

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 4

<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.



К вопросу о рецидивирующих тромбозах у онкологических больных

К.Н. Григорьева¹, В.О. Бицадзе¹, А.В. Воробьев¹, А.Г. Солопова¹, Д.Х. Хизроева¹,
А.З. Якубов¹, Д.Ю. Унгиадзе², И.С. Калашникова¹, Д.О. Уткин³, Д.В. Блинов^{4,5,6},
Ж.-К. Гри^{1,7}, И. Элалами^{1,8,9}, Г. Геротзиафас^{1,8,9}, А.Д. Макацария¹

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

²Батумский государственный университет имени Шота Руставели; Грузия, 6010 Батуми, ул. Ниношвили, д. 35;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 115446 Москва, Коломенский проезд, д. 4;

⁴Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 101000 Москва, Лялин переулок, д. 11–13/1;

⁵АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза»;
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, с. 1–1а;

⁶ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии
Федерального медико-биологического агентства»; Россия, Московская область, деревня Голубое, ул. Родниковая, стр. 6, к. 1;

⁷Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

⁸Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

⁹Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4

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

Резюме

Цель: выявить ключевые патогенетические факторы и триггеры, ассоциированные с рецидивирующими венозными тромбозами (ВТЭО) у онкогинекологических пациенток.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование, включившее 3 группы онкогинекологических пациенток: 155 женщин с эпизодами тромбозов в анамнезе (группа I), 66 пациенток с рецидивирующими тромбозами при раке яичников III–IV стадии (группа II) и 72 пациентки с опухолями женских половых органов, перенесшие COVID-19 (группа III). Всем пациенткам выполнена комплексная оценка врожденных тромбофилий (FV Leiden, протромбин G20210A, MTHFR C677T, PAI-1, тромбоцитарные гликопротеины), приобретенных тромбофилий (антитела к β_2 -GP1, аннексину V, протромбину), а также маркеров эндотелиальной дисфункции – фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor vWF) и металлопротеазы ADAMTS-13 и тромбовоспалительного синдрома (D-димер). Статистический анализ проведен с использованием непараметрических тестов при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что рецидивирующие ВТЭО у онкогинекологических пациенток формируются на фоне высокой распространенности врожденных и приобретенных тромбофилий, нарушений оси vWF/ADAMTS-13 и активации тромбовоспалительного синдрома. В группе I генетические формы тромбофилии выявлены у 145 (93,6 %) пациенток, причем мультигенные варианты встречались у 113 (72,9 %), циркуляция антифосфолипидных антител (АФА) обнаружена у 87 (55,8 %) больных. В группе II генетическая тромбофилия выявлена у 44 (66,7 %) женщин, циркуляция АФА – у 31 (47,0 %); медианный уровень vWF составил 1513 МЕ/л ($p < 0,05$), содержание D-димера превышало 1500 нг/мл у 48 (72,7 %) пациенток (медиана 2700 нг/мл). В группе III рецидивы ВТЭО зарегистрированы у 39 (54,2 %) пациенток; медианный уровень vWF достигал 3450 МЕ/л, содержание ADAMTS-13 было снижено до 220 МЕ/л по сравнению с группами I и II ($p < 0,01$). Уровень D-димера превышал 1500 нг/мл у 33

(84,6 %) пациенток (медиана 2900 нг/мл). Циркуляция АФА выявлена у 28 (71,8 %) пациенток с рецидивами. Риск рецидива при перенесенном COVID-19 был выше на 70 % (относительный риск (ОР) = 1,7; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 1,1–2,8; $p < 0,05$).

Заключение. Рецидивирующие ВТЭО у онкогинекологических пациенток имеют многофакторную природу, обусловленную совокупностью врожденных и приобретенных тромбофилических состояний, эндотелиальной дисфункцией и тромбовоспалительного синдрома, а перенесенный COVID-19 значительно усугубляет эти нарушения. Полученные данные подчеркивают необходимость комплексной оценки факторов риска и индивидуализированного подхода к профилактике рецидивов ВТЭО в данной популяции пациентов.

Ключевые слова: онкогинекология, рецидивирующие венозные тромбоэмболические осложнения, ВТЭО, тромбофилия, антифосфолипидные антитела, АФА, фактор фон Виллебранда, vWF, металлопротеаза ADAMTS-13, тромбовоспаление, эндотелиальная дисфункция, коронавирусная инфекция, COVID-19, факторы риска, триггеры

Для цитирования: Григорьева К.Н., Бицадзе В.О., Воробьев А.В., Солопова А.Г., Хизроева Д.Х., Якубов А.З., Унгиадзе Д.Ю., Калашникова И.С., Уткин Д.О., Блинов Д.В., Гри Ж.-К., Элалами И., Геротзиафас Г., Макацария А.Д. К вопросу о рецидивирующих тромбозах у онкологических больных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(4):514–523. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.667>.

On the issue of recurrent thrombosis in cancer patients

*Kristina N. Grigoreva¹, Victoria O. Bitsadze¹, Alexander V. Vorobev¹, Antonina G. Solopova¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹,
Amram Z. Iakubov¹, Jumber Yu. Ungiadze², Irina S. Kalashnikova¹, Dmitry O. Utkin³, Dmitry V. Blinov^{4,5,6},
Jean-Christophe Gris^{1,7}, Ismail Elalamy^{1,8,9}, Grigorios Gerotziafas^{1,8,9}, Alexander D. Makatsariya¹*

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

²Shota Rustaveli Batumi State University; 35 Ninoshvili Str., Batumi 6010, Georgia;

³Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 4 Kolomensky Proezd, Moscow 115446, Russia;

⁴Institute for Preventive and Social Medicine; 11–13/1 Lyalin Pereulok, Moscow 101000, Russia;

⁵Moscow Haass Medical – Social Institute; 5 bldg. 1–1a, 2-ya Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia;

⁶Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Federal Medical-Biological Agency;
6 bldg. 1, Rodnikovaya Str., Village Goluboe, Moscow region 141551, Russia;

⁷University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

⁸Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, Paris 75006, France;

⁹Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, Paris 75020, France

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

Abstract

Aim: to identify the key pathogenic factors and triggers associated with recurrent venous thromboembolic events (VTE) in gynaecological oncology patients.

Materials and Methods. There was conducted a retrospective cohort study with three groups of gynaecological oncology patients: 155 women with a history of thrombosis episodes (Group I), 66 patients with recurrent thrombosis and stage III–IV ovarian cancer (Group II), and 72 patients with tumours of the female genital organs who had previously contracted SARS-CoV-2 infection (Group III). All patients underwent comprehensive assessments for congenital thrombophilia (FV Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C677T, PAI-1 and platelet glycoproteins), acquired thrombophilia (anti- β_2 -GP1 antibodies, anti-annexin V antibodies, and anti-prothrombin antibodies), and markers of endothelial dysfunction – von Willebrand factor (vWF) and metalloprotease ADAMTS-13, and thromboinflammatory syndrome (D-dimer). Statistical analysis was performed using non-parametric tests at a significance level set at $p < 0.05$.

Results. Recurrent VTE in gynaecological oncology patients was found to develop upon high prevalence of congenital and acquired thrombophilia, vWF/ADAMTS-13 axis disorders, and activation of the thromboinflammatory syndrome. In group I,

genetic thrombophilia was detected in 145 patients (93.6 %), with multigenic variants occurring in 113 patients (72.9 %); antiphospholipid antibodies (aPL) circulation was found in 87 patients (55.8 %). In group II, genetic thrombophilia was detected in 44 (66.7 %) women and aPL circulation in 31 (47.0 %); the median vWF level was 1513 IU/L ($p < 0.05$); D-dimer levels exceeded 1500 ng/ml in 48 patients (72.7 %) with median 2700 ng/ml. In group III, recurrent VTE were observed in 39 (54.2 %) patients. The median vWF level was 3450 IU/L and ADAMTS-13 level was reduced down to 220 IU/L ($p < 0.01$) compared to group I and group II. The D-dimer level exceeded 1500 ng/ml in 33 patients (84.6 %) with median 2900 ng/ml. Circulating aPL was detected in 28 patients (71.8 %) with relapses. COVID-19 convalescent patients had 70 % higher recurrence risk (relative risk (RR) = 1.7; 95 % confidential interval (CI) = 1.1–2.8; $p < 0.05$).

Conclusion. Recurrent VTE in oncogynaecological patients has a multifactorial etiology, collectively accounted for by congenital and acquired thrombophilia, endothelial dysfunction, and thromboinflammatory syndrome, which may be profoundly exacerbated by previous SARS-CoV-2 infection. The data obtained emphasize a need for comprehensively assessing risk factors and applying an individualized approach to prevent VTE recurrence in this patient group.

Keywords: oncogynecology, recurrent venous thromboembolic events, VTE, thrombophilia, antiphospholipid antibodies, aPL, von Willebrand factor, vWF, metalloprotease ADAMTS-13, thromboinflammation, endothelial dysfunction, coronavirus infection, COVID-19, risk factors, triggers

For citation: Grigoreva K.N., Bitsadze V.O., Vorobev A.V., Solopova A.G., Khizroeva J.Kh., Iakubov A.Z., Ungiadze J.Yu., Kalashnikova I.S., Utkin D.O., Blinov D.V., Gris J.-C., Elalamy I., Gerotziakas G., Makatsariya A.D. On the issue of recurrent thrombosis in cancer patients. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(4):514–523. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.667>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Онкогинекологические пациентки имеют высокий риск венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) из-за сочетания злокачественного процесса и агрессивного противоопухолевого лечения.
- ▶ Врожденные тромбофилии, такие как мутации FV Leiden и протромбина G20210A, ассоциированы с повышенным риском тромбозов.
- ▶ Циркуляция антифосфолипидных антител (АФА) часто выявляется у онкологических пациентов и способствует рецидивам ВТЭО.

Что нового дает статья?

- ▶ Установлена высокая частота мультигенной и сочетанной тромбофилии как предиктора рецидивирующих ВТЭО у онкогинекологических пациенток.
- ▶ Показана значимость нарушений оси vWF/ADAMTS-13 как маркера эндотелиальной дисфункции при рецидивирующих тромбозах.
- ▶ Обоснована необходимость комплексной оценки врожденных, приобретенных и воспалительных факторов для стратификации риска рецидивов ВТЭО.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ В практику может быть внедрен мониторинг показателей vWF и ADAMTS-13 для оценки риска рецидивов ВТЭО и коррекции антикоагулянтной терапии.
- ▶ Планирование профилактики ВТЭО у онкогинекологических больных будет учитывать наличие генетической тромбофилии, а также АФА и их титр, что позволит индивидуализировать длительность и интенсивность терапии.
- ▶ У пациенток, перенесших COVID-19, могут быть применены более агрессивные стратегии антикоагулянтной профилактики с учетом повышенного риска рецидивов ВТЭО.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Oncogynaecological patients are at high risk of venous thromboembolic complications (VTE) when cancer *per se* is combined with aggressive antitumor treatment.
- ▶ Congenital thrombophilias, such as the FV Leiden and prothrombin G20210A mutations, are associated with elevated thrombosis risk.
- ▶ Circulation of antiphospholipid antibodies (aPL) is often found in cancer patients that contributes to VTE recurrence.

What are the new findings?

- ▶ It has been established that a high frequency of multigenic and combined thrombophilia is a predictor for recurrent VTE in oncogynaecological patients.
- ▶ The importance of altered vWF/ADAMTS-13 axis as an indicator of endothelial dysfunction in case of recurrent thrombosis is demonstrated.
- ▶ The need for comprehensively assessing congenital, acquired and inflammatory factors to stratify risk of recurrent VTE has been substantiated.

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

- ▶ Monitoring of vWF and ADAMTS-13 can be introduced into practice to assess a risk of recurrent VTE and proper anticoagulant therapy.
- ▶ While planning VTE prevention in oncogynaecological patients, detected genetic thrombophilia and aPL, as well as related titer range should be taken into account allowing to personalize therapy duration and extent.
- ▶ COVID-19 convalescent patients may be applied with more aggressive anticoagulant prophylaxis strategies taking into account increased recurrent VTE risk.

Введение / Introduction

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности у онкологических больных. По данным различных исследований, тромбозы венозного русла встречаются у 10–20 % пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) и значительно ухудшают прогноз заболевания, снижая как общую, так и безрецидивную выживаемость [1–3]. Эти осложнения особенно актуальны при злокачественных опухолях женской репродуктивной системы, характеризующихся высокой тромбогенностью и частым вовлечением сосудистого эндотелия в патологический процесс [4, 5].

Несмотря на внедрение профилактических стратегий, направленных на снижение тромботического риска у онкологических пациентов, частота рецидивирующих ВТЭО остается высокой, достигая, по данным ряда авторов, 20–30 % даже на фоне антикоагулянтной терапии [6, 7]. Рецидивы тромбозов не только ухудшают качество жизни больных и препятствуют проведению противоопухолевого лечения, но и повышают риск фатальных осложнений, таких как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).

До настоящего времени вопросы частоты, клинических особенностей и факторов риска рецидивирующих ВТЭО у онкогинекологических пациенток остаются предметом обсуждения. Особое значение придается таким потенциальным триггерам рецидивов, как врожденные формы тромбофилии (мутации FV Leiden, протромбина G20210A и др.), приобретенные тромбофилии (циркуляция антифосфолипидных антител – АФА), а также феномен тромбовоспаления, отражающий эндотелиальную дисфункцию и системный воспалительный ответ на опухолевый процесс и сопутствующие инфекции. Недостаточно изучено влияние этих механизмов в зависимости от нозологической формы опухоли, стадии заболевания и таких факторов, как сопутствующая инфекция (в частности, COVID-19), дополнительно усиливающая эндотелиальное повреждение и гиперкоагуляцию.

Цель: выявить ключевые патогенетические факторы и триггеры, ассоциированные с рецидивирующими ВТЭО у онкогинекологических пациенток.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено ретроспективное когортное исследование, направленное на изучение факторов риска и триггеров рецидивирующих ВТЭО у онкогинекологических пациенток. В исследование включены 3 независимые группы пациенток, отобранных из общей когорты женщин с ЗНО органов репродуктивной си-

стемы, которые наблюдались в Онкологическом центре № 1 ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: женщины старше 18 лет с гистологически подтвержденными ЗНО органов репродуктивной системы – рак яичников (РЯ), рак шейки матки (РШМ), рак тела матки (РТМ) и рак вульвы (РВ); наличие документированного эпизода венозного тромбоза – тромбоза глубоких вен (ТГВ), ТЭЛА или тромбоза редкой локализации в анамнезе или в процессе лечения; наличие информированного согласия на использование клинических данных, отсутствие письменного отказа от обработки медицинской информации.

Критерии исключения: отсутствие документального подтверждения тромбоза (неверифицированные эпизоды); пациентки с неполными данными медицинской документации, не позволяющими оценить наличие рецидивов.

Группы пациенток / Patient groups

В исследование включены 3 независимые группы онкогинекологических пациенток, у которых изучались причины и триггеры рецидивирующих ВТЭО.

Группа I: 155 пациенток с различными формами злокачественных опухолей (РЯ, РШМ, РТМ, РВ), у которых в анамнезе были зарегистрированы эпизоды тромбозов различной локализации, включая рецидивирующие.

Группа II: 66 пациенток с РЯ III–IV стадии, у которых в процессе противоопухолевого лечения были рецидивирующие эпизоды ВТЭО.

Группа III: 72 пациентки со злокачественными опухолями женских половых органов, перенесшие инфекцию COVID-19 в период противоопухолевого лечения.

В составе группы I наибольшую долю пациенток составили женщины с РЯ – 65 (41,9 %) и РТМ – 50 (32,3 %), пациенток с РШМ было 35 (22,6 %) и только 5 (3,2 %) с РВ. Среди пациенток с РЯ акушерские тромбоэмболические осложнения в анамнезе были отмечены у 29 (44,6 %), эпизоды ТГВ – у 20 (30,8 %), ТЭЛА – у 5 (7,7 %) и тромбозы атипичных локализаций – у 8 (12,3 %). У пациенток с РТМ акушерские ВТЭО встречались у 22 (44,0 %), ТГВ – у 18 (36,0 %), ТЭЛА – у 5 (10,0 %) и тромбозы атипичных локализаций – у 5 (10,0 %). В группе больных РШМ акушерские ВТЭО зафиксированы у 17 (48,6 %), ТГВ – у 13 (37,1 %), ТЭЛА – у 4 (11,4 %) и тромбозы атипичных локализаций – у 4 (11,4 %). Среди женщин с РВ акушерские ВТЭО выявлены у 3 (60,0 %), ТГВ – у 2 (40,0 %), ТЭЛА и тромбозы атипичных локализаций не зарегистрированы.

В состав группы II вошли 66 пациенток с РЯ III–IV стадии, у которых в процессе противоопухолевого ле-

чения развились рецидивирующие эпизоды ВТЭО. Все пациентки находились в стабильном клиническом состоянии, которое по Шкале оценки тяжести состояния (англ. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) соответствовало 0–2 баллам. Преобладающим гистологическим типом опухоли была серозная аденокарцинома.

В группу III вошли 72 пациентки с онкогинекологическими ЗНО, перенесшие тяжелое течение COVID-19: с РЯ – 24 (33,3 %), с РТМ – 22 (30,6 %), с РШМ – 19 (26,4 %) и с РВ – 7 (9,7 %).

Методы исследования / Study methods

У всех пациенток проводилось комплексное лабораторное обследование с оценкой показателей системы гемостаза. В качестве маркера гиперкоагуляционного состояния и эндотелиальной дисфункции анализировали содержание D-димера, фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) и металлопротеазы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13) методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) с использованием наборов TECHNOZYM® (Technoclone, Австрия). Измерение уровня АФА классов IgG и IgM к β_2 -гликопротеину-1 (β_2 -GP1), аннексину V и протромбину (порог положительного результата > 10 МЕ/мл для IgG и > 7 МЕ/мл для IgM) осуществляли методом ИФА с использованием тест-систем Orgentec Diagnostica GmbH (Германия) и генотипирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) мутаций FV Leiden, MTHFR C677T, протромбина G20210A, полиморфизма ингибитора активатора плазминогена-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) G4/G5 и тромбоцитарных гликопротеинов (GPIIb/IIIa, GPIa/IIa, GPIb, GP ADP) с наборами реагентов ООО «НПФ Литех», Россия) на амплификаторах C1000™ Thermal Cycler (Bio-Rad, США).

Статистический анализ / Statistical analysis

Категориальные переменные, такие как частота тромбозов и распространенность маркеров тромбо-

филии, представлены в виде абсолютных значений (n) и процентов (%), межквартильный интервал (IQR) рассчитан для показателей эндотелиальной дисфункции. Сравнение количественных показателей между группами проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Двусторонний уровень значимости считался достигнутым при $p < 0,05$. Данные пациенток вносились в электронную таблицу Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, США), все статистические вычисления выполнены с применением программного пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

Результаты / Results

Рецидивирующие ВТЭО у онкогинекологических пациенток формировались на фоне сочетания врожденных и приобретенных тромбофилических состояний, эндотелиальной дисфункции и тромбовоспалительных механизмов, усугубляемых сопутствующими инфекциями. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток представлена в **таблице 1**.

В группе I, включавшей 155 пациенток с эпизодами тромбозов в анамнезе, наибольшая частота рецидивирующих ВТЭО наблюдалась у женщин с РЯ ($n = 65$; 41,9 %) и РТМ ($n = 50$; 32,3 %), доля пациенток с РШМ – 35 (22,6 %) и с РВ – 5 (3,2 %). Генетические формы тромбофилии были выявлены у 145 (93,6 %) пациенток, причем у 64 (41,3 %) из них в гомозиготной форме и у 113 (72,9 %) в виде мультигенных вариантов. Наиболее распространенными мутациями были FV Leiden – у 32 (20,6 %), мутация протромбина G20210A – у 26 (16,8 %), полиморфизм MTHFR C677T – у 64 (41,3 %) в гомозиготной форме и у 81 (52,3 %) в гетерозиготной. Полиморфизм PAI-1 4G/5G был обнаружен у 44 (28,4 %) пациенток, а различные варианты тромбоцитарных гликопротеинов (GPIIb/IIIa, GPIa/IIa, GPIb, GP ADP) – у 69 (44,5 %). Приобретенные формы тромбофилии, включающие циркулирующие АФА, определялись у 87 (55,8 %) пациенток: антитела к β_2 -GP1 – у 87 (55,8 %), к протромбину – у 61 (39,5 %),

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток.

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients.

Показатель Parameter	Группа I / Group I $n = 155$	Группа II / Group II $n = 66$	Группа III / Group III $n = 72$
Возраст, лет, $M \pm \sigma$ / Age, years, $M \pm \sigma$	56,0 $\pm$ 12,7	59,0 $\pm$ 9,2	57,0 $\pm$ 7,55
Локализация опухоли, n (%) / Tumor localization, n (%):			
рак яичников / ovarian cancer	65 (41,9)	66 (100,0)	24 (33,3)
рак тела матки / uterine body cancer	50 (32,3)	–	22 (30,6)
рак шейки матки / cervical cancer	35 (22,6)	–	19 (26,4)
рак вульвы / vulvar cancer	5 (3,2)	–	7 (9,7)
Стадия опухолевого процесса, n (%) / Tumor stage, n (%):			
II стадия / stage II	42 (27,1)	–	18 (25,0)
III стадия / stage III	83 (53,5)	31 (47,0)	37 (51,4)
IV стадия / stage IV	30 (19,4)	35 (53,0)	17 (23,6)

к аннексину V – у 18 (11,6 %). Сочетанные формы тромбофилии, отражающие наличие одновременно как генетических, так и приобретенных нарушений гемостаза, были зарегистрированы у 87 (55,8 %) пациенток (рис. 1).

В группе II, включавшей 66 пациенток с рецидивирующими тромбозами с РЯ III–IV стадии, основными предикторами повторных эпизодов ВТЭО явились как врожденные, так и приобретенные тромбофилии, а также выраженные признаки тромбовоспалительного синдрома и эндотелиальной дисфункции. Генетические формы тромбофилии были выявлены у 44 (66,7 %) пациенток, среди которых мутация FV Leiden регистрировалась у 27 (40,9 %), протромбина G20210A – у 15 (22,7 %), полиморфизм MTHFR C677T (включая гомо- и гетерозиготные варианты) – у 34 (51,5 %), полиморфизм PAI-1 4G/5G – у 28 (42,4 %), а полиморфизмы тромбоцитарных гликопротеинов – у 30 (45,5 %). Приобретенные формы тромбофилии выявлены у 31 (47,0 %) пациентки, при этом у 14 (21,2 %) из них отмечались высокие титры АФА (более 20 МЕ/мл). Среди приобретенных маркеров наиболее часто определялись антитела к β_2 -GP1 – у 25 (37,9 %) и антитела к протромбину – у 19 (28,8 %). У большинства пациенток с рецидивирующими ВТЭО были выявлены биохимические признаки эндотелиальной дисфункции и активации тромбовоспалительного каскада. Уровень vWF у этих пациенток составил в среднем 1513 (IQR [1126–2114]) МЕ/л при референсных значениях 500–1500 МЕ/л, что превышало норму у 41 (62,1 %) пациентки. Средний уровень ADAMTS-13 был 1337 [1154–1761] МЕ/л, оставаясь в пределах нормы (> 400 МЕ/л). У 48 (72,7 %) женщин уровень D-димера превышал 1500 нг/мл (медиана 2700 [2560–2840] нг/мл). Эти данные подтверждают

ключевую роль нарушений оси vWF/ADAMTS-13 и активации тромбовоспалительного синдрома в формировании рецидивирующих тромбозов у пациенток с РЯ III–IV стадии. Таким образом, данные лабораторного обследования подтверждают, что у пациенток группы II рецидивирующие эпизоды ВТЭО ассоциировались с наличием выраженных признаков эндотелиальной дисфункции (гиперэкспрессия vWF, относительное снижение ADAMTS-13) и активацией тромбовоспалительного каскада (значительное повышение D-димера), что свидетельствует о роли этих нарушений как потенциальных триггеров рецидивов.

В группе III, состоявшей из 72 пациенток с онкогинекологическими опухолями и перенесенной коронавирусной инфекцией, рецидивирующие эпизоды ВТЭО зарегистрированы у 39 (54,2 %) пациенток. Наибольшая частота рецидивов отмечена у пациенток с РЯ – у 16 из 24 (66,7 %) и с РТМ – у 13 из 22 (59,1 %), в то время как у пациенток с РШМ и РВ рецидивы встречались реже – у 7 из 19 (36,8 %) и у 3 из 7 (42,9 %) соответственно. Все 39 пациенток с рецидивами демонстрировали выраженные признаки тромбовоспалительного синдрома: уровень vWF в среднем составил 3450 (IQR [3120–3770]) МЕ/л, что значительно превышает норму (500–1500 МЕ/л). Уровень ADAMTS-13 у этих пациенток был достоверно снижен и составил 220 (IQR [180–290]) МЕ/л при норме > 400 МЕ/л. Концентрация D-димера у пациенток с рецидивами превышала 1500 нг/мл у 33 (84,6 %) женщин, медианное значение – 2900 (IQR [2600–3300]) нг/мл, что более чем в 2 раза превышает норму. АФА были выявлены у 28 из 39 (71,8 %) пациенток с рецидивами: антитела к β_2 -GP1 – у 21 (53,8 %), к протромбину – у 17 (43,6 %), к аннексину V – у 10 (25,6 %). Эти данные подтверждают значительное вовлечение приобретенных иммун-

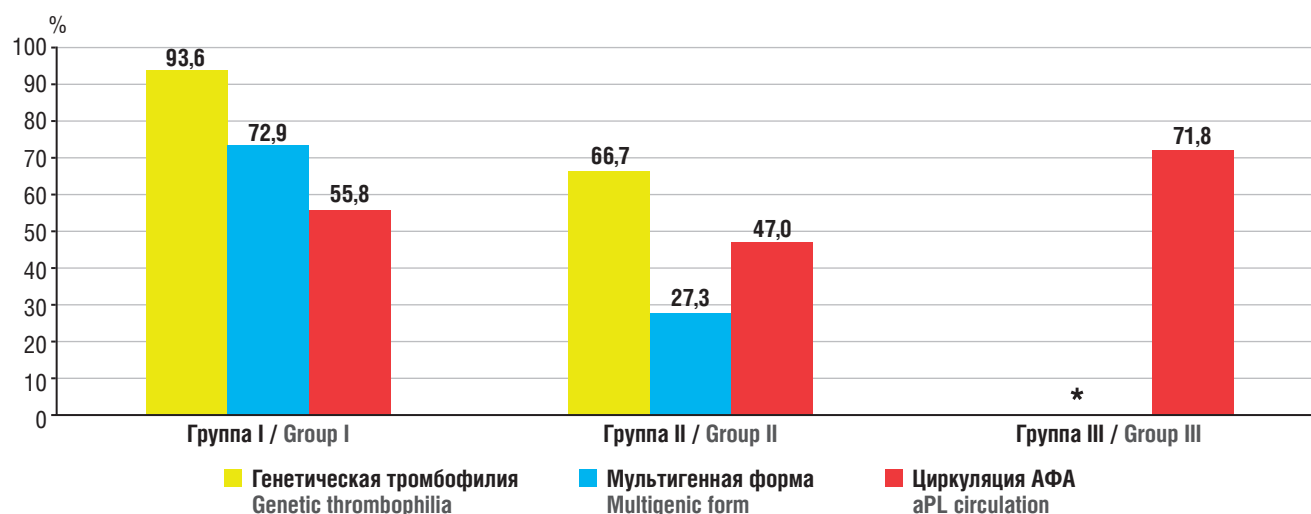


Рисунок 1. Частота генетической и приобретенной тромбофилии.

Примечание: * – анализ на наличие генетических форм тромбофилии не проводился; АФА – антифосфолипидные антитела.

Figure 1. Frequency of genetic and acquired thrombophilia.

Note: * – analysis to assess genetic forms of thrombophilia not performed; aPL – antiphospholipid antibodies.

ных механизмов в патогенез рецидивирующих тромбозов на фоне перенесенной коронавирусной инфекции. Риск рецидивов ВТЭО у пациенток, перенесших COVID-19, был выше на 70 % по сравнению с пациентками без COVID-19 (относительный риск (ОР) = 1,7; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 1,1–2,8).

Обсуждение / Discussion

Полученные данные позволяют расширить представления о патогенезе рецидивирующих ВТЭО у онкогинекологических пациенток. Наша работа подтвердила ключевую роль врожденных и приобретенных тромбофилических состояний, эндотелиальной дисфункции и тромбовоспалительных механизмов, которые в совокупности создают крайне высокий риск рецидивов.

Генетические тромбофилии встречались у подавляющего большинства обследованных женщин: в группе I – у 93,6 %, в группе II – у 66,7 %. Чаще всего диагностировались мутации FV Leiden и MTHFR C677T, а также полиморфизмы PAI-1 и тромбоцитарных гликопротеинов. Эти данные перекликаются с результатами других исследований, где носительство FV Leiden и других мутаций было ассоциировано с ВТЭО [8–10]. В исследованиях W.M. Lijfering с соавт. (2010) [11] и A. Marchiori с соавт. (2007) [12] наличие мутаций FV Leiden или протромбина G20210A увеличивало риск рецидивов ВТЭО более чем в 2 раза, что согласуется с нашим наблюдением увеличенной частоты этих мутаций у женщин с повторными тромбозами. Отдельно следует подчеркнуть высокую распространенность мультигенных вариантов тромбофилии (72,9 % в группе I), поскольку ранее R.Y. Зее с соавт. [13] и P. Иванов с соавт. [14] показали, что комбинация полиморфизмов повышает риск рецидивов более чем в 3 раза по сравнению с изолированными дефектами.

Приобретенные тромбофилии, в частности циркуляция АФА, выявлялись в нашей когорте с высокой частотой: в группе I – в 55,8 %, в группе II – в 47,0 %. Эти показатели превышают данные исследования A.B. Dicks с соавт. (2024), в котором средняя частота циркулирующих АФА у онкологических больных составляла 28–35 % [15]. Наличие высоких титров АФА в нашем исследовании (21,2 % в группе II) также подтверждает роль приобретенных механизмов в формировании тромбозов и согласуется с выводами J.S. Knight и Y. Kanthi (2022), описавших их как характерную особенность пациентов с тяжелым течением ВТЭО [16].

Отдельный интерес представляют показатели оси vWF/ADAMTS-13 как маркера эндотелиальной дисфункции. В нашем исследовании медианный уровень vWF у женщин с рецидивами ВТЭО в группе II достигал 1513 МЕ/л при норме < 1500 МЕ/л. Эти данные важны, поскольку, как показали G.C. Poolen с соавт. (2024), смещение соотношения vWF/ADAMTS-13

в пользу vWF значительно увеличивает риск рецидивов ВТЭО [17].

Важной особенностью нашего исследования стало выделение пациенток с перенесенным COVID-19 (группа III), где частота рецидивов ВТЭО достигала 54,2 %. Это выше, чем данные крупного регистра L. Jara-Palomares с соавт. (2024), где частота ВТЭО у онкологических пациентов с COVID-19 составила 34 % [18], и в целом, согласуется с данными P. Demelo-Rodriguez с соавт. (2023), которые также отмечали значение тромбовоспаления при COVID-19 как триггера тромбозов, в том числе рецидивирующих [19]. В нашей выборке медианный уровень vWF превышал 3400 МЕ/л, значения ADAMTS-13 снижались до 220 МЕ/л, что подтверждает тяжелую эндотелиальную дисфункцию на фоне вирус-индуцированного воспаления. Эти результаты подчеркивают, что COVID-19 усиливает приобретенные механизмы тромбовоспаления у онкогинекологических больных, создавая предпосылки для рецидивов ВТЭО [20, 21].

Проведенное нами исследование позволяет говорить о том, что у онкогинекологических пациенток может формироваться уникальный патогенетический фенотип, включающий сочетание врожденных и приобретенных форм тромбофилии, эндотелиальной дисфункции, активации тромбовоспалительного синдрома и иммунных нарушений, что требует особого внимания к оценке риска рецидивов и индивидуализации антикоагулянтной профилактики.

Заключение / Conclusion

Проведенное исследование показало, что рецидивирующие ВТЭО у онкогинекологических пациенток формируются на фоне комплексного взаимодействия врожденных и приобретенных тромбофилических состояний, эндотелиальной дисфункции и активации тромбовоспалительных механизмов. Наиболее значимыми врожденными предикторами рецидивов являются мутации FV Leiden, протромбина G20210A, MTHFR C677T, полиморфизмы PAI-1 и тромбоцитарных гликопротеинов. Существенный вклад вносят также приобретенные формы тромбофилии, в частности, циркуляция АФА, а также нарушения соотношения vWF/ADAMTS-13 как маркера эндотелиальной дисфункции. Отдельную группу высокого риска составляют пациентки с перенесенной коронавирусной инфекцией, у которых выявлено более выраженное тромбовоспалительное состояние и более высокая частота иммунных нарушений. Полученные данные подтверждают необходимость комплексной оценки врожденных и приобретенных факторов риска при стратификации риска рецидивов ВТЭО у онкогинекологических больных и подчеркивают целесообразность индивидуализации антикоагулянтной профилактики в данной группе больных.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 22.06.2025. В доработанном виде: 11.08.2025. Принята к печати: 25.08.2025. Опубликована: 30.08.2025.	Received: 22.06.2025. Revision received: 11.08.2025. Accepted: 25.08.2025. Published: 30.08.2025.
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 interest.
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 был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета, протокол № 16-20 от 09.12.2020.	The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study design has been approved by the Local Ethics Committee of the Sechenov University, Protocol No. 16-20 dated of 09.12.2020.
Раскрытие данных	Data sharing
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения следует направлять на почтовый ящик alvorobev@gmail.com. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox alvorobev@gmail.com. In order to gain access, data requesters will need 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:

- Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4839–47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.3271>.
- Sørensen H.T., Pedersen L., van Es N. et al. Impact of venous thromboembolism on the mortality in patients with cancer: a population-based cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;34:100739. <https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2023.100739>.
- Bertolotti L., Madridano O., Jiménez D. et al. Cancer-associated thrombosis: trends in clinical features, treatment, and outcomes from 2001 to 2020. *JACC Cardio Oncol.* 2023;5(6):758–72. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2023.09.003>.
- Abu Saadeh F., Norris L., O'Toole S., Gleeson N. Venous thromboembolism in ovarian cancer: incidence, risk factors and impact on survival. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):214–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.06.004>.
- Trugilho I.A., Renni M.J.P., Medeiros G.C. et al. Incidence and factors associated with venous thromboembolism in women with gynecologic cancer. *Thromb Res.* 2020;185:49–54. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.009>.
- 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.* 2025;125(6):589–96. <https://doi.org/10.1055/a-2418-3960>.
- van Hylckama Vlieg M.A.M., Nasserinejad K., Visser C. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant therapy in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2023;64:102194. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102194>.
- Цветовская Г.А., Чикова Е.Д., Лифшиц Г.И. Генетические факторы риска тромбофилии у женщин репродуктивного возраста в Западно-Сибирском регионе. *Фундаментальные исследования.* 2010;(10):72–9.
- Hamidpour M., Ghorbani M., Rezaei-Tavirani M. et al. Factor V Leiden, MTHFR C677T and prothrombin gene mutation G20210A in Iranian patients with venous thrombosis. *IJBC.* 2019;11(3):91–5.
- Hamidpour M., Ghorbani M., Rezaei-Tavirani M. et al. Factor V Leiden, MTHFR C677T and prothrombin gene mutation G20210A in Iranian patients with venous thrombosis. *IJBC.* 2019;11(3):91–5.
- Costa J., Araújo A. The contribution of inherited thrombophilia to venous thromboembolism in cancer patients. *Clin Appl Thromb Hemost.*

- 2024;30:10760296241232864. <https://doi.org/10.1177/10760296241232864>.
11. Lijfering W.M., Middeldorp S., Veeger N.J. et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation*. 2010;121(15):1706–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906347>.
 12. Marchiori A., Mosena L., Prins M.H., Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica*. 2007;92(8):1107–14. <https://doi.org/10.3324/haematol.10234>.
 13. Zee R.Y., Bubes V., Shrivastava S. et al. Genetic risk factors in recurrent venous thromboembolism: A multilocus, population-based, prospective approach. *Clin Chim Acta*. 2009;402(1–2):189–92. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.01.011>.
 14. Ivanov P., Komsa-Penkova R., Kovacheva K. et al. Impact of thrombophilic genetic factors on pulmonary embolism: early onset and recurrent incidences. *Lung*. 2008;186(1):27–36. <https://doi.org/10.1007/s00408-007-9061-7>.
 15. Dicks A.B., Moussallem E., Stanbro M. et al. A comprehensive review of risk factors and thrombophilia evaluation in venous thromboembolism. *J Clin Med*. 2024;13(2):362. <https://doi.org/10.3390/jcm13020362>.
 16. Knight J.S., Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin Immunopathol*. 2022;44(3):347–62. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00916-w>.
 17. Poolen G.C., Urbanus R.T., Roest M. et al. Elevated levels of (active) von Willebrand factor during anticoagulation are associated with early recurrence of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2025 May 13:S1538-7836(25)00313-7. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2025.04.030>.
 18. Jara-Palomares L., Bikdeli B., Jiménez D. et al.; RIETE Investigators. Risk of recurrence after discontinuing anticoagulation in patients with COVID-19-associated venous thromboembolism: a prospective multicentre cohort study. *EClinicalMedicine*. 2024;73:102659. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102659>.
 19. Demelo-Rodriguez P., Alonso-Beato R., Jara-Palomares L. et al.; RIETE Investigators. COVID-19-associated venous thromboembolism: risk of recurrence and major bleeding. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(7):102206. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.102206>.
 20. Макацария А.Д. COVID-19 и системные тромботические синдромы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(6):908–18. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.590>.
 21. 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>.

References:

1. Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4839–47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.3271>.
2. Sørensen H.T., Pedersen L., van Es N. et al. Impact of venous thromboembolism on the mortality in patients with cancer: a population-based cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;34:100739. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100739>.
3. Bertolotti L., Madridano O., Jiménez D. et al. Cancer-associated thrombosis: trends in clinical features, treatment, and outcomes from 2001 to 2020. *JACC Cardio Oncol*. 2023;5(6):758–72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.003>.
4. Abu Saadeh F., Norris L., O'Toole S., Gleeson N. Venous thromboembolism in ovarian cancer: incidence, risk factors and impact on survival. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):214–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.06.004>.
5. Trugilho I.A., Renni M.J.P., Medeiros G.C. et al. Incidence and factors associated with venous thromboembolism in women with gynecologic cancer. *Thromb Res*. 2020;185:49–54. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.009>.
6. 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*. 2025;125(6):589–96. <https://doi.org/10.1055/a-2418-3960>.
7. van Hylckama Vlieg M.A.M., Nasserinejad K., Visser C. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant therapy in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023;64:102194. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102194>.
8. Tsvetovskaya G.A., Chikova E.D., Lifshitz G.I. Genetic risk factors for thrombophilia in women of reproductive age in the West Siberian region. [Cvetovskaya G.A., Chikova E.D., Lifshic G.I. Geneticheskie faktory riska trombofilii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta v Zapadno-Sibirskom regione]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2010;(10):72–9. (In Russ.).
9. Hamidpour M., Ghorbani M., Rezaei-Tavirani M. et al. Factor V Leiden, MTHFR C677T and prothrombin gene mutation G20210A in Iranian patients with venous thrombosis. *IJBC*. 2019;11(3):91–5.
10. Costa J., Araújo A. The contribution of inherited thrombophilia to venous thromboembolism in cancer patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2024;30:10760296241232864. <https://doi.org/10.1177/10760296241232864>.
11. Lijfering W.M., Middeldorp S., Veeger N.J. et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation*. 2010;121(15):1706–
12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906347>.
12. Marchiori A., Mosena L., Prins M.H., Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica*. 2007;92(8):1107–14. <https://doi.org/10.3324/haematol.10234>.
13. Zee R.Y., Bubes V., Shrivastava S. et al. Genetic risk factors in recurrent venous thromboembolism: A multilocus, population-based, prospective approach. *Clin Chim Acta*. 2009;402(1–2):189–92. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.01.011>.
14. Ivanov P., Komsa-Penkova R., Kovacheva K. et al. Impact of thrombophilic genetic factors on pulmonary embolism: early onset and recurrent incidences. *Lung*. 2008;186(1):27–36. <https://doi.org/10.1007/s00408-007-9061-7>.
15. Dicks A.B., Moussallem E., Stanbro M. et al. A comprehensive review of risk factors and thrombophilia evaluation in venous thromboembolism. *J Clin Med*. 2024;13(2):362. <https://doi.org/10.3390/jcm13020362>.
16. Knight J.S., Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin Immunopathol*. 2022;44(3):347–62. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00916-w>.
17. Poolen G.C., Urbanus R.T., Roest M. et al. Elevated levels of (active) von Willebrand factor during anticoagulation are associated with early recurrence of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2025 May 13:S1538-7836(25)00313-7. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2025.04.030>.
18. Jara-Palomares L., Bikdeli B., Jiménez D. et al.; RIETE Investigators. Risk of recurrence after discontinuing anticoagulation in patients with COVID-19-associated venous thromboembolism: a prospective multicentre cohort study. *EClinicalMedicine*. 2024;73:102659. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102659>.
19. Demelo-Rodriguez P., Alonso-Beato R., Jara-Palomares L. et al.; RIETE Investigators. COVID-19-associated venous thromboembolism: risk of recurrence and major bleeding. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(7):102206. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.102206>.
20. Makatsariya A.D. COVID-19 and systemic thrombotic syndromes. [COVID-19 i sistemnye tromboticheskie sindromy]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(6):908–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.590>.
21. 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'nyh]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(3):286–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.519>.

Сведения об авторах / About the authors:

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

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., проф., профессор РАН / **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.

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: 59454666500. 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.

Хизроева Джамиля Хизриевна, д.м.н., проф. / **Jamilya Kh. Khizroeva**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. WoS ResearcherID: F-8384-2017.

Якубов Амрам Заурович / **Amram Z. Iakubov**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4958-8882>.

Унгиадзе Джумбер Юрьевич, д.м.н., проф. / **Jumber Yu. Ungiadze**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7424-8680>.

Калашникова Ирина Сергеевна, к.м.н. / **Irina S. Kalashnikova**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-1192>.

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

Блинов Дмитрий Владиславович, к.м.н. / **Dmitry V. Blinov**, MD, PhD, MBA. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. WoS ResearcherID: E-8906-2017. eLibrary SPIN-code: 9779-8290.

Гри Жан-Кристоф, д.м.н., проф. / **Jean-Christophe Gris**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. WoS ResearcherID: AAA-2923-2019.

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.

Геротзиафас Григориос, д.м.н., проф. / **Grigorios Gerotziatas**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2316-6348>.

Макацария Александр Давидович, д.м.н., проф., академик РАН / **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.