

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 2

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-4.ru.



Рецидивирующие тромбозы при злокачественных новообразованиях: клиническая значимость длительной антикоагулянтной профилактики

А.В. Воробьев¹, А.Г. Солопова¹, Н.В. Ломакин^{2,3}, В.О. Бицадзе¹,
М.В. Ким¹, К.Н. Григорьева¹, К.В. Гадацкая⁴, В.Н. Галкин⁵, Д.О. Уткин⁵,
И. Элалами^{1,6,7}, А.Д. Макацария¹

¹ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации;
Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 125993 Москва, Баррикадная ул., д. 2/1;

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1;

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 115446 Москва, Коломенский проезд, д. 4;

⁶Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

⁷Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4

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

Резюме

Цель: стратифицировать риск тромбозов и оценить частоту рецидивов венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и кровотечений на фоне длительной антикоагулянтной терапии (АКТ) у пациенток с раком яичников (РЯ) III–IV стадии.

Материалы и методы. Проведено проспективное интервенционное сравнительное нерандомизированное исследование с участием 126 пациенток с РЯ III–IV стадии, из которых 66 перенесли ВТЭ и получали длительную АКТ в течение 60–72 месяцев, а 60 составили группу сравнения без тромботических осложнений. Стратификация риска проводилась с использованием шкал Khorana, Vienna-CATS и Tic-Onco. Оценивали частоту рецидивов ВТЭ и кровотечений, а также прогностическую значимость шкал.

Результаты. У 18,2 % пациенток, получавших антикоагулянты, развились рецидивы ВТЭ (у 12,1 % – тромбоз глубоких вен, у 6,1 % – тромбоз легочной артерии), причем 2/3 случаев произошли в первый год терапии. В группе сравнения частота ВТЭ составила 16,7 %. Массивные кровотечения зафиксированы у 6,1 % пациенток, клинически значимые умеренные – у 21,2 %. Шкалы Vienna-CATS (AUC = 0,719) и Tic-Onco (AUC = 0,730) продемонстрировали лучшую прогностическую способность по сравнению с моделью Khorana (AUC = 0,671).

Заключение. Длительная АКТ в течение 60–72 месяцев у пациенток с высоким тромботическим риском позволяет достоверно снижать частоту рецидивов ВТЭ при допустимом уровне геморрагических осложнений и может рассматриваться как предпочтительная стратегия вторичной профилактики при активном онкологическом процессе.

Ключевые слова: рецидивирующая венозная тромбоэмболия, ВТЭ, рецидивирующий тромбоз, рак яичников, РЯ, антикоагулянтная терапия, АКТ, длительная профилактика, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, шкала Khorana, шкала Vienna-CATS, шкала Tic-Onco, генетическая тромбофилия, D-димер, прямые оральные антикоагулянты

Для цитирования: Воробьев А.В., Солопова А.Г., Ломакин Н.В., Бицадзе В.О., Ким М.В., Григорьева К.Н., Гадацкая К.В., Галкин В.Н., Уткин Д.О., Элалами И., Макацария А.Д. Рецидивирующие тромбозы при злокачественных новообразованиях: клиническая значимость длительной антикоагулянтной профилактики. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(2):168–179. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.629>.

Recurrent thrombosis in malignant neoplasms: clinical significance of long-term anticoagulant prophylaxis

Alexander V. Vorobev¹, Antonina G. Solopova¹, Nikita V. Lomakin^{2,3}, Victoria O. Bitsadze¹, Milana V. Kim¹, Kristina N. Grigoreva¹, Karina V. Gadatskaia⁴, Vsevolod N. Galkin⁵, Dmitry O. Utkin⁵, Ismail Elalamy^{1,6,7}, Alexander D. Makatsariya¹

¹Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia;

²Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko Str., Moscow 121359, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1 Barrikadnaya Str., Moscow 125993, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117513, Russia;

⁵Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 4 Kolomensky Proezd, Moscow 115446, Russia;

⁶Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, Paris 75006, France;

⁷Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, Paris 75020, France

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

Abstract

Aim: to stratify the risk of thrombosis and assess frequency of recurrent venous thromboembolism (VTE) and bleeding during long-term anticoagulant therapy (ACT) in patients with stage III–IV ovarian cancer (OC).

Materials and Methods. A prospective interventional comparative non-randomized study was conducted by enrolling 126 patients with stage III–IV OC, of whom 66 had VTE and received long-term ACT for 60–72 months, whereas 60 subjects comprised comparison group without thrombotic complications. Risk stratification was performed using the Khorana, Vienna-CATS, and Tic-Onco scales. The frequency of VTE recurrence and bleeding as well as the prognostic significance of the above noted scales were assessed.

Results. It was found that recurrent VTE (deep vein thrombosis – in 12.1 %, pulmonary embolism – in 6.1 %) developed in 18.2 % of patients receiving anticoagulants, so that two thirds of cases occurred within the first year of therapy. In comparison group, VTE incidence was 16.7 %. Major bleeding was recorded in 6.1 % patients, clinically significant moderate bleeding – in 21.2 % cases. The Vienna-CATS (AUC = 0.719) and Tic-Onco (AUC = 0.730) scales demonstrated better predictive ability compared to Khorana model (AUC = 0.671).

Conclusion. 60–72-month-long ACT in patients with high thrombotic risk allows to significantly reduce the frequency of VTE recurrence with acceptable level of hemorrhagic complications and can be considered as a preferred strategy for secondary prevention in active oncological processes.

Keywords: recurrent venous thromboembolism, VTE, recurrent thrombosis, ovarian cancer, OC, anticoagulant therapy, ACT, long-term prophylaxis, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, Khorana scale, Vienna-CATS scale, Tic-Onco scale, genetic thrombophilia, D-dimer, direct oral anticoagulants

For citation: Vorobev A.V., Solopova A.G., Lomakin N.V., Bitsadze V.O., Kim M.V., Grigoreva K.N., Gadatskaia K.V., Galkin V.N., Utkin D.O., Elalamy I., Makatsariya A.D. Recurrent thrombosis in malignant neoplasms: clinical significance of long-term anticoagulant prophylaxis. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(2):168–179. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.629>.

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

- ▶ Онкологические пациенты имеют значительно более высокий риск венозных тромбозмболических (ВТЭ) осложнений по сравнению с общей популяцией, особенно при наличии метастазов и проведении противоопухолевой терапии.
- ▶ Ряд клинических шкал и биомаркеров используются для прогнозирования рецидивов ВТЭ, однако ни одна из моделей не обеспечивает полной индивидуализации подхода.
- ▶ Продолжительность антикоагулянтной терапии (АКТ) при рецидивах ВТЭ у пациентов со злокачественными опухолями остается предметом дискуссии, особенно после стандартных первых 6 месяцев лечения.

Что нового дает статья?

- ▶ Шкалы Vienna-CATS и Tic-Onco обладают высокой дискриминационной способностью при оценке долгосрочного риска рецидива тромбозов у онкологических пациентов.
- ▶ Персонализированная АКТ продолжительностью более 5 лет эффективно предотвращает рецидивы ВТЭ у пациентов с выраженным риском без выраженного увеличения риска кровотечений.
- ▶ Персонализированный алгоритм АКТ у пациенток с онкологическими заболеваниями, основанный на сочетании клинико-гематологических данных, уровня D-димера, оценки функции почек и наличия генетических форм тромбофилии позволяет не только оптимизировать безопасность терапии, но и повысить ее эффективность при длительном применении.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Использование шкал Vienna-CATS и Tic-Onco в рутинной практике позволит более точно идентифицировать пациентов, нуждающихся в длительной профилактике, включая тех, кто ранее не попадал в категорию высокого риска по шкале Khorana.
- ▶ Результаты исследования могут способствовать пересмотру сроков АКТ у онкологических пациентов с высоким риском рецидива тромбозов в сторону ее продления.
- ▶ Внедрение генетического тестирования тромбофилии в алгоритмы оценки риска может стать стандартом при выборе стратегии длительной АКТ в онкологии.

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

- ▶ Cancer patients have a markedly higher risk of venous thromboembolic complications (VTE) compared to the general population, especially in the presence of metastases and undergoing antitumor therapy.
- ▶ A number of clinical scales and biomarkers have been used to predict VTE recurrence, but none of the models provides a fully individualized approach.
- ▶ The duration of anticoagulant therapy (ACT) for recurrent VTE in patients with malignant tumors remains a matter of debate, especially following the standard first six months of treatment.

What are the new findings?

- ▶ Vienna-CATS and Tic-Onco scales have high discriminatory ability in assessing the long-term risk of thrombosis recurrence in cancer patients.
- ▶ Personalized ACT lasting more than 5 years effectively prevents recurrent VTE in high-risk patients without prominently increasing risk of bleeding.
- ▶ A personalized algorithm for ACT in patients with oncological diseases, based on a combination of clinical and hematological data, D-dimer levels, assessment of renal function and presence of genetic thrombophilia forms, allows not only to optimize safety of therapy, but also to increase its effectiveness upon long-term use.

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

- ▶ The use of the Vienna-CATS and Tic-Onco scales in routine practice will allow more precisely identify patients requiring long-term prophylaxis, including those who were not previously classified as high risk according to the Khorana scale.
- ▶ The study results may contribute to revising ACT timing in cancer patients with high risk of recurrent thrombosis in favor of extending it.
- ▶ Integration of thrombophilia genetic testing into risk assessment algorithms may become a standard for choosing a strategy for long-term ACT in oncology.

Введение / Introduction

Рецидивирующие венозные тромбозмболии (ВТЭ) у пациентов со злокачественными новообразованиями представляют собой одну из наиболее сложных задач в онкологической практике [1]. У больных с раком яичников (РЯ) риск тромбозов выше, чем в общей онкологической популяции, что обусловлено сочетанием биологических особенностей опухолей, агрессивных методов лечения и высокой частоты сопутствующих факторов риска [2]. Высокая частота рецидивирующих тромбозов у пациенток с РЯ III–IV стадии обусловлена совокупным воздействием патогенетических механизмов, характерных для распространенного злокачественного процесса, и агрессивных методов терапии, используемых на поздних стадиях заболевания [3, 4]. Распространенный РЯ

ассоциирован со значительным объемом опухолевой массы, вовлечением брюшины, сальника, регионарных и отдаленных лимфатических узлов, что приводит к усиленной экспрессии тканевого фактора и других проактиваторов гемостаза опухолевыми клетками [5, 6]. Это способствует генерализованной активации коагуляционного каскада, формированию стойкого гиперкоагуляционного статуса и венозному застою за счет механической компрессии магистральных сосудов. Назначение платиносодержащей химиотерапии и таргетных препаратов, в частности бевацизумаба, ассоциировано с дополнительным риском тромбоцических осложнений, обусловленным повреждением сосудистой стенки, дисфункцией тромбоцитов и нарушением фибринолиза [7]. Важную роль в развитии рецидивирующих эпизодов венозных тромбозов играет наличие субклинического или клинически вы-

раженного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который в III–IV стадии выявляется у большинства пациенток и проявляется преобладанием факторов коагуляции над антикоагулянтной активностью, гиперагрегацией тромбоцитов и потреблением компонентов фибринолитической системы [8, 9].

В целях объективизации оценки риска ВТЭ у онкологических пациентов было разработано множество прогностических моделей, интегрирующих как клинические переменные, так и лабораторно-инструментальные показатели. Одной из наиболее распространенных и внедренных в клиническую практику систем прогнозирования является модель Khorana, основанная на совокупной оценке локализации злокачественного процесса, уровня тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина и индекса массы тела [10, 11]. Несмотря на широкое использование, последующие исследования выявили ограниченность данной шкалы в отдельных клинических сценариях, особенно у пациентов, получающих многократные курсы химиотерапии, что может приводить к недооценке реального тромботического риска. Это обстоятельство стимулировало разработку модифицированных версий, таких как модель Vienna CATS, которая включает количественные биомаркеры – уровень D-димера и растворимого Р-селектина, что позволяет более точно стратифицировать пациентов по риску ВТЭ [12]. Отдельного внимания заслуживает шкала TiC-Opco, в которой наряду с клинико-гематологическими параметрами интегрированы данные о наличии наследственных тромбофилий, что существенно расширяет ее прогностический потенциал [13].

Даже при проведении антикоагулянтной терапии (АКТ) стандартной продолжительности у значительной доли пациенток наблюдаются рецидивы тромбозов, чаще всего в первые 3–6 месяцев, но возможны и поздние эпизоды на фоне снижения комплаентности или прекращения профилактики. Введение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) и усовершенствованные режимы применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) расширили терапевтический арсенал, однако вопросы безопасности и эффективности при длительном использовании, особенно у пациенток с тромбоцитопенией, нарушением функции печени и кишечной токсичностью, остаются открытыми [14, 15]. Отсутствие универсальных клинических алгоритмов ведения больных с рецидивами ВТЭ, недостаточная стратификация риска и вариабельность индивидуального ответа на терапию затрудняют принятие обоснованных решений. В свете накопленных клинических данных актуальной становится задача разработки персонализированных подходов к профилактике и лечению рецидивирующих тромбозов у онкологических больных с учетом стадии процесса, вида и интенсивности лечения, сопутствующих состояний и биомаркеров гемостаза. Повышение эффективности терапии реци-

дивирующих тромбозов в данной популяции не только снижает риск фатальных осложнений, но и улучшает переносимость противоопухолевого лечения, продлевает выживаемость и способствует повышению качества жизни пациенток.

Цель: стратифицировать риск тромбозов и оценить частоту рецидивов ВТЭ и кровотечений на фоне длительной АКТ у пациенток с РЯ III–IV стадии.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено проспективное интервенционное сравнительное нерандомизированное исследование, в выборку вошли 126 пациенток с РЯ III–IV стадии.

Группы пациенток / Patient groups

Основная группа состояла из 66 женщин с РЯ III–IV стадии, у которых на фоне противоопухолевого лечения были зарегистрированы тромботические осложнения: 49 случаев тромбоза глубоких вен (ТГВ) и 17 случаев тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Группа сравнения включала 60 пациенток без тромботических событий, сопоставимых по основным характеристикам: стадия заболевания, возраст, вид проводимой противоопухолевой терапии.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения для основной группы: возраст 18 лет и старше; подтвержденный диагноз РЯ III–IV стадии; подтвержденный эпизод ВТЭ в процессе противоопухолевого лечения; добровольное информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии включения для группы сравнения: возраст 18 лет и старше; подтвержденный диагноз РЯ III–IV стадии; отсутствие эпизодов ВТЭ в процессе противоопухолевого лечения; добровольное информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет; отсутствие полной информации о динамике заболевания или о факте тромботических осложнений в анамнезе; наличие онкогинекологической патологии кроме РЯ III–IV стадии; отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Методы исследования / Study methods

На начальном этапе исследования все участницы обеих групп прошли стандартизированное клинико-лабораторное обследование, включавшее оценку параметров гемостаза, уровня D-димера и молекулярно-генетический анализ тромбофилии. Уровень D-димера определяли двумя методами – иммунотурбидиметрическим (анализатор Dimertest, Agen, Австралия) и ме-

тодом иммуноферментного анализа (ИФА) в зависимости от доступности в конкретный момент времени, при этом референсные значения для здоровых лиц составляли менее 550 мкг FEU/л. При интерпретации результатов учитывали возможные различия в чувствительности методов. Ввиду преимущественного анализа повышенных значений (в контексте онкотромботического риска), влияние чувствительности на стратификацию пациентов оценивалось как ограниченное. Забор венозной крови осуществляли вакуумными системами с цитратом натрия (0,109 моль/л, 3,2 %) при строгом соблюдении соотношения кровь:антикоагулянт = 9:1.

Проводился молекулярно-генетический анализ наследственных форм тромбофилии, включающий определение мутаций фактора V Лейден (гомо- и гетерозиготные варианты), полиморфизмов гена метилентетрагидрофолатредуктазы (англ. methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) в обеих формах носительства, исследование мутаций гена протромбина, а также изучение генетических вариантов тромбоцитарных гликопротеинов и ингибитора активатора плазминогена-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1). Генетическое тестирование осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с использованием амплификатора Mastercycler (Eppendorf, Германия).

С целью оценки риска тромботических осложнений все пациентки были стратифицированы по основным шкалам оценки риска тромбозов для онкологических больных, проходящих противоопухолевое лечение, а именно, Khorana, Vienna-CATS (за исключением измерения такого параметра как Р-селектин) и Tic-Onco.

По шкале Khorana сам факт наличия РЯ дает 1 балл; таким образом, ни одна из пациенток не попадала в категорию «низкого» риска по этой шкале. Далее учитывали еще 4 фактора: тромбоцитоз $> 350 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз $> 11 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ или необходимость переливаний эритроцитов; индекс массы тела ≥ 35 .

В соответствии с клинико-лабораторной стратификацией риска, 66 пациенткам с зарегистрированными эпизодами тромбозов в процессе противоопухолевого лечения была назначена длительная АКТ с целью вторичной профилактики ВТЭ. Продолжительность терапии составила от 60 до 72 месяцев, что принципиально соответствует современным подходам к профилактике тромбозов у онкологических пациентов с рецидивирующим или сохраняющимся протромботическим фоном. Выбор антикоагулянта осуществлялся индивидуально на основании клинического профиля, оценки функции почек и лабораторных показателей, в том числе уровня D-димера, служившего маркером остаточной гиперкоагуляции и контроля эффективности проводимой терапии. В схему антикоагулянтной профилактики были включены препараты из группы ПОАК: дабигатран (селективный прямой ингибитор тромбина) в дозировке 50 мг 2 раза в сутки после предварительной оценки

почечной функции; ривароксабан (ингибитор фактора Ха) в дозе 10 мг 1 раз в сутки; апиксабан (ингибитор фактора Ха) в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. Назначение указанных схем соответствовало международным рекомендациям по длительной АКТ у онкологических пациентов и базировалось на данных, подтверждающих эффективность и безопасность указанных дозировок при длительном приеме [16–20].

Все пациентки находились под наблюдением в течение 60–72 месяцев. Плановые визиты пациенток основной группы, получающих АКТ, осуществлялись каждые 6 месяцев. На каждом визите проводилась клиническая оценка состояния, регистрация тромботических и геморрагических осложнений, а также определение уровня D-димера. В случае повышения содержания D-димера, появления клинических признаков тромбозов или кровотечений проводилась внеплановая оценка с возможной коррекцией дозы или временной отменой антикоагулянта. Такой подход позволил осуществлять персонализированный контроль за остаточным риском тромбозов на фоне длительного лечения.

Пациентки группы сравнения проходили контрольное обследование один раз в 12 месяцев в формате структурированного интервью с регистрацией клинических событий. Такой подход позволил минимизировать вмешательство в клиническое течение в группе сравнения, сохраняя при этом возможность сбора ключевой информации.

Статистический анализ / Statistical analysis

Данные пациенток вносились в электронную таблицу Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, США). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica (StatSoft Inc., США). В таблицах и в расчетах приведены абсолютные значения числа вариантов (n) и их процентные значения (%). Для проверки статистической значимости факторов с учетом небольшого объема выборки использовали U-критерий Манна–Уитни (с проверкой нормальности распределения по критерию Шапиро–Уилка): $p \leq 0,05$ свидетельствовало о наличии статистически значимых различий, $p > 0,05$ – об отсутствии статистических различий. Для оценки прогностической значимости шкал Khorana, Vienna-CATS и Tic-Onco рассчитывали площадь под ROC-кривой (англ. area under curve, AUC). Значения AUC использовали для сравнения чувствительности и специфичности моделей при стратификации риска ВТЭ.

Результаты / Results

Оценка риска ВТЭ / VTE risk assessment

Согласно шкале Khorana, высокий риск тромбозов (≥ 3 баллов) был зарегистрирован у 38 (57,6 %) пациенток с ВТЭ в анамнезе, тогда как среди пациенток без тромботических осложнений эта доля

составила лишь 14 (23,3 %). Напротив, промежуточный уровень риска (1–2 балла) преобладал в группе без ВТЭ – 76,7 % против 42,4 % в основной группе ($p < 0,001$) (табл. 1).

При добавлении такого параметра, как уровень D-димера, сравнительная оценка риска ВТЭ по шкале Vienna-CATS показала значимые различия между группами. Среди женщин с ВТЭ в анамнезе высокий риск был зарегистрирован у 41 (62,1 %) больной, тогда как в группе без тромботических осложнений он наблюдался только у 11 (18,3 %) (табл. 1). Напротив, средний риск преобладал в группе сравнения – 81,7 % против 37,9 % в основной ($p < 0,001$).

Стратификация пациенток по шкале Tic-Onco выявила существенные различия между группами. В основной группе высокий риск ВТЭ был зарегистрирован у 48 (72,7 %) пациенток, тогда как в группе сравнения эта доля составила лишь 16 (26,7 %) (табл. 1). Средний риск преобладал в группе без тромботических осложнений – 73,3 % против 27,3 % в основной ($p < 0,001$).

Для выявления группы высокого риска по шкале Tic-Onco проводился молекулярно-генетический анализ наследственных форм тромбофилии (табл. 2). Среди пациенток с ВТЭ большинство 48 (72,7 %) продемонстрировали наличие по крайней мере одной генетической мутации, ассоциированной с тромбофилией. Наиболее распространенными оказались MTHFR-гетерозиготная (24,2 %) и MTHFR-гомозиготная (19,7 %) мутации, полиморфизм генов гликопротеинов тромбоцитов (18,2 %), PAI-1 (16,7 %) и гетерозиготная мутация фактора V Leiden (12,1 %), мутация гена протромбина также выявлялась у 12,1 % пациенток. В группе без ВТЭ преобладали случаи отсутствия мутаций (73,3 %). Генетические аномалии в этой группе встречались значительно реже, особенно в отношении гомозиготных вариантов и мутаций протромбина. Статистически значимые различия между группами были получены для полиморфизмов MTHFR как в гетерозиготной ($p < 0,01$), так и в гомозиготной форме ($p < 0,01$), что подчеркивает их значимую ассоциацию с риском рецидивирующих ВТЭ. Остальные мутации показали тренд к различию, но не достигли статистической значимости.

Наибольшую прогностическую точность продемонстрировала шкала Tic-Onco (AUC = 0,730), за ней следовала шкала Vienna-CATS (AUC = 0,719), тогда как шкала Khorana оказалась менее чувствительной (AUC = 0,671). Эти данные подтверждают целесообразность применения расширенных моделей стратификации риска у онкологических пациенток.

Профилактика рецидивирующих тромбозов / Prevention of recurrent thrombosis

С учетом достаточного профиля безопасности дабигатран был назначен 30 (45,5 %) пациенткам, пре-

Таблица 1. Стратификация рисков венозной тромбозмболии (ВТЭ) по шкалам Khorana, Vienna-CATS и Tic-Onco.

Table 1. Venous thromboembolism (VTE) risk stratification using Khorana, Vienna-CATS and Tic-Onco scales.

Шкала Scale	Риск ВТЭ VTE risk		Пациентки с ВТЭ Patients with VTE n = 66	Пациентки без ВТЭ Patients without VTE n = 60
Khorana	≥ 3 баллов ≥ 3 points	n	38	14
		%	57,6	23,3
	1–2 балла 1–2 points	n	28	46
		%	42,4	76,7
Vienna-CATS	Высокий риск High risk	n	41	11
		%	62,1	18,3
	Средний риск Medium risk	n	25	49
		%	37,9	81,7
Tic-Onco	Высокий риск High risk	n	48	16
		%	72,7	26,7
	Средний риск Medium risk	n	18	44
		%	27,3	73,3

Таблица 2. Распределение генетических мутаций, ассоциированных с тромбофилией.

Table 2. Distribution of thrombophilia-associated genetic mutations.

Вид мутации Type of mutation		Пациентки с ВТЭ Patients with VTE n = 66	Пациентки без ВТЭ Patients without VTE n = 60
FV Leiden гомозиготная FV Leiden homozygous	n	3	0
	%	4,5	0,0
FV Leiden гетерозиготная FV Leiden heterozygous	n	8	3
	%	12,1	5,0
MTHFR гомозиготная MTHFR homozygous	n	13*	2
	%	19,7	3,3
MTHFR гетерозиготная MTHFR heterozygous	n	16*	4
	%	24,2	6,7
Мутация гена протромбина Prothrombin gene mutation	n	8	2
	%	12,1	3,3
Полиморфизм гена PAI-1 PAI-1 gene polymorphism	n	11	4
	%	16,7	6,7
Полиморфизм генов тромбоцитарных гликопротеинов Platelet glycoprotein gene polymorphism	n	12*	1
	%	18,2	1,7

Примечание: * $p < 0,05$ – различия между группами статистически значимы.

Note: * $p < 0.05$ – significant inter-group differences.

имущественно при сохранной функции почек и отсутствии высокого риска желудочно-кишечных кровотечений. Ривароксабан был рекомендован 24 (36,4 %) пациенткам как универсальный препарат в условиях длительной терапии. Апиксабан, отличающийся наилучшим профилем безопасности, но более высокой стоимостью, применялся у 12 (18,1 %) пациенток с повышенным риском геморрагических осложнений или сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

В ходе длительного наблюдения в течение 60–72 месяцев в основной группе на фоне пролонгированной АКТ рецидивы ВТЭ были зарегистрированы у 12 (18,2 %) пациенток: ТГВ – у 8 (12,1 %), ТЭЛА – у 4 (6,1 %). В группе сравнения ВТЭ развились у 10 (16,7 %) пациенток: ТГВ – у 7 (11,7 %), ТЭЛА – у 3 (5,0 %) (**рис. 1**). Также на фоне длительной АКТ у 66 пациенток основной группы было зарегистрировано 4 (6,1 %) эпизода массивных кровотечений и 14 случаев клинически значимых умеренных кровотечений (21,2 %).

В основной группе из 12 зарегистрированных рецидивов ВТЭ 5 (41,7 %) случаев произошли в течение первых 6 месяцев терапии, еще 3 (25,0 %) эпизода – в интервале от 6 до 12 месяцев, 2 (16,7 %) случая – в период от 12 до 24 месяцев и 2 (16,7 %) случая – на сроке более 24 месяцев от начала наблюдения (всего 66,7 %). В группе сравнения из 10 эпизодов ВТЭ 4 (40,0 %) случая зафиксированы в первые 6 месяцев, 3 (30,0 %) случая – от 6 до 12 месяцев, 2 (20,0 %) эпизода – между 12 и 24 месяцами и 1 (10,0 %) случай – после 24 месяцев наблюдения (всего 16,7 %).

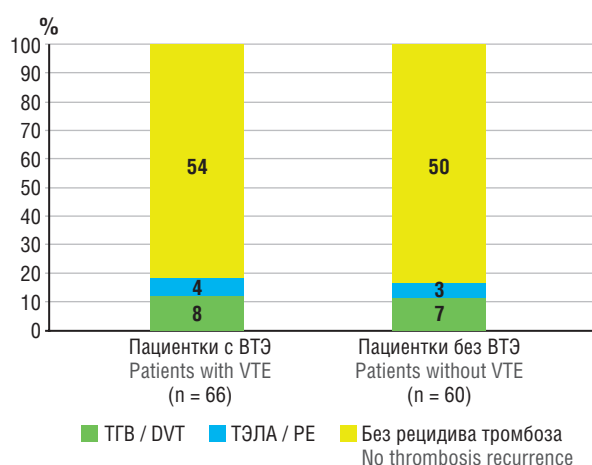


Рисунок 1. Эпизоды венозной тромбоземболии (ВТЭ) и кровотечений в ходе длительного наблюдения.

Примечание: ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

Figure 1. Episodes of venous thromboembolism (VTE) and bleeding during long-term follow-up.

Note: DVT – deep vein thrombosis; PE – pulmonary embolism.

Обсуждение / Discussion

В рамках профилактики рецидивирующих тромбозов особое внимание заслуживает проблема выявления групп высокого риска, в которых рецидивы ВТЭ сохраняются, несмотря на проводимую терапию. В этом контексте ключевыми остаются не только клинические характеристики пациента и стадия опухолевого процесса, но и такие факторы, как наличие генетической тромбофилии, тип и длительность АКТ, а также индивидуальная реактивность системы гемостаза. Существует ряд дискуссионных аспектов, касающихся как оптимальной продолжительности вторичной профилактики, так и критериев ее завершения или модификации. Кроме того, сохраняется необходимость дальнейшего уточнения роли молекулярно-биологических маркеров и их интеграции в клинические модели стратификации риска.

На первый взгляд, выявленная в нашем исследовании сопоставимая частота эпизодов в обеих группах может вызывать сомнение в эффективности длительной антикоагулянтной профилактики, однако при более глубоком анализе такие данные отражают фундаментальные различия в уровне исходного риска между когортами. Пациентки основной группы, имевшие в анамнезе один или более эпизодов ВТЭ, относятся к категории высокого риска рецидивов: согласно литературным данным, в отсутствие профилактики повторные тромботические осложнения у онкологических пациентов после первого эпизода ВТЭ возникают в 20–30 % случаев в течение первых двух лет, а в отдаленной перспективе могут превышать 35–40 % [21, 22]. Результаты метаанализа, проведенного V.R. Lanting с соавт., позволяют выявить несколько ключевых закономерностей в отношении профилактики рецидивирующих эпизодов ВТЭ [22]. Авторы проанализировали данные 2245 пациентов из 4 рандомизированных клинических исследований (Hokusai VTE Cancer, SELECT-D, CATCH и CLOT), в которых сравнивались НМГ и ПОАК для лечения онкоассоциированной ВТЭ. За 6-месячный период наблюдения частота рецидивов ВТЭ при применении антикоагулянтов составила 6,7 %, что подтверждает сохраняющийся риск повторных событий даже на фоне терапии. Среди факторов, повышающих вероятность рецидива, достоверно были ассоциированы наличие метастатического процесса, изолированный ТГВ как исходное событие, а также возраст. Отдельное внимание в статье уделяется проблеме выбора продолжительности АКТ. Хотя в большинстве клинических рекомендаций минимум составляет 3–6 месяцев, продолжение лечения сверх этого срока целесообразно при наличии активного онкологического процесса или высокого риска рецидива. При этом авторы подчеркивают необходимость периодической переоценки риска, особенно через 3–6 месяцев после начала лечения, что позволяет адаптировать

продолжительность терапии под конкретные клинические обстоятельства.

В нашем исследовании применение антикоагулянтов в течение более 5 лет позволило снизить кумулятивную частоту рецидивов до 18,2 %, что подтверждает клиническую эффективность стратегии вторичной профилактики. В то же время в группе сравнения, несмотря на отсутствие антикоагулянтной поддержки, исходный тромбогенный риск был априори ниже, поскольку ни одна из пациенток не имела верифицированного тромботического эпизода в анамнезе. Однако наличие провоцирующих факторов – распространенная стадия опухоли, агрессивное химиотерапевтическое лечение, хирургические вмешательства и системная гиперкоагуляция обусловили накопление тромботических событий во времени и реализацию отложенного риска, что и отражено в 16,7 % частоте ВТЭ. Таким образом, полученные результаты подтверждают как необходимость дифференцированного подхода к длительной АКТ у пациенток с высоким риском рецидива, так и значимость стратификации исходного риска при интерпретации отдаленных клинических исходов.

В исследовании А.А. Khorana с соавт., посвященного связи между длительностью АКТ и риском рецидивов ВТЭ у онкологических пациентов, можно выделить ключевые закономерности, подтверждающие целесообразность пролонгированной антикоагуляции [23]. Согласно этому исследованию, пациенты с онкологическими заболеваниями, получавшие АКТ уже более 3 месяцев, имели статистически значимо меньший риск рецидива ВТЭ, а при длительности терапии более 6 месяцев относительный риск повторных тромбозов снижался почти вдвое (отношение шансов = 0,48; 95 % доверительный интервал = 0,34–0,68). Эти данные убедительно демонстрируют, что именно длительность терапии является ключевым фактором в обеспечении устойчивой вторичной профилактики ВТЭ.

Полученные в нашем исследовании данные также подтверждают эти выводы; так, среди пациенток с III–IV стадией РЯ, перенесших эпизод ВТЭ и получавших длительную АКТ на протяжении 60–72 месяцев, рецидив тромбоза был зафиксирован у 18,2 % (у 12 из 66). Учитывая высокий базовый риск тромботических осложнений при данной нозологической категории и длительности наблюдения более 5 лет, подобный уровень рецидивов можно расценивать как результат эффективной профилактики рецидива тромбоза. Более того, несмотря на продолжительный курс АКТ, частота массивных кровотечений составила лишь 6,1 %, а умеренных клинически значимых кровотечений – 21,2 %, что сопоставимо с международными данными и подтверждает допустимый профиль безопасности данной стратегии.

На основании обзора, представленного Н.М. Dave и А.А. Khorana, основополагающими принципами профилактики рецидивирующих тромбозомболических ос-

ложнений у пациентов с активным онкологическим процессом являются своевременное начало АКТ, индивидуализированный выбор препарата и регулярная переоценка показаний для продления лечения [24]. Авторы подчеркивают, что пациенты с активным или метастатическим раком, а также те, кто продолжают получать системную противоопухолевую терапию, должны получать антикоагулянты не менее 6 месяцев с возможностью продления лечения при отсутствии высокого риска кровотечений. При этом показатели массивных кровотечений варьируют от 4,0 до 6,9 % при применении ПОАК и составляют около 4,0 % при терапии НМГ, а частота клинически значимых умеренных кровотечений достигает 13,0 %.

На основании систематического обзора, представленного в работе F. Moik с соавт., основной вывод заключается в том, что риск рецидива ВТЭ сохраняется и после 6 месяцев от исходного эпизода, при этом продолжение терапии сопровождается приемлемым профилем безопасности [25]. В этом исследовании наибольший риск рецидива (до 15,0 %) наблюдался у пациентов после 6 месяцев, когда была прекращена АКТ. В то же время у пациентов, продолжающих лечение после 6 месяцев, частота рецидивов была значительно ниже и составляла 1,1–4,3 %. Эти данные указывают на эффективность продленной терапии, особенно у пациентов с факторами высокого риска. Что касается геморрагических осложнений, частота крупных кровотечений в период с 6 по 12 месяц составляла от 1,7 до 4,8 % у получающих антикоагулянты и была минимальной (0–1 %) у пациентов без лечения, что подтверждает приемлемую безопасность при соблюдении показаний [25]. Эти данные соотносятся и с полученными в наших исследованиях, включая настоящее [26–28].

На основании систематического обзора, представленного L. Bertoletti с соавт., основополагающим принципом профилактики рецидивирующих ВТЭ у онкологических пациентов, находящихся на АКТ, является необходимость индивидуализированного подхода, основанного на типе рецидива (ТГВ или ТЭЛА), его тяжести, риске кровотечений, характере и дозировке текущей АКТ, уровне комплаентности пациента и наличии возможных лекарственных взаимодействий [29]. Подчеркивается необходимость продолжения АКТ за пределами стандартного 6-месячного периода у больных с активным опухолевым процессом. Наиболее эффективными в отношении профилактики рецидивов оказались прямые ингибиторы фактора Ха, обеспечивающие снижение риска по сравнению с НМГ и антагонистами витамина К. В отношении длительности терапии конкретных регламентов не существует, однако при наличии активного или метастатического опухолевого процесса, прогрессирования заболевания или перенесенного ранее эпизода ВТЭ рекомендуется продолжение терапии вплоть до стабилизации состояния или ремиссии опухоли. В целом, стратегия дли-

тельной АКТ у онкологических больных должна быть направлена на минимизацию риска рецидива при учете профиля безопасности с динамическим и персонализированным выбором тактики ведения.

Полученные нами клинические данные о сохранении рецидивов тромбозов на протяжении 5–6 лет, несмотря на антикоагулянтную профилактику, полностью соответствуют общемировым закономерностям, подтверждая необходимость индивидуализированной стратификации риска и продолжения терапии у пациентов с активным или рецидивирующим опухолевым процессом. В совокупности эти результаты подтверждают современные рекомендации о продлении антикоагулянтной терапии у онкологических пациентов с высоким риском рецидива ВТЭ на срок, превышающий 6 месяцев, при условии регулярной оценки эффективности и безопасности проводимого лечения.

Обзорная статья Ю.А. Федоткиной и Е.П. Панченко также рассматривает современные подходы к профилактике рецидивирующих ВТЭ у онкологических пациентов [30]. Одной из ключевых закономерностей, выделяемых авторами, является высокая частота ВТЭ в течение первых 3 месяцев после постановки диагноза и начала химиотерапии, особенно у пациентов с метастатическим процессом, при этом риск сохраняется на всем протяжении активного противоопухолевого лечения. Вопрос длительности АКТ остается дискуссионным: в ряде исследований она продолжалась 4–6 месяцев, однако при наличии активного онкопроцесса возможна пролонгация.

Что касается баланса риска тромбозов и безопасности длительного профилактического применения антикоагулянтов, то проведенный анализ данных рандомизированного исследования HOKUSAI VTE Cancer позволил уточнить основные закономерности, касающиеся профилактики рецидивирующих тромбозов у онкологических пациентов, в том числе при наличии тромбоцитопении [31]. Одним из ключевых выводов является тот факт, что даже умеренное снижение уровня тромбоцитов ($\leq 100 \times 10^9/\text{л}$) существенно повышает риск геморрагических осложнений на фоне АКТ. Так, в течение 180 дней наблюдения частота крупных кровотечений в группе пациентов с тромбоцитопенией составила 9,0 %, а клинически значимых умеренных кровотечений – 17,9 %. В группе без тромбоцитопении аналогичные показатели составили 4,0 и 9,6 % соответственно, что подтверждает удвоение риска кровотечений у пациентов с пониженным уровнем тромбоцитов. Эти данные подтверждают необходимость продолжения АКТ у онкологических пациентов с активным заболеванием даже при наличии умеренной тромбоцитопении при условии контроля за уровнем безопасности. Полученные нами клинические данные о частоте массивных (6,1 %) и клинически значимых умеренных (21,2 %) кровотечений у пациенток, получавших длительную АКТ в течение 60–72 месяцев, полностью со-

ответствуют международным наблюдениям, представленным в работе R. Patell с соавт. [26], где суммарная частота кровотечений при антикоагуляции в течение 6 месяцев достигала 24,8 % у пациентов с тромбоцитопенией. Таким образом, даже при пролонгированной терапии частота осложнений не выходит за ожидаемые пределы, а сама терапия может быть продолжена при индивидуальном контроле рисков, особенно у больных с высоким риском рецидива ВТЭ.

Таким образом, как данные международных и российских исследований, так и результаты настоящего наблюдения свидетельствуют о клинической целесообразности и безопасности длительной АКТ у пациенток с онкологическими заболеваниями высокого тромботического риска. Продолжительность лечения свыше 6 месяцев, особенно при индивидуализированном контроле лабораторных показателей, таких как уровень D-димера, ассоциирована со снижением вероятности рецидивов без существенного роста частоты тяжелых геморрагических осложнений, что должно учитываться при формировании персонализированных стратегий вторичной профилактики тромбозов.

Ограничения исследования / Study limitations

Одним из ограничений исследования является использование двух методов определения содержания D-димера (турбидиметрия и ИФА), обладающих разной аналитической чувствительностью. Это могло повлиять на точность стратификации пациентов с низким уровнем D-димера, однако большинство клинически значимых случаев сопровождалось выраженным его повышением, что минимизировало влияние данного фактора на интерпретацию результатов.

Заключение / Conclusion

На основании проведенного проспективного сравнительного исследования установлено, что длительная АКТ у пациенток с РЯ III–IV стадии обеспечивает клинически значимое снижение частоты рецидивов тромботических осложнений при допустимом уровне геморрагического риска. Полученные данные подтверждают прогностическую ценность комплексной стратификации по шкалам Khorana, Vienna-CATS и Tic-Opco, при этом наибольшая дискриминационная способность в выявлении пациенток высокого риска установлена для моделей, включающих биомаркеры коагуляционного каскада и генетические предикторы. В течение 60–72 месяцев наблюдения в основной группе рецидивы ВТЭ были зарегистрированы у 18,2 % пациенток, включая 12,1 % случаев ТГВ и 6,1 % эпизодов ТЭЛА. Анализ временной динамики показал, что наибольшее число рецидивов (66,7 %) произошло в первые 12 месяцев терапии, что подчеркивает необходимость интенсификации профилак-

тики в этот период. В группе сравнения, не получавшей антикоагулянтов, частота тромбозов составила 16,7 %, что отражает постепенное накопление отложенного риска на фоне агрессивного противоопухолевого воздействия и сохраняющейся гиперкоагуляции. Частота массивных кровотечений (6,1 %) и клинически значимых умеренных кровотечений (21,2 %) не превышала аналогичные показатели в крупных международных исследованиях, что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности при условии регулярного мониторинга и персонализированного выбора антикоагулянта.

Учитывая сохраняющийся риск рецидивов в отдаленные сроки и наличие факторов персистирующей протромботической активности, пролонгированная АКТ должна рассматриваться как предпочтительная стратегия вторичной профилактики у данной категории пациенток, особенно при наличии биохимических и молекулярно-генетических маркеров высокого риска. Полученные результаты подкрепляют актуальность внедрения персонализированных алгоритмов ведения онкологических пациенток с целью повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной профилактики и модификации терапии в динамике.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 18.03.2025. В доработанном виде: 11.04.2025. Принята к печати: 14.04.2025. Опубликована: 30.04.2025.	Received: 18.03.2025. Revision received: 11.04.2025. Accepted: 14.04.2025. Published: 30.04.2025.
Вклад авторов	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 финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета, протокол № 34-20 от 09.12.2020.	The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study design was approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University, Protocol No. 34-20 dated of 09.12.2020.
Раскрытие данных	Data sharing
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 спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения следует направлять на почтовый ящик alvorohev@gmail.com. Лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The study protocol, statistical analysis plan, principles of analysis, and all individual participant data collected during the study will be made available after de-identification to investigators whose proposed use of the data has been approved by an independent review committee appointed for this purpose ("trained facilitator"), for meta-analysis 3 months and up to 5 years after publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox alvorohev@gmail.com. Individuals requesting data will be required to sign a data access agreement.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

- Becattini C., Di Nisio M., Franco L. et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: the dark side of the moon. *Cancer Treat Rev.* 2021;96:102190. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102190>.
- Cohen A., Lim C.S., Davies A.H. Venous thromboembolism in gynecological malignancy. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(9):1970–8. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001111>.
- Salinaro J.R., McQuillen K., Stemple M. et al. Incidence of venous thromboembolism among patients receiving neoadjuvant chemotherapy

for advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(4):491–7. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000980>.

- Moufarrij S., Sassine D., Basaran D., Jewell E.L. Assessing the need for venous thromboembolism prophylaxis at the time of neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer: a literature review. *Gynecol Oncol.* 2023;170:167–71. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.01.012>.
- Marques I.S., Tavares V., Savva-Bordalo J. et al. Long non-coding RNAs: bridging cancer-associated thrombosis and clinical outcome of ovarian

- cancer patients. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):140. <https://doi.org/10.3390/ijms25010140>.
6. Дерябина В.А., Матухин В.И., Рухляда Н.Н. и др. Риски тромботических осложнений у пациентов с раком яичников и некоторые аспекты безопасности применения антифибринолитических гемостатических средств. *Акушерство и гинекология.* 2023;(10):60–9. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.107>.
 7. Han L., Chen Y., Zheng A., Chen H. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients with ovarian cancer during neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Cancer Res.* 2023;13(5):2126–34.
 8. Григорьева К.Н., Гашимова Н.Р., Цибизова В.И. Коррекция гемостаза в лечении и реабилитации пациентов с COVID-19. *Реабилитология.* 2023;1(1):49–59. <https://doi.org/10.17749/2949-5873/rehabil.2023.3>.
 9. Levi M. Disseminated intravascular coagulation in cancer: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(4):342–7. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687890>.
 10. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>.
 11. Khorana A.A., Mackman N., Falanga A. et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y>.
 12. Ay C., Dunkler D., Marosi C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116(24): 377–82. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270116>.
 13. Martín 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>.
 14. Шульман С., Макацария А.Д., Воробьев А.В. и др. Злокачественные новообразования и тромбозы. *Акушерство и гинекология.* 2019;(7):14–23. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.7.14-23>.
 15. Петриков А.С., Вавилова Т.В., Варданян А.В. и др. Первичная профилактика венозных тромбозомболических осложнений низкомолекулярными гепаринами у хирургических пациентов – 2024: резолюция Совета экспертов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2024;17(2):251–78. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2024.250>.
 16. Fujisaki T., Sueta D., Yamamoto E. et al. Comparing anticoagulation strategies for venous thromboembolism associated with active cancer: a systematic review and meta-analysis. *JACC CardioOncol.* 2024;6(1):99–113. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.009>.
 17. Talmor-Barkan Y., Yacovzada N.-S., Rossman H. et al. Head-to-head efficacy and safety of rivaroxaban, apixaban, and dabigatran in an observational nationwide targeted trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;9(1):26–37. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac063>.
 18. Cohen A.T., Hamilton M., Mitchell S.A. et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144856>.
 19. Farge D., Frere C., Connors J.M. et al.; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):e334–e347. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00160-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00160-7).
 20. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Guideline update. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):3063–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00294>.
 21. Barca-Hernando M., Lopez-Ruz S., Marin-Romero S. et al. Comparison of long-term complications in cancer patients with incidental and acute symptomatic venous thromboembolism. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1118385. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1118385>.
 22. Lanting V.R., Takada T., Bosch F.T.M. et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: an individual patient data meta-analysis and development of a prediction model. *Thromb Haemost.* 2024 Oct 16. <https://doi.org/10.1055/a-2418-3960>.
 23. Khorana A.A., McCrae K.R., Milentijevic D. et al. Duration of anticoagulant therapy and VTE recurrence in patients with cancer. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3833–40. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-4661-3>.
 24. Dave H.M., Khorana A.A. Management of venous thromboembolism in patients with active cancer. *Cleve Clin J Med.* 2024;91(2):109–17. <https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.23017>.
 25. Moik F., Colling M., Mahé I. et al. Extended anticoagulation treatment for cancer-associated thrombosis-Rates of recurrence and bleeding beyond 6 months: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2022;20(3):619–34. <https://doi.org/10.1111/jth.15599>.
 26. Хизроева Д.Х., Асланова З.Д., Солопова А.Г. и др. Роль внеклеточных ловушек нейтрофилов в прогрессии рака и развитии тромбозов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2024;18(1):55–67. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.475>.
 27. Воробьев А.В., Эйнуллаева С.Э., Бородулин А.С. и др. Влияние COVID-19 на тромботические осложнения у онкологических больных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2024;18(3):286–99. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.519>.
 28. Воробьев А.В., Солопова А.Г., Бицадзе В.О. и др. Сравнение эффективности шкал Khorana, Vienna CATS, TIC-Онко и соотношения vWF/ADAMTS13 в выявлении высокого риска тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2025;18(1): 71–9. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2025.308>.
 29. Bertolotti L., Girard P., Elias A. et al., INNOVTE CAT Working Group. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated cancer patients: diagnosis and treatment. *Arch Cardiovasc Dis.* 2024;117(1):84–93. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2023.11.006>.
 30. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Современные подходы к профилактике венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с активным раком. *Атеротромбоз.* 2022;12(2):44–62. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-44-62>.
 31. Patell R., Hsu C., Shi M. et al. Impact of mild thrombocytopenia on bleeding and recurrent thrombosis in cancer. *Haematologica.* 2024;109(6):1849–56. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284192>.

References:

1. Becattini C., Di Nisio M., Franco L. et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: the dark side of the moon. *Cancer Treat Rev.* 2021;96:102190. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102190>.
2. Cohen A., Lim C.S., Davies A.H. Venous thromboembolism in gynecological malignancy. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(9):1970–8. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001111>.
3. Salinaro J.R., McQuillen K., Stemple M. et al. Incidence of venous thromboembolism among patients receiving neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(4):491–7. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000980>.
4. Moufarrij S., Sassine D., Basaran D., Jewell E.L. Assessing the need for venous thromboembolism prophylaxis at the time of neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer: a literature review. *Gynecol Oncol.* 2023;170:167–71. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.01.012>.
5. Marques I.S., Tavares V., Savva-Bordalo J. et al. Long non-coding RNAs: bridging cancer-associated thrombosis and clinical outcome of ovarian cancer patients. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):140. <https://doi.org/10.3390/ijms25010140>.
6. Deryabina V.A., Matukhin V.I., Rukhlada N.N. et al. Risks of thrombotic complications in patients with ovarian cancer and some safety aspects of using antifibrinolytic hemostatic agents. [Riski tromboticheskikh oslozhnenij u pacientov s rakom yaichnikov i nekotorye aspekty bezopasnosti primeneniya antifibrinoliticheskikh gemostaticheskikh sredstv]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2023;(10):60–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2023.107>.
7. Han L., Chen Y., Zheng A., Chen H. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients with ovarian cancer during neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Cancer Res.* 2023;13(5):2126–34.
8. Grigoreva K.N., Gashimova N.R., Tsbizova V.I. Hemostasis correction in the treatment and rehabilitation of COVID-19 patients. [Korrekcija

- gemostaza v lechenii i rehabilitacii pacientov s COVID-19]. *Journal of Medical Rehabilitation*. 2023;1(1):49–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2949-5873/rehabil.2023.3>.
9. Levi M. Disseminated intravascular coagulation in cancer: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(4):342–7. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687890>.
10. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>.
11. Khorana A.A., Mackman N., Falanga A. et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y>.
12. Ay C., Dunkler D., Marosi C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24): 377–82. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270116>.
13. Martín 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>.
14. Schulman S., Makatsariya A.D., Vorobev A.V. et al. Malignant neoplasms and thromboses. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya i trombozy]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(7):14–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.7.14-23>.
15. Petrikov A.S., Vavilova T.V., Vardanyan A.V. et al. Primary prevention of venous thromboembolism with low molecular weight heparins in surgical patients – 2024: Council of Experts resolution. [Pervichnaya profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij nizkomolekulyarnymi geparinami u hirurgicheskikh pacientov – 2024: rezolyuciya Soveta ekspertov]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024;17(2):251–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2024.250>.
16. Fujisaki T., Sueta D., Yamamoto E. et al. Comparing anticoagulation strategies for venous thromboembolism associated with active cancer: a systematic review and meta-analysis. *JACC CardioOncol*. 2024;6(1):99–113. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.009>.
17. Talmor-Barkan Y., Yacovzada N.-S., Rossmann H. et al. Head-to-head efficacy and safety of rivaroxaban, apixaban, and dabigatran in an observational nationwide targeted trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;9(1):26–37. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac063>.
18. Cohen A.T., Hamilton M., Mitchell S.A. et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144856>.
19. Farge D., Frere C., Connors J.M. et al.; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):e334–e347. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00160-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00160-7).
20. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Guideline update. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):3063–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00294>.
21. Barca-Hernando M., Lopez-Ruz S., Marin-Romero S. et al. Comparison of long-term complications in cancer patients with incidental and acute symptomatic venous thromboembolism. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1118385. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1118385>.
22. Lanting V.R., Takada T., Bosch F.T.M. et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: an individual patient data meta-analysis and development of a prediction model. *Thromb Haemost*. 2024 Oct 16. <https://doi.org/10.1055/a-2418-3960>.
23. Khorana A.A., McCrae K.R., Milentijevic D. et al. Duration of anticoagulant therapy and VTE recurrence in patients with cancer. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3833–40. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-4661-3>.
24. Dave H.M., Khorana A.A. Management of venous thromboembolism in patients with active cancer. *Cleve Clin J Med*. 2024;91(2):109–17. <https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.23017>.
25. Moik F., Colling M., Mahé I. et al. Extended anticoagulation treatment for cancer-associated thrombosis-Rates of recurrence and bleeding beyond 6 months: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2022;20(3):619–34. <https://doi.org/10.1111/jth.15599>.
26. Khizroeva J.Kh., Aslanova Z.D., Solopova A.G. et al. The role of neutrophil extracellular traps in cancer progression and thrombosis development. [Rol' vnekletochnykh lovushek nejtrofilov v progressii raka i razvitiia trombozov]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):55–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.475>.
27. Vorobev A.V., Einullaeva S.E., Borodulin A.S. et al. COVID-19 impact on thrombotic complications in cancer patients. [Vliyaniye COVID-19 na tromboticheskie oslozhneniya u onkologicheskikh bol'nykh]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(3):286–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.519>.
28. Vorobev A.V., Solopova A.G., Bitsadze V.O. et al. Comparative estimation of the effectiveness of the Khorana, Vienna CATS, and TIC-Onco scores and the vWF/ADAMTS13 ratio in identifying a high risk of thrombotic complications in patients with malignant neoplasms. [Sravnenie effektivnosti shkal Khorana, Vienna CATS, TIC-Onco i sootnosheniya vWF/ADAMTS13 v vyvaylenii vysokogo riska tromboticheskikh oslozhnenij u bol'nykh zlokachestvennymi novoobrazovaniyami]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025;18(1):71–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2025.308>.
29. Bertolotti L., Girard P., Elias A. et al., INNOVTE CAT Working Group. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated cancer patients: diagnosis and treatment. *Arch Cardiovasc Dis*. 2024;117(1):84–93. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2023.11.006>.
30. Fedotkina Yu.A., Panchenko E.P. Modern approaches to the prevention of venous thromboembolic complications in patients with active cancer. [Sovremennyye podhody k profilaktike venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij u pacientov s aktivnym rakom]. *Aterotromboz*. 2022;12(2):44–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-44-62>.
31. Patell R., Hsu C., Shi M. et al. Impact of mild thrombocytopenia on bleeding and recurrent thrombosis in cancer. *Haematologica*. 2024;109(6):1849–56. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284192>.

Сведения об авторах / About the authors:

Воробьев Александр Викторович, к.м.н. / **Alexander V. Vorobev**, MD, PhD. E-mail: alvorobev@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>. Scopus Author ID: 57191966265. WoS ResearcherID: F-8804-2017. eLibrary SPIN-code: 5806-7062.

Солопова Антонина Григорьевна, д.м.н., проф. / **Antonina G. Solopova**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. WoS ResearcherID: Q-1385-2015.

Ломакин Никита Валерьевич, д.м.н., профессор / **Nikita V. Lomakin**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8830-7231>.

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., проф., профессор ПАХ / **Victoria O. Bitsadze**, MD, Dr Sci Med, Prof., Professor RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. WoS ResearcherID: F-8409-2017.

Ким Милана Владимировна / **Milana V. Kim**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1570-1163>.

Григорьева Кристина Николаевна, к.м.н. / **Kristina N. Grigoreva**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Гадацкая Карина Васильевна / **Karina V. Gadatskaia**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7433-9086>.

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., проф. / **Vsevolod N. Galkin**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>.

Уткин Дмитрий Олегович, к.м.н. / **Dmitry O. Utkin**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6620-2073>. eLibrary SPIN-code: 2368-7127.

Элалами Исмаил, д.м.н., проф. / **Ismail Elalamy**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. WoS ResearcherID: AAC-9695-2019.

Макацария Александр Давидович, д.м.н., проф., академик ПАХ / **Alexander D. Makatsariya**, MD, Dr Sci Med, Prof., Academician of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. WoS ResearcherID: M-5660-2016.