможном расширении валидированных шкал оценки тромботического риска у онкологических больных.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Several validated scales for assessing a thrombosis risk in cancer patients (Khorana scale, Vienna CATS) have been proposed.
- ▶ Pre-thrombotic predictors are as follows: certain tumor localizations (stomach, pancreas, ovaries, etc.), morbid obesity, leukocytosis, thrombocythemia, hypohemoglobinemia, elevated serum D-dimer and P-selectin levels.
- ▶ A feasibility for considering genetic and acquired thrombophilia as an additional thrombosis risk factor in cancer patients is debated.

What are the new findings?

- ▶ For the first time, a comparatively evaluated range and frequency of circulating antiphospholipid antibodies as well as genetic thrombophilia in cancer patients with/without former thrombotic episodes and benign neoplasms have been assessed.
- ▶ It was found that genetic and acquired thrombophilia may serve as an additional thrombosis risk factor.
- ▶ Most significant forms of genetic and acquired thrombophilia were identified.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The study results may allow to more precisely identify high-risk groups for developing thrombotic complications in cancer patients.
- ▶ It seems justified to raise the issue regarding potential expansion of validated thrombotic risk assessment scales in cancer patients.

лять риски пациентов, нуждающихся в активной тромбопрофилактике. В рамках исследования Thrombo in Code (TIC-onco) в 2018 г. была предложена еще одна шкала по оценке риска тромботических осложнений у онкологических больных, в которой наличие генетических форм тромбофилии рассматривалось как дополнительный фактор риска [10].

В рамках нашего исследования, посвященного разработке стратегии профилактики тромботических осложнений у онкологических больных, была выдвинута гипотеза, что не только генетическая тромбофилия, но и приобретенные формы, в частности циркуляция антифосфолипидных антител (АФА), являются серьезным фактором риска тромбозов у онкологических больных.

Цель исследования: выявить частоту и спектр врожденных и приобретенных форм тромбофилии у онкогинекологических пациентов с раком яичников, тела матки и шейки матки.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

За период с 2014 по 2020 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии Клинического института здоровья детей имени Н.Ф. Филатова Сеченовского университета – ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ» (ранее Онкологический клинический диспансер № 1 г. Москвы) было проведено интервенционное проспективное контролируемое когортное нерандомизированное исследование, в рамках которого обследованы 546 женщин с раком женских половых органов. В качестве контрольной группы были обследованы 137 пациенток с доброкачественными опухолями женских половых органов. Исследование на наличие приобретенной и генетической тромбофилии пациенткам проводилось однократно за весь период наблюдения.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: возраст старше 18 лет; диагностированное и верифицированное онкологическое заболевание следующих типов: рак яичников, тела матки и шейки матки; добровольное информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие активного инфекционного и/или воспалительного процесса; известная аллергическая реакция (анафилактический шок, отек Квинке) на контрастные вещества, антикоагулянты, препараты химиотерапии; отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Группы обследованных пациенток / Groups of examined patients

Обследовано 546 женщин со злокачественными новообразованиями: рак яичника был у 162 больных, рак тела матки – у 211, рак шейки матки – у 173. Средний возраст обследованных составил $54,0 \pm 2,7$ года. Все пациентки были разделены на 2 группы. Группу I составили 155 женщин с тромбозомболическими эпизодами в анамнезе: 119 случаев тромбоза глубоких вен, 19 случаев тромбозомболии легочной артерии и 17 случаев тромбозов редких локализаций (сетчатки, мезентериальный, артериальный и т. д.). В группу II была включена 391 пациентка со злокачественными новообразованиями яичников, тела матки и шейки матки без тромботических эпизодов в анамнезе. В качестве группы контроля в исследование были включены 137 пациенток с доброкачественными новообразованиями: 68 женщин с миомой матки и 69 с кистами яичников.

Методы исследования / Study methods

Был изучен спектр циркулирующих АФА: антител к β_2 -гликопротеину I (β_2 -GPI), аннексину V и протромбину. Определение АФА осуществлялось согласно Сиднейским критериям методом иммуноферментного анализа (ELISA) на аппарате Anthos (Anthos Labtec Instruments, Великобритания). Также проведено исследование по выявлению генетических форм тромбофилии: гомозиготной и гетерозиготной форм мутации фактора V Leiden, гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в гомо- и гетерозиготной форме, гена протромбина, полиморфизмов гена тромбоцитарных гликопротеинов и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Молекулярный анализ генетических маркеров тромбофилии выполнялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе Mastercycler (Eppendorf, Германия).

Этические аспекты / Ethical aspects

Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского университета (протокол № 10-14 от 05.11.2014), каждая пациентка дала

информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующими изменениями.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическая обработка данных осуществлена методами вариационной статистики с использованием метода сравнения средних с помощью программы Microsoft® Excel® 2016 (Microsoft, США). Рассчитывали абсолютное число пациенток с тромбофилией и процент ее встречаемости внутри группы. Сравнение показателей между группами проводили методом дисперсионного анализа и расчета t-критерия Стьюдента для независимых совокупностей. Данные считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Спектр и частота циркуляции антифосфолипидных антител / Spectrum and frequency of serum antiphospholipid antibodies

Циркуляция АФА у пациенток группы I была определена у 86 (55,5 %) женщин, у всех из них была обнаружена циркуляция антител к β_2 -GPI. Из 86 пациенток у 18 (11,6 %) выявлены антитела к аннексину V и у 61 (39,4 %) женщины обнаружена циркуляция антител к протромбину.

Среди пациенток группы II наличие АФА было выявлено у 92 (23,5 %), из них антитела к β_2 -GPI обнаружены у 52 (13,3 %), антитела к протромбину – у 30 (7,7 %) и антитела к аннексину V – у 10 (2,6 %) женщин.

В контрольной группе циркуляция АФА выявлена у 7 (5,1 %) пациенток: антитела к β_2 -GPI обнаружены у 4 (2,9 %), антитела к аннексину V – у 3 (2,2 %), антитела к протромбину не встречались ни у одной из женщин контрольной группы (рис. 1).

Спектр и частота генетических мутаций / A range and frequency of genetic mutations

Молекулярный анализ генетических маркеров тромбофилии выявил наличие гомозиготной формы мутации фактора V Leiden у 8 (5,2 %) у пациенток группы I, гетерозиготная мутация обнаружена у 24 (15,5 %) больных.

Среди пациенток группы I наиболее часто встречалась мутация гена MTHFR (суммарно у 92,9 %): гомозиготная форма – у 64 (41,3 %) и гетерозиготная форма – у 80 (51,6 %).

Мутация гена протромбина была обнаружена у 26 (16,8 %) больных группы I, полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов – у 69 (44,5 %) и полиморфизм гена PAI-1 – у 44 (28,4 %) пациенток.

В группе II значительно реже выявлялась гетерозиготная форма мутации фактора V Leiden – только у 38 (9,7 %) пациенток, а гомозиготной мутации не было ни

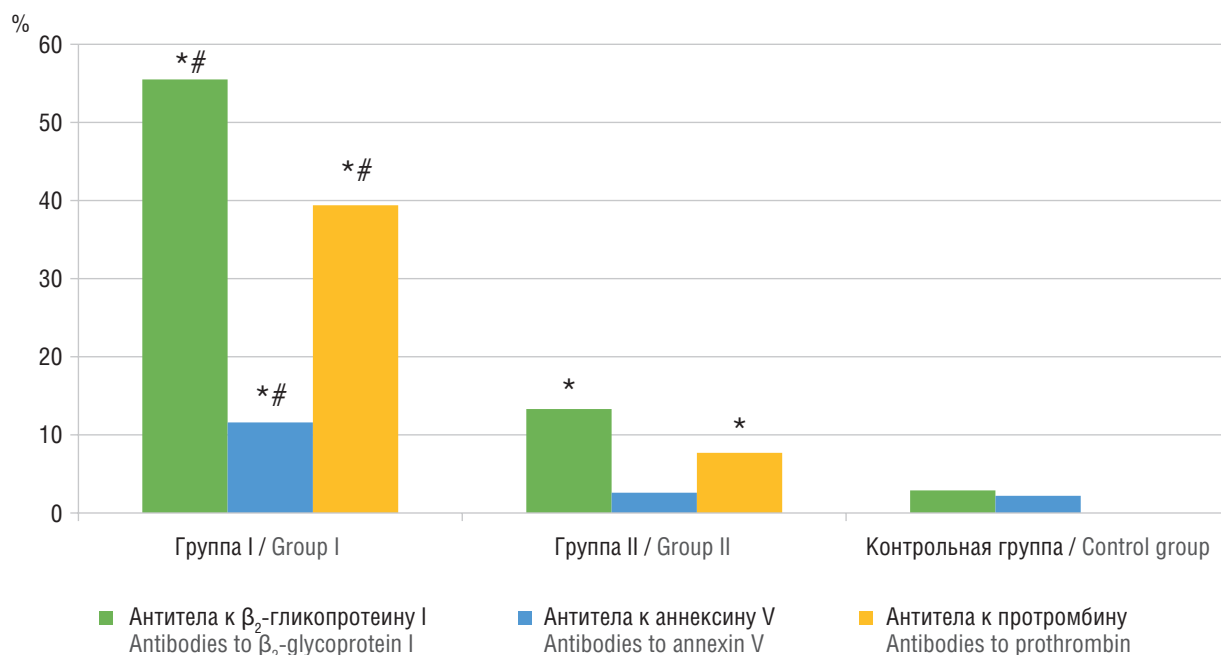


Рисунок 1. Спектр и частота циркуляции антифосфолипидных антител у обследованных больных.

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля; # $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой II.

Figure 1. Spectrum and frequency of serum antiphospholipid antibodies in patients examined.

Note: * $p < 0.05$ – significant differences compared to control group; # $p < 0.05$ – significant differences compared to group II.

у одной из женщин. У 89 больных, включенных в группу II, была выявлена мутация гена MTHFR: гетерозиготная форма – у 65 (16,6 %) и гомозиготная форма – у 24 (6,1 %). У 27 (6,9 %) женщин обнаружена мутация гена протромбина.

Среди пациенток группы II полиморфизм гена PAI-1 выявлен у 40 (10,2 %), а полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов – у 42 (10,7 %).

В контрольной группе генетические маркеры тромбофилии встречались значительно реже, чем у пациенток группы I, и не было значимых различий по частоте с больными группы II. Так, гомозиготная форма мутации фактора V Leiden выявлена только в одном случае (0,75 %), а гетерозиготная мутация – у 13 (9,5 %) женщин. Гомозиготная форма мутации гена MTHFR обнаружена у 10 (7,3 %) женщин, гетерозиготная форма – у 21 (15,3 %).

Среди больных контрольной группы мутация гена протромбина обнаружена у 8 (5,8 %). Полиморфизмы маркеров генетической тромбофилии выявлялись также значительно реже по сравнению с группой I: полиморфизм гена PAI-1 определен у 15 (10,9 %), а полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов – только у 12 (8,8 %) женщин (рис. 2).

Таким образом, было установлено статистически значимое различие в частоте выявления циркуляции АФА и генетических маркеров тромбофилии у онкологических пациенток, в анамнезе которых были тромбо-

тические осложнения (группа I), и пациенток с раком женских половых органов без тромботических осложнений в анамнезе (группа II). Также выявлено значимое различие в частоте обнаружения циркуляции АФА у пациенток со злокачественными и доброкачественными новообразованиями без тромбозов в анамнезе; однако при этом существенных различий в частоте выявления генетической формы тромбофилии у пациенток групп II и контрольной обнаружено не было.

Обсуждение / Discussion

Для персонализированного подбора антикоагулянтной терапии одним из ключевых вопросов является выявление группы высокого риска по развитию тромботических осложнений. Применение шкалы Хорана, особенно с расширением Vienna CATS, позволяет определить пациентов с высоким риском развития тромбозов, однако в некоторых случаях получаются ложноотрицательные результаты [11]. Наше исследование подтвердило целесообразность включения в шкалу оценки риска тромботических осложнений анализа как генетической тромбофилии (что было продемонстрировано в шкале TIC-opco), так и циркуляции АФА, т. е. оценку приобретенной формы тромбофилии. Неоптимальная оценка факторов риска тромбозов у онкологических больных, их недостаточная достоверность прогностической способности может привести к ошибочному назначению антикоа-

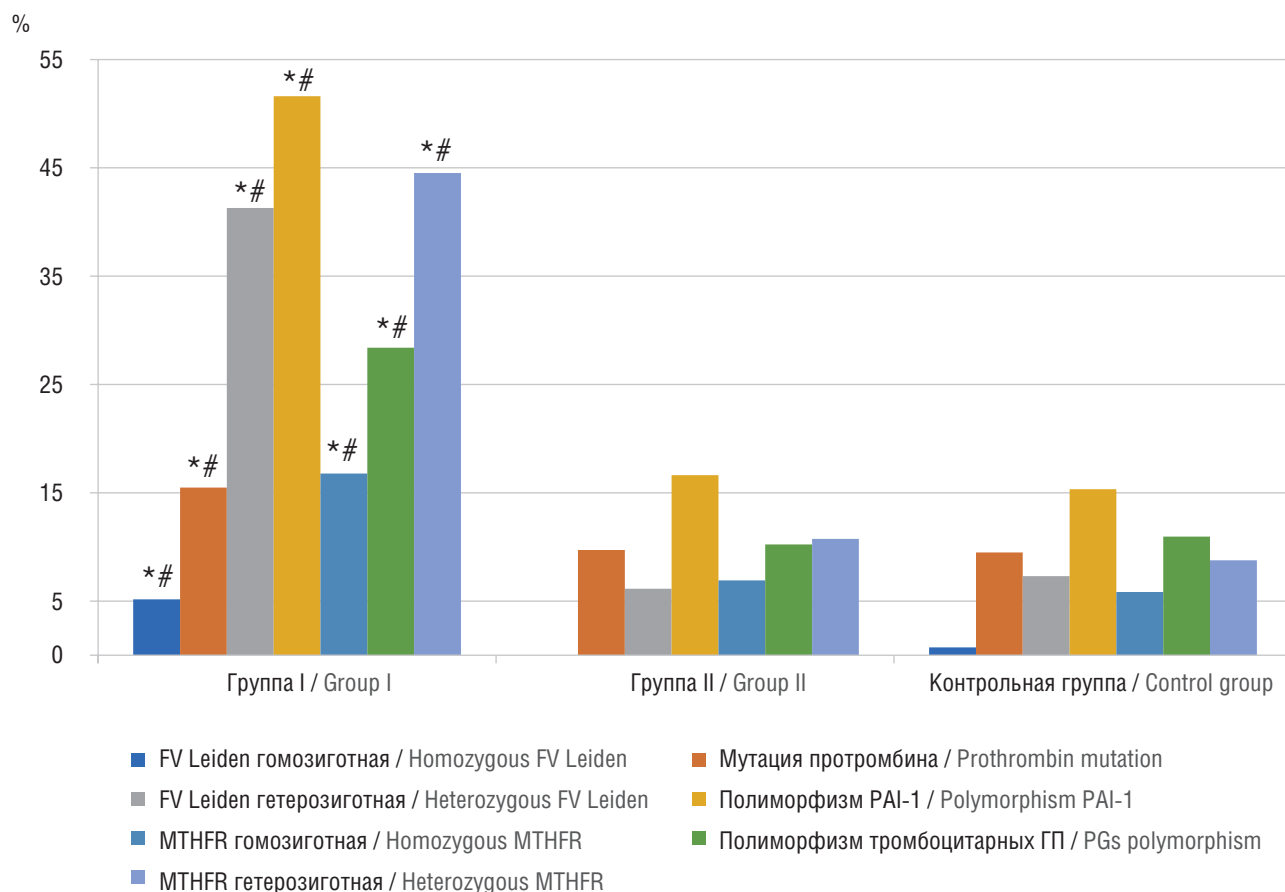


Рисунок 2. Спектр и частота генетических мутаций у обследованных больных.

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля; # $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой II; FV Leiden гомозиготная – гомозиготная форма мутации гена фактора V Leiden; FV Leiden гетерозиготная – гетерозиготная форма мутации гена фактора V Leiden; MTHFR гомозиготная – гомозиготная форма мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы; MTHFR гетерозиготная – гетерозиготная форма мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; ГП – тромбоцитарные гликопротеины.

Figure 2. A range and frequency of genetic mutations in patients examined.

Note: * $p < 0,05$ – significant differences compared to control group; # $p < 0,05$ – significant differences compared to group II; homozygous FV Leiden – a homozygous mutation in factor V Leiden gene; heterozygous FV Leiden – a heterozygous mutation in factor V Leiden gene; homozygous MTHFR – a homozygous mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene; heterozygous MTHFR – a heterozygous mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene; PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1; PGs – platelet glycoproteins.

гулянтной и противотромботической профилактики, поэтому задача поиска новых маркеров и предикторов протромботического состояния является крайне актуальной. В настоящей работе представлена новая прогностическая оценка, которая в сочетании с существующими шкалами позволяет повысить прогностическую вероятность выявления групп высокого риска по развитию тромбозов у онкологических больных.

Статистический анализ представленных данных нашего исследования выявил, что мутация MTHFR, полиморфизм PAI-1 и тромбоцитарного гликопротеина в значительной степени ассоциированы с риском развития тромботических осложнений. В спектре выявленных приобретенных форм тромбофилии преобладала циркуляция антител к β_2 -GPI и протромбину.

Большинство генетических исследований, проводимых у онкологических пациентов, включают в себя

только анализ мутации фактора V Leiden и протромбина G20210A, что, исходя из наших результатов, не позволяет выявить значительное число пациентов с высоким фактором риска по развитию тромботических осложнений [12–16]. Иными словами, использование 1–2 маркеров генетической тромбофилии приводит к противоречивым результатам и диагностическим ошибкам. В нашей работе эти проблемы преодолены за счет использования нескольких маркеров, удалось показать структуру и определить наиболее значимые формы приобретенной и генетической тромбофилии с точки зрения прогноза тромботических осложнений.

Таким образом, нами представлен оптимальный спектр анализов на врожденные и приобретенные формы тромбофилии, позволяющий выявить группы высокого риска тромбозов и, соответственно, нуждающихся в антикоагулянтной терапии.

Заключение / Conclusion

Выявление большого процента пациентов с циркуляцией АФА и генетических форм тромбофилии среди онкологических больных с тромбозэмболическими осложнениями в анамнезе подтверждает роль генетической и приобретенной тромбофилии в формировании предтромботического состояния. Определение спектра АФА и генетической тромбофилии по-

зволяет выявить пациентов, которые могут быть отнесены к группе высокого риска по развитию тромбозов и нуждаются в профилактическом назначении антикоагулянтной терапии. Кроме того, наличие сочетанной и мультигенной тромбофилии может быть дополнительным фактором риска тромбозэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 19.05.2021. В доработанном виде: 24.06.2021.	Received: 19.05.2021. Revision received: 24.06.2021.
Принята к печати: 28.06.2021. Опубликовано: 30.06.2021.	Accepted: 28.06.2021. Published: 30.06.2021.
Вклад автора	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского университета, протокол № 10-14 от 05.11.2014.	The study was approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University, protocol No. 10-14 dated of 05.11.2014.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, все данные об отдельных участниках, собранные в ходе испытания, после деидентификации будут доступны исследователям, чье предполагаемое использование данных было одобрено назначенным для этой цели независимым комитетом по рассмотрению («обученный посредник»), для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик alvorohev@gmail.com. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Study protocol, statistical analysis plan, analytic code, all of the individual participant data collected during the trial, after deidentification will be available to investigators whose proposed use of the data has been approved by an independent review committee ("learned intermediary") identified for this purpose, for individual participant data meta-analysis beginning 3 months and ending 5 years following article publication. Proposals should be directed to alvorohev@gmail.com. To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

References:

- Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):632–4. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x>.
- Horsted F., West J., Grainge M.J. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001275. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001275>.
- Kim A.S., Khorana A.A., McCrae K.R. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res.* 2020;225:33–53. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.06.012>.
- Blom J.W., Doggen C.J.M., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715–22. <https://doi.org/10.1001/jama.293.6.715>.
- Khorana A.A., Dalal M., Lin J., Connolly G.C. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer.* 2013;119(3):648–55. <https://doi.org/10.1002/cncr.27772>.
- Noble S., Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer.* 2010;102 Suppl 1(Suppl 1):S2–9. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605599>.
- Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2015;111(10):4902–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>.
- Ay C., Dunkler D., Marosi C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116(24):5377–82. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270116>.
- Pabinger I., van Es N., Heinze G. et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol.* 2018;5(7):e289–e298. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30063-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30063-2).
- Martin A.J.M., Ortega I., Font C. et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2018;118(8):1056–61. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0027-8>.

11. Murthy S.B., Cushman M., Bobrow D. et al. Ability of the Khorana score to predict recurrent thromboembolism in cancer patients with ischemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2018;57:111–5. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.08.018>.
12. Pabinger I., Ay C., Dunkler D. et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients – results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost*. 2015;13(1):17–22. <https://doi.org/10.1111/jth.12778>.
13. Soria J.M., Morange P.-E., Vila J. et al. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001060. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001060>.
14. Gran O.V., Smith E.N., Brækkan S.K. et al. Joint effects of cancer and variants in the factor 5 gene on the risk of venous thromboembolism. *Haematologica*. 2016;101(9):1046–53. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.147405>.
15. Kennedy M., Andreescu A.C.M., Greenblatt M. S. et al. Factor V Leiden, prothrombin 20210A and the risk of venous thrombosis among cancer patients. *Br J Haematol*. 2005;128(3):386–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05327.x>.
16. Heraudeau A., Delluc A., Le Henaff M. et al. Risk of venous thromboembolism in association with factor V Leiden in cancer patients – The EDITH case-control study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0194973. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194973>.

Сведения об авторе:

Воробьев Александр Викторович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. E-mail: alvorobev@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>. Scopus Author ID: 57191966265. Researcher ID: F-8804-2017.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Пonomarev Дмитрий Анатольевич – врач акушер-гинеколог высшей категории, зав. филиалом № 1, Родильный дом № 4 – филиал ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.

About the authors:

Alexander V. Vorobev – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: alvorobev@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>. Scopus Author ID: 57191966265. Researcher ID: F-8804-2017.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

Viktoriya O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Antonina G. Solopova – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Dmitry A. Ponomarev – MD, Obstetrician-Gynecologist of the Highest Category, Head of Maternity Hospital № 4 – Branch of Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia.