

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Мельников А.П., Московкина Е.И., Гасанова К.С.

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» им. академика В.И. Краснопольского, Москва, Россия

В представленном обзоре иностранной литературы затрагивается актуальный вопрос профилактики венозных тромбозэмболических осложнений в практике современных онкогинекологов, подчеркивается связь между тяжестью течения онкологического процесса и частотой тромбозэмболических осложнений, наличие которых предопределяет неблагоприятный исход; обсуждаются методики профилактического применения антикоагулянтов, их место в комплексной терапии и взаимодействие с другими методами проводимого лечения. В данной работе обсуждаются лабораторные методики для определения маркеров онкологических заболеваний и контроля проводимого лечения. Рассматривается перспектива мультидисциплинарного подхода с участием генетиков, иммунологов, биохимиков и специалистов лабораторной диагностики к решению вопросов профилактики и лечения онкогинекологических заболеваний.

Ключевые слова: тромбозэмболические осложнения; гинекологическая онкология; лабораторные предикторы тромботических осложнений; прогноз при онкологической патологии.

Для цитирования: Мельников А.П., Московкина Е.И., Гасанова К.С. Профилактика тромбозов в онкогинекологии. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):824–830. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-824-830>

Для корреспонденции: Московкина Евгения Ивановна — e-mail: jane_md@mail.ru

Andrey P. Melnikov, Evgeniya I. Moskovkina, Kamilla S. Gasanova

PREVENTION OF THROMBOSIS IN GYNECOLOGICAL ONCOLOGY

V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

This review of foreign literature addresses the pressing issue of preventing venous thromboembolic complications in the practice of modern oncogynecologists. It emphasizes the connection between the severity of the oncological process and the frequency of thromboembolic complications, the presence of which predetermines an unfavorable outcome. The review discusses methods for the prophylactic use of anticoagulants, their role in comprehensive therapy, and their interaction with other treatment methods. This work also discusses laboratory techniques for determining markers of oncological diseases and monitoring the treatment being administered. The prospect of a multidisciplinary approach involving geneticists, immunologists, biochemists, and laboratory diagnostics specialists to address issues of prevention and treatment of oncogynecological diseases is considered.

Key words: thromboembolic complications; gynecological oncology; laboratory predictors of thrombotic complications; prognosis in oncological pathology.

For citation: Melnikov A.P., Moskovkina E.I., Gasanova K.S. Prevention of thrombosis in gynecological oncology. *Klinicheskaya medicina*. 2024;102(11–12):824–830. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-824-830>

For correspondence: Evgeniya I. Moskovkina — e-mail: jane_md@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 25.04.2024

Accepted 21.05.2024

Место онкогинекологии в структуре онкологических заболеваний, женской заболеваемости и смертности

В современном мире основными причинами летальности являются тромбозэмболические осложнения и онкологическая патология. По данным Y.-W. Zhu и соавт. (2016) среди 2328 онкологических пациентов, получавших лечение в 2011–2015 гг., такая онкологическая патология, как рак молочных желез, шейки матки, маточных труб, эндометрия и вульвы составляет почти четверть среди всех онкологических заболеваний [1, 2]. Статистика гинекологических раков неутешительна. Так, в 2020 г. в мире зарегистрировано 1,3 млн новых случаев, из которых почти половина закончилась летальным исходом. Рак шейки матки занимал второе место, а рак эндометрия — шестое, данная локализация рака наиболее часто встречается в гинекологии [3, 4].

В 2018 г. в США отмечено 22 240 новых случаев рака яичников, 14 070 пациенток с таким диагнозом умерли.

Отмечается небольшое снижение частоты рака яичников в 2014 г. по сравнению с 1985 г., как и снижение смертности от этого заболевания — на 33% в 2015 г. по сравнению с 1976 г. Частота рака яичников составляет 2,5% от общего числа онкологических заболеваний, однако смертность — 5%. У 4 из 5 пациенток болезнь диагностируется на поздних стадиях [5, 6]. В развитых странах рак эндометрия является наиболее частой патологией [7]. По данным японских авторов большие солидные опухоли часто дают тромбозэмболические осложнения.

Особенности гемокоагуляции при онкологических заболеваниях

Следует подчеркнуть важную роль тромбина при онкогенезе, поскольку он участвует в формировании и росте опухоли, в синтезе ДНК, апоптозе, пролиферации, клеточном цикле, является митогенным для мезенхимальных тканей, фибробластов, эндотелиальных и мышечных клеток, принимает участие в процессах ин-

вазии, метастазирования, неоангиогенеза и разрушения клеточных связей [8].

Kansuttivivat С. и соавт. [9] сообщают о достоверно более частом обнаружении антифосфолипидных антител у пациенток с раком, что положительно коррелирует с частотой артериальных и венозных тромбозов. Гиперкоагуляция у больных раком обеспечивается за счет снижения уровня ингибиторов коагуляции, наличия антифосфолипидных антител, тканевого фактора из клеток опухоли, нарушенного фибринолиза, приобретенной резистентности к активированному протеину С. Через 2–3 нед. после химиотерапии гиперкоагуляция уменьшается. Положительно коррелируют с клинической стадией заболевания уровни фибриногена, содержание D-димера, укорочение активированного частичного тромбопластинового (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ). Использование современных лабораторных методик выявило роль повышения уровня FVIII у пациенток с первичным гинекологическим раком, у которых впоследствии развились венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО). Уровни FVIII фактора и снижение тромбомодулина, наблюдаемые при химиотерапии, приводят к повреждению эндотелиальных клеток, снижению активации протеина С на поверхности клеток, провоцируя тромботические осложнения [10].

Раковые клетки реализуют свой биологический эффект в организме посредством взаимодействия с тромбоцитами. Выходя в кровоток, раковые клетки распознаются тромбоцитами, при этом активируются клеточные рецепторы, внеклеточные факторы и иммунные клетки [11]. Тромбоциты и иммунные клетки покрывают циркулирующие раковые клетки, могут указывать на тяжелый прогноз у пациенток и помогать выявлять больных, которым необходимо более серьезное лечение. Тромбоциты и нейтрофилы могут изменять экспрессию маркеров клеток рака яичника, провоцировать иммунное уклонение от увеличения активности лиганда рецептора программируемой клеточной гибели (PD-L1) и запуска эпителиально-мезенхимального перехода [12].

Факторы риска ВТЭО у онкологических больных подразделяются на факторы, ассоциированные с типом опухоли (высокого риска — рак поджелудочной железы, легкого, яичников и др.; низкого риска — рак простаты, яичек, меланомы), стадией рака, проводимым лечением (химиотерапия, гормональная терапия, антиангиогенные препараты, стимуляторы эритропоэза, гемотрансфузии), и факторы, ассоциированные с пациентом (возраст, длительность иммобилизации, анамнез ВТЭО, протромботические мутации, наличие венозного катетера, 3 и более коморбидных патологии, включающие случаи артериального тромбоза, болезни легких и почек, инфекции, анемия) [13].

Лабораторные предикторы тромботических осложнений и маркеры онкологических заболеваний

Актуальной клинической задачей является определение возможностей лабораторной службы по ориентации

врачей на возникновение тромботических осложнений и их связь с маркерами онкологической патологии. Тромбоциты, D-димер, циркулирующий тканевой фактор, P-селектин, показатели генерации тромбина, параметры РОТЭМ и ТЭГ могут служить маркерами скрытого рака [14]. Достоверное снижение уровня L-селектина происходит у пациенток с онкологическими заболеваниями, имеющими тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) [15].

IL-6 увеличивает количество тромбоцитов в метастатических очагах рака яичников за счет стимуляции выработки тромбопоэтина в печени. Количество IL-6 изменяется пропорционально стадии онкологического процесса и служит предиктором тромбоза и прогрессирования онкопатологии [16].

Исследования показывают, что предоперационные уровни тромбин-антитромбиновых комплексов (ТАТ) в плазме пациентов с раком органов брюшной полости коррелируют с послеоперационным тромбозом глубоких вен (ТГВ). Повышенные уровни FI + FII, FVIII факторов свертывания, а также высокий уровень D-димера ассоциированы с высоким процентом развития ВТЭО у онкобольных [17]. Считается целесообразным обследование пациенток с раком и высоким риском ВТЭО на антифосфолипидные антитела, которые чаще выявляются у пациенток в активной стадии рака и достоверно увеличивают риск артериального и венозного тромбозов [9].

R. Schwameis и соавт. [18] предложили исследование глутамилтрансферазы (ГГТ) в качестве маркера прогрессирования заболевания и прогноза у пациенток с лейомиосаркомой матки. Высокие уровни ГГТ коррелировали со степенью злокачественности процесса и сниженной выживаемостью. По мнению авторов, опасными показателями являлись цифры 36 Ед/л и выше. У пациенток с поздними стадиями серозного рака яичников отмечаются высокие уровни нетоза (NETosis; внеклеточная ДНК, нуклеосомы, кальпротектин, миелопероксидаза), которые могут служить диагностическим маркером при этой патологии [19].

По мнению Ying Wei Zhu и соавт. (2016) новыми биомаркерами рака также могут быть повышение тканевого фактора и TF-положительные микрочастицы [1].

Частота тромботических осложнений в гинекологической онкологии

Выживаемость и вероятность возникновения ВТЭО коррелируют с возрастом пациенток, стадией онкологического процесса, степенью злокачественности, радикальностью выполненного хирургического вмешательства, наличием экстрагенитальной патологии [20]. Частота ВТЭО является высокой на всех стадиях заболевания и составляет 5,5% в целом, при I стадии — 3,1%, при II стадии — 5,2%, при III стадии — 10,4 %, при IV стадии — 17,1%. Увеличение частоты ВТЭО ассоциировано с распространением метастазов по брюшине и большим размером опухолей [2].

К настоящему времени установлены закономерности между гинекологическим онкологическим процессом и частотой ВТЭО: от 5 до 20% пациенток с раком имеют

ВТЭО. У пациенток с раком яичников имеется наибольшая частота тромботических осложнений, существует зависимость частоты развития осложнений от стадии рака (за 6 мес. при I–II стадиях частота ВТЭО — 3,6%, при III–IV стадиях рака эндометрия и других гистологических вариантах высокого риска — 6,1–9,2%), от возраста (пациентки старше 65 лет с раком эндометрия за полгода имеют риск ВТЭ 8,1 % и увеличение летальности в 1,5 раза), частота ВТЭО у пациенток в общей, гинекологической и урологической онкологии в течение месяца составляет 2,1% [21].

Тромбоз яичниковой вены может указывать на вероятную ТЭЛА у женщин с раком яичников, подвергающихся оперативному лечению по поводу основного заболевания: из 19 наблюдений ТЭЛА после операции в двух был обнаружен тромбоз яичниковой вены, тогда как в 38 контрольных наблюдениях, тромбоза не было. Отношение шансов составляет 11,0 [22]. Частота скрытого ТГВ у тайских пациенток при аденокарциноме яичника или раке эндометрия составляет 7% [23, 24].

По данным Koji Matsuo и соавт. (2015) при раке яичников частота ВТЭО (ТГВ, ТЭЛА и их сочетание) достоверно ассоциирована с типом опухоли (светлоклеточная или серозная карцинома яичника), стадией процесса, возрастом пациентки, уровнем СА-125, содержанием IL-6, тромбоцитозом (количество тромбоцитов более 400 тыс.) [25].

Методы профилактики тромбозов в онкогинекологии

При тромботических осложнениях в современной клинической медицине используются следующие препараты в профилактических, промежуточных и лечебных дозировках: нефракционированный гепарин (НФГ); низкомолекулярные гепарины (НМГ): дальтепарин, эноксапарин, тинзапарин, надропарин; фондапаринукс, варфарин; новые оральные антикоагулянты (НОАК): апиксабан, эдоксабан, ривароксабан, дабигатран.

Факторами тромбогенного риска являются параметры пациентов: возраст, индекс массы тела, экстрагенитальная патология, наличие беременности, прием препаратов, а также тромботический анамнез и характер оперативного вмешательства, наличие госпитализаций [26]. У пациенток с раком яичников выделены предоперационные факторы риска: возраст старше 55 лет, число тромбоцитов более 300 тыс., размер опухоли, стадия процесса, морфологическая структура, наличие сердечно-сосудистых осложнений, уровень D-димера выше порогового значения (500 нг/мл); послеоперационные факторы риска: продолжительность оперативного вмешательства более 2,5 ч, необходимость химиотерапии [27].

Для назначения антикоагулянтов используются шкала Khorana — с количеством баллов 2 или более, адекватно предсказывает вероятность ВТЭО у амбулаторных больных с раком, что требует назначения длительной антикоагулянтной терапии; шкала Thrombopun (учитывает наличие анемии, ожирения и применяемую химиотерапию у больных) по данным N. Guman и соавт. [28], при раке яичников после хирургического лечения менее

достоверна, чем шкала Khorana. Баллы по использованным шкалам свидетельствуют о более тяжелом течении заболевания с большей вероятностью смерти, требуют назначения тромбопрофилактики, приводящей к снижению частоты тромбозов, но при этом недостоверно увеличивается частота массивных кровотечений [29].

Разработанные шкалы вероятного ВТЭО применяются и у пациенток с онкопатологией — риск ВТЭО при оценке по шкале Khorana ≥ 3 достоверно выше [30]. Тромбопрофилактика также показана при баллах по шкале Khorana менее 2 баллов у пациенток с ВТЭО в анамнезе при наличии других факторов риска, связанных с раком, тромбофилией и по сочетанным показаниям [29].

Большое значение имеет длительность назначения препаратов: для лечения ВТЭО у пациенток с раком в течение 3–6 мес. используются НОАК (апиксабан, эдоксабан, ривароксабан) либо НМГ; у пациенток с активным раком и ВТЭО целесообразна длительная (более 6 мес.) профилактика с использованием НОАК или НМГ. НОАК применяются в онкогинекологии и для профилактики ВТЭО: они уменьшают частоту ТЭЛА, симптомного ТГВ и летальность при них [31].

Эффективная терапия снижает гиперкоагуляцию у больных раком за первые 6 курсов, поэтому необходима повторная оценка факторов риска ВТЭО в динамике [1]. Тромбопрофилактика достоверно снижает риск ТГВ и ТЭЛА у онкологических пациенток. Химиотерапия также способствует снижению риска возникновения ТЭЛА. Применяемые методики тромбопрофилактики не увеличивают риск больших кровотечений и частоту тромбоцитопении [32].

Дальтепарин является препаратом выбора при лечении тромботических осложнений в онкогинекологии. Перспективно использование НОАК в связи с эффективностью и удобством применения. В то же время использование ривароксабана связано с повышенным риском кровотечений [33]. При тромбозе, ассоциированном с раком (Cancer-Associated Thrombosis — CAT), применяются НМГ в дозировке, адаптированной к массе тела пациентки. Лечение острого эпизода ТЭЛА проводится по рекомендациям фирмы-изготовителя НМГ. По прошествии 6 мес. решение о продолжении лечения у пациенток группы высокого риска проводится индивидуально с учетом рисков и преимуществ применения антикоагулянтов. Если на фоне проводимой антикоагулянтной терапии возникает ретромбоз, проводится определение активности анти-FXa на пике действия препарата, определяется необходимость изменения дозировки либо использования других антикоагулянтов [34].

Следует учитывать противопоказания к назначению антикоагулянтов. К абсолютным противопоказаниям относятся: недавние геморрагические осложнения, затрагивающие центральную нервную систему, активное большое кровотечение, тромбоцитопения (содержание тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$); относительными противопоказаниями являются: клинически значимое хроническое кровотечение, продолжающееся в течение более 48 ч, начальный период после нейрохирургического

вмешательства (48–72 ч), высокий риск кровотечения, связанный со спинальным или внутричерепным кровотечением (например, меланома или метастазы в почках), высокий риск падений, тромбоцитопения от $20 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$, тяжелая дисфункция тромбоцитов, наличие коагулопатии, люмбальная пункция или спинномозговая анестезия (процедуры должны быть отложены на 12 ч после последнего приема профилактической дозы НМГ) [35]. Возможность продолжения лечения НМГ в полной дозировке существует при числе тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения $20\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ требует снижения дозы наполовину или переход на профилактическую дозировку НМГ. При числе тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ показана трансфузия тромбоцитарной массы для поддержания числа тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ [34]. Развитие кровотечений у онкологических больных, подвергавшихся химиотерапии, может быть связано с тромбоцитопенией и нарушением функциональных свойств тромбоцитов [36].

Антиангиогенные препараты могут оказывать как протромботическое, так и геморрагическое действие, при их применении в комплексной терапии у онкологических пациенток, учитывая химиотерапию, лучевую терапию и хирургические вмешательства, требуется изменение дозировки антикоагулянтов либо чередование использования препаратов. Как правило, лечение антикоагулянтами в течение полугода достаточно для большинства онкологических пациенток; за это время проводятся хирургическое, лучевое лечение и химиотерапия, которые активно влияют на течение онкологического процесса и вероятность ВТЭО. При необходимости продолжения профилактической антикоагулянтной терапии (ПАТ) более 6 мес необходима индивидуализация лечения [34, 35].

Применение химиотерапии у пациенток с раком эндометрия связано с высоким риском развития ВТЭО и составляет 1,4%, особенно опасный период для развития таких осложнений — первые 6 мес. лечения [37]. Требованием времени обусловлено назначение продленной тромбопрофилактики у пациенток с раком яичников и раком эндометрия, однако некоторые авторы (2016) подчеркивают недостаточную распространенность данной методики [38].

Ряд авторов полагают, что не антикоагулянтная терапия, а специфическое противоопухолевое лечение, включая хирургическое, в большей степени способствует профилактике тромботических осложнений у пациенток с тромбозом на фоне онкопатологии и увеличивает 6-месячную выживаемость [39].

Нерешенные клинические проблемы при тромботических осложнениях у онкобольных

Частота ВТЭО остается высокой (2%) у онкогинекологических пациенток, несмотря на применение антикоагулянтов в стационаре (81%) и в послеоперационном периоде на дому (30%). Смертность в течение 30 дней после операции составляет 1,7%, причем почти половина случаев связана с ВТЭО [21]. По данным Faruqi и со-

авт. [39] тромботические осложнения при раке наиболее часто наблюдались в нижней полой вене, почечных венах и портальной вене. Продленная тромбопрофилактика у пациенток с онкопатологией, госпитализированных в стационар для лечения, связана с повышенным риском кровотечений без четкой тенденции снижения тромбозов. Это требует взвешенного подхода к выбору длительности проводимого лечения [40].

В настоящее время отсутствуют обоснованные клинические рекомендации по лечению тромбоза поверхностных вен у больных с активным раком. У части пациенток с онкологическими заболеваниями может встать вопрос о продленном (более 6 мес.) антикоагулянтном лечении. Необходимость длительного антикоагулянтного лечения у больных с раком сопряжена с большим количеством массивных кровотечений (6,3 на 100 человеко-лет). В связи с этим требуется разработка критериев для предупреждения риска кровотечений у этой категории пациенток. Необходимы целенаправленные научные исследования для обоснованного лечения при таких состояниях [41]. Одним из методов решения данной проблемы является использование модели оценки риска кровотечений у пациенток с раком, получающих антикоагулянты [42].

Рецидив тромботических осложнений и определение продолжительности антикоагулянтного лечения у пациенток с онкологическими заболеваниями зависят от наличия тромбофилии. По данным J. Hirmerová и соавт. [43], частота тромбофилий у пациенток с САТ весьма высока, что необходимо учитывать для определения режима и длительности антикоагулянтного лечения, однако рутинное определение тромбофилии у пациенток с раком до настоящего времени не признается целесообразным.

В современной клинической практике помимо варфарина и НМГ применяются НОАК в связи с эффективностью и удобством использования их пациентками. F. Naque и соавт. [44] подтвердили возможность применения НОАК у онкологических пациенток, при этом чаще отмечались геморрагические осложнения, особенно при наличии относительных противопоказаний у пациенток. При включении группы с относительными противопоказаниями (риск кровотечений) возможно использование НОАК у пациенток старшей возрастной категории. В настоящее время онкогинекологам рекомендуется расширение опыта по назначению НОАК в клинической практике с учетом имеющихся противопоказаний.

Применяемое в онкогинекологии радиационное лечение увеличивает риск ВТЭО. При проведении внутритканевой брахитерапии рекомендуется использовать шкалу Каприни и уровень D-димера у пациенток для выделения групп риска и проведения последующей профилактической гепаринотерапии (НМГ) [45].

Наличие тромботического поражения яичниковой вены при раке яичников до хирургического вмешательства может служить источником ТЭЛА, что следует учитывать при разработке тактики ведения пациенток [22].

Использование современных возможностей диагностики, лечения и предупреждения осложнений в гинекологической онкологии

Следует помнить, что генетические исследования могут ориентировать врачей на вероятность возникновения, течение и прогноз при онкогинекологической патологии [46]. Наследственные онкозаболевания определяются как синдромы, при которых генетика рака является результатом низкопенетрантного полиморфизма или нарушения одного гена, унаследованного по менделевскому типу. За последнее десятилетие накопились убедительные доказательства того, что примерно 5–10% всех случаев рака можно объяснить наследственными раковыми синдромами. Однако наследуемые онкопатологии в гинекологии по-прежнему представляют собой серьезную проблему для специалистов. Онкогинекологи склонны уделять больше внимания стадии, гистологическому типу и вариантам лечения гинекологического рака, чем размышлениям о наследственном раке и сбору подробного семейного анамнеза. Более того, врачи также должны быть знакомы со стратегиями скрининга пациентов с наследственным гинекологическим раком [47]. С появлением секвенирования нового поколения был создан Атлас генома рака. Была представлена молекулярная классификация гинекологического рака, которая влияет на клиническую практику. Наиболее заметным прогрессом в лечении гинекологического рака является клиническая эффективность ингибиторов поли-АДФ-рибозы, которые продемонстрировали революционные преимущества в снижении коэффициентов риска рака [48]. До 25% серозных карцином яичников высокой степени злокачественности являются наследственными, в первую очередь из-за мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 (BRCA1/2). Также идентификация мутации зародышевой линии BRCA1/2 может указывать на повышенный пожизненный риск развития других типов рака. По оценкам, женщины с мутацией BRCA1/2 имеют пожизненный риск развития рака молочной железы примерно 40–80% по сравнению с общим риском, составляющим около 12%. Другие риски рака связаны с мутациями зародышевой линии BRCA1/2, включая повышенный риск рака поджелудочной железы, меланомы, рака молочной железы у мужчин и рака простаты [46].

Перспективно применение пептидных вакцин в гинекологической онкологии. Они безопасны и хорошо переносятся пациентами, но, к сожалению, до сих пор находятся на этапе клинических испытаний [49].

Использование современных приборов, определяющих вязкоэластические свойства крови, выполняющих тромбоэластографию и ротационную тромбоэластометрию, позволит определить выраженность гиперкоагуляции у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями и оценить эффективность и безопасность используемых лекарств, влияние применяемого антикоагулянтного лечения на показатели гемостаза [50].

Перспективными могут быть исследования параметров калиброванной автоматической тромбограммы для диагностики ВТЭО при опухолевом процессе [51].

Цитруллинированный гистон H3 (ЦГ-H3) относится к биомаркерам нейтрофильных NET и может предсказывать риск ВТЭО у пациентов с раком, отражая новый патофизиологический механизм формирования ВТЭО, связанный с раком. При содержании ЦГ-H3 выше 75 перцентиля риск составил 14,5%, при концентрации ЦГ-H3 ниже 75 перцентиля — 8,5%. Его содержание, соответствующее 4-му квартилю, составило 88,3 нг/мл [52].

Биомаркеры образования NET могут отражать новый патомеханизм ВТЭО. Другим маркером ВТЭО у пациентов с раком может быть sVEGF (растворимый фактор роста сосудистого эндотелия). Пациенты с уровнем sVEGF, соответствующим 4-му квартилю, имели более высокий риск смерти [53].

Перспективным направлением является исследование тромботических факторов FXII, микрочастиц с тканевым фактором и нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) у пациентов с онкологическими заболеваниями [54]. При серозном раке яичников III–IV стадий имеет место достоверное увеличение содержания внеклеточной ДНК- и NET-ловушек, что может быть использовано для оценки эффективности проводимого лечения [19].

Обследование на тромбофилию пациенток, больных раком, целесообразно, поскольку оно необходимо для предупреждения и определения длительности антикоагулянтной терапии [43].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhu Y.W., Feng T.B., Zhou X.J., Hu X.L., Ding J., Zhu W.Y., Qian D.P., Sun Y.W. Routine hemostasis and hemogram parameters: valuable assessments for coagulation disorder and chemotherapy in cancer patients. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2016;129(15):1772–7. DOI: 10.4103/0366-6999.186637
- Ohashi Y., Ikeda M., Kunitoh H., Sasako M., Okusaka T., Mukai H. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: report of baseline data from the multicentre, prospective Cancer-VTE Registry. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 2020;50(11):1246–1253. DOI: 10.1093/jcco/hyaa112
- Dring J.C., Forma A., Chilimoniuk Z., Dobosz M., Teresiński G., Buszewicz G. et al. Essentiality of trace elements in pregnancy, fertility, and gynecologic cancers—a state-of-the-art Review. *Nutrients*. 2021;14(1):185. DOI: 10.3390/nu14010185
- Meixner E., Sandrini E., Hoeltgen L., Eichkorn T., Hoegen P., König L., Arians N. et al. Return to work, fatigue and cancer rehabilitation after curative radiotherapy and radiochemotherapy for pelvic gynecologic cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2330. DOI: 10.3390/cancers14092330
- Torre L.A., Trabert B., DeSantis C.E., Miller K.D., Samimi G., Rowan C.D. et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin*. 2018;68(4):284–296. DOI: 10.3322/caac.21456
- Piechocki M., Koziółek W., Sroka D., Matrejek A., Miziołek P., Saiuk N. et al. Trends in incidence and mortality of gynecological and breast cancers in Poland (1980–2018). *Clin. Epidemiol*. 2022;14:95–114. DOI: 10.2147/CLEP.S330081
- Borgfeldt C., Holmberg E., Marcickiewicz J., Ståhlberg K., Tholander B., Lundqvist E.Å. et al. Survival in endometrial cancer in relation to minimally invasive surgery or open surgery - a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):658. DOI: 10.1186/s12885-021-08289-3
- Danckwardt S., Hentze M.W., Kulozik A.E. Pathologies at the nexus of blood coagulation and inflammation: thrombin in hemostasis, cancer, and beyond. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2013;91(11):1257–71. DOI: 10.1007/s00109-013-1074-5

9. Kansuttiviwat C., Niprapan P., Tantiworawit A., Norasetthada L., Rattaritattamrong E., Rattanathamthee T. et al. Impact of antiphospholipid antibodies on thrombotic events in ambulatory cancer patients. *PLoS One*. 2023;18(1):e0279450. DOI: 10.1371/journal.pone.0279450
10. Ward M., O'Toole S., Abu Saadeh F., Marchocki Z., Ibrahim E., Martin F. et al. Mechanisms of cancer associated thrombosis in gynaecological cancer patients-tumour or treatment effect? [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/mechanisms-of-cancer-associated-thrombosis-in-gynaecological-cancer-patients-tumour-or-treatment-effect/>. Accessed April 20, 2024.
11. Menter D.G., Tucker S.C., Kopetz S., Sood A.K., Crissman J.D., Honn K.V. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. *Cancer Metastasis Rev*. 2014;33(1):231–69. DOI: 10.1007/s10555-014-9498-0
12. Ward M., Kane L., Lochrin S., Ovaere C., O'Gorman C., O'Connor R. et al. Platelet and immune cell cloaking of circulating tumour cells [CTCs] in breast and ovarian cancer [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/platelet-and-immune-cell-cloaking-of-circulating-tumour-cells-ctcs-in-breast-and-ovarian-cancer/>. Accessed April 20, 2024.
13. Canonico M.E., Santoro C., Avvedimento M., Giugliano G., Mandoli G.E., Prastaro M. et al. Venous thromboembolism and cancer: A comprehensive review from pathophysiology to novel treatment. *Biomolecules*. 2022;12(2):259. DOI: 10.3390/biom12020259
14. Kim A.S., Khorana A.A., McCrae K.R. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl. Res*. 2020;225:33–53. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.06.012
15. Darwish I., Kantarcioglu B., Darki A., Siddiqui F., Iqbal O., Hoppensteadt D., Fareed J. The role of selectins in development of acute pulmonary embolism in cancer patients. [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/the-role-of-selectins-in-development-of-acute-pulmonary-embolism-in-cancer-patients/>. Accessed April 20, 2024
16. Menter D.G., Afshar-Kharghan V., Shen J.P., Martch S.L., Maitra A., Kopetz S., Honn K.V., Sood A.K. Of vascular defense, hemostasis, cancer, and platelet biology: an evolutionary perspective. *Cancer Metastasis Rev*. 2022;41(1):147–172. DOI: 10.1007/s10555-022-10019-5
17. Hisada Y., Geddings J.E., Ay C., Mackman N. Venous thrombosis and cancer: from mouse models to clinical trials. *J. Thromb. Haemost.* 2015;13(8):1372–82. DOI: 10.1111/jth.13009
18. Schwameis R., Grimm C., Brodowicz T., Petru E., Hefler-Frischmuth K., Staudigl C. et al. Gamma-glutamyltransferase as novel biomarker in patients with uterine leiomyosarcoma. *Sci. Rep.* 2016;6:33757. DOI: 10.1038/srep33757
19. Oto J., Mc Cormack B., Tomás-Pérez S., Fernández-Pardo A., González-Cantó E., Cana F. et al. Neutrophil activation markers as novel biomarkers for advanced stages of high-grade serous ovarian cancer [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/neutrophil-activation-markers-as-novel-biomarkers-for-advanced-stages-of-high-grade-serous-ovarian-cancer/>. Accessed April 20, 2024.
20. Shinn E.H., Lenihan D.J., Urbauer D.L., Basen-Engquist K.M., Valentine A., Palmero L. et al. Impact of cardiovascular comorbidity on ovarian cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(11):2102–9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0625
21. Barber E.L., Clarke-Pearson D.L. Prevention of venous thromboembolism in gynecologic oncology surgery. *Gynecol. Oncol.* 2017; 144(2):420-427. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.11.036
22. Wieggers H., Beenen L., Schaafsma M., Middeldorp S., Hutten B., Mom S., Scheres L. Pre-surgical ovarian vein thrombosis in women with ovarian malignancies as predictor of pulmonary embolism [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/pre-surgical-ovarian-vein-thrombosis-in-women-with-ovarian-malignancies-as-predictor-of-pulmonary-embolism/>. Accessed April 20, 2024.
23. Sermsathanasawadi N., Thangrod R., Hongku K., Wongwanit C., Ruangsetakit C., Chinsakchai K. et al. Prevalence of perioperative asymptomatic proximal deep vein thrombosis in Thai gynecologic cancer patients. *J. Med. Assoc. Thai*. 2014;97(2):153–8. PMID: 24765892.
24. Kong T.W., Ryu H.S., Kim S.C., Enomoto T., Li J., Kim K.H. et al. Asian Society of Gynecologic Oncology International Workshop 2018. *J. Gynecol Oncol*. 2019;30(2):e39. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e39
25. Matsuo K., Hasegawa K., Yoshino K., Murakami R., Hisamatsu T., Stone R.L. et al. Venous thromboembolism, interleukin-6 and survival outcomes in patients with advanced ovarian clear cell carcinoma. *Eur. J. Cancer*. 2015;51(14):1978–88. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.012
26. Shah S., Dhamane A., Ferri M., Bruette R., Noxon V., Liu X., Jiang J., Luo X.. Factors associated with anticoagulant treatment initiation among venous thromboembolism patients with cancer [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/factors-associated-with-anticoagulant-treatment-initiation-among-venous-thromboembolism-patients-with-cancer/>. Accessed April 20, 2024.
27. Zhang W., Liu X., Cheng H., Yang Z., Zhang G. Risk factors and treatment of venous thromboembolism in perioperative patients with ovarian cancer in China. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11754. DOI: 10.1097/MD.00000000000011754
28. Guman N., Wieggers H., Schaafsma M., Mulder F., Mom S., van Es N. Performance of the Thrombogyn and Khorana scores for prediction of venous thromboembolism in ovarian cancer patients after major surgery [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/performance-of-the-thrombogyn-and-khorana-scores-for-prediction-of-venous-thromboembolism-in-ovarian-cancer-patients-after-major-surgery/>. Accessed April 20, 2024.
29. Donadini M., Squizzato A., Ferrazzi P., Maggioni S., Sacco C., Lodigiani C. Pharmacological thromboprophylaxis to prevent venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer undergoing antineoplastic drugs in real world clinical practice: a cohort study [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/pharmacological-thromboprophylaxis-to-prevent-venous-thromboembolism-in-ambulatory-patients-with-cancer-undergoing-antineoplastic-drugs-in-real-world-clinical-practice-a-cohort-study/>. Accessed April 20, 2024.
30. Vivas Y., Medina E., Abreu E., Rezende S., Ribeiro D. Khorana score as a predictor of thrombotic risk in outpatients with malignant neoplasms [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/khorana-score-as-a-predictor-of-thrombotic-risk-in-outpatients-with-malignant-neoplasms/>. Accessed April 20, 2024.
31. Lyman G.H., Carrier M., Ay C., Di Nisio M., Hicks L.K., Khorana A.A. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927–974. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003442
32. Liu M., Wang G., Li Y., Wang H., Liu H., Guo N. et al. Efficacy and safety of thromboprophylaxis in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2020;12:1758835920907540. DOI: 10.1177/1758835920907540
33. Park J.Y. The role of direct oral anticoagulants in venous thromboembolic disease in gynecologic cancer. *J Gynecol. Oncol.* 2020;31(1):e40. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e40
34. Muñoz Martín A.J., Font Puig C., Navarro Martín L.M., Borrega García P., Martín Jiménez M.; Spanish Society for Medical Oncology. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin. Transl. Oncol.* 2014;16(12):1079–90. DOI: 10.1007/s12094-014-1238-y
35. Pachón V., Trujillo-Santos J., Domènech P., Gallardo E., Font C., González Porras J.R. et al. Cancer-associated thrombosis: beyond clinical practice guidelines-a multidisciplinary (SEMI-SEOM-SETH) Expert Consensus. *TH Open*. 2018;2(4):e373–e386. DOI: 10.1055/s-0038-1675577
36. Baaten C.C.F.M.J., Moenen F.C.J.I., Henskens Y.M.C., Swieringa F., Wetters R.J.H., van Oerle R., Heijnen H.F.G. et al. Impaired mitochondrial activity explains platelet dysfunction in thrombocytopenic cancer patients undergoing chemotherapy. *Haematologica*. 2018;103(9):1557–1567. DOI: 10.3324/haematol.2017.185165
37. Yuk J.S., Lee B., Kim K., Kim M.H., Seo Y.S., Hwang S.O. et al. Incidence and risk of venous thromboembolism according to primary treatment type in women with endometrial cancer: a population-based study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1166. DOI: 10.1186/s12885-021-08853-x
38. Wright J.D., Chen L., Jorge S., Burke W.M., Tergas A.I., Hou J.Y. et al. Prescription of extended-duration thromboprophylaxis after high-risk, abdominopelvic cancer surgery. *Gynecol. Oncol.* 2016; 141(3):531–537. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.03.023
39. Faruqi U., Darroch R., Verma H., Bahra G., Flynn M., Danaee A. The role of anticoagulation in the management of tumour thrombosis: A single centre retrospective study [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/the-role-of-anticoagulation->

- in-the-management-of-tumour-thrombosis-a-single-centre-retrospective-study/. Accessed April 20, 2024.
40. Osataphan S., Patell R., Chiasakul T., Khorana A.A., Zwicker J.I. Extended thromboprophylaxis for medically ill patients with cancer: a systemic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2021;5(8):2055–2062. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004118
 41. Ghenassia-Fouillet L., Morel A., Frappé P., Le Hello C., Lerche V., Sevestre M.A., Bertolotti L. Management of superficial venous thrombosis in unevaluated situations: cancer, severe renal impairment, pregnancy and post-partum. *Phlebology.* 2021;36(6):464–472. DOI: 10.1177/0268355520982456
 42. Poenou G., Toledano E., Helfer H., Plaisance L., Versini E., Diab N., Djennaoui S., Mahe I. Anticoagulant associated bleeding risk assessment model for cancer associated thrombosis patients: A systematic review [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/anticoagulant-associated-bleeding-risk-assessment-model-for-cancer-associated-thrombosis-patients-a-systematic-review/>. Accessed April 20, 2024.
 43. Hirmerová J., Šubrt I., Hajšmanová Z. The prevalence of thrombophilia in patients with cancer associated thromboembolism [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/the-prevalence-of-thrombophilia-in-patients-with-cancer-associated-thromboembolism/>. Accessed April 20, 2024.
 44. Haque F., Mnyama N., Adeniyi-zaccheus O., Wells R., Brown V., Maraveyas A. Safety and efficacy of direct oral anticoagulant in elderly patients with cancer: real-world challenges [abstract]. [Electronic resource]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/safety-and-efficacy-of-direct-oral-anticoagulant-in-elderly-patients-with-cancer-real-world-challenges/>. Accessed April 20, 2024.
 45. Murofushi K.N., Tomita T., Ohnishi K., Nakai K., Akiyama A., Saida T. et al. Risk factors for venous thromboembolism induced by prolonged bed rest during interstitial brachytherapy for gynecological cancer: a retrospective study. *Radiat. Oncol.* 2021;16(1):121. DOI: 10.1186/s13014-021-01840-3
 46. Hinchcliff E.M., Bednar E.M., Lu K.H., Rauh-Hain J.A. Disparities in gynecologic cancer genetics evaluation. *Gynecol. Oncol.* 2019;153(1):184–191. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.01.024
 47. Kostov S., Watrowski R., Kornovski Y., Dzhankov D., Slavchev S., Ivanova Y., Yordanov A. hereditary gynecologic cancer syndromes — a narrative review. *Onco. Targets Ther.* 2022;15:381–405. DOI: 10.2147/OTT.S353054
 48. Tang Y.H., Lin C.Y., Lai C.H. Development of new cancer treatment by identifying and focusing the genetic mutations or altered expression in gynecologic cancers. *Genes (Basel).* 2021;12(10):1593. DOI: 10.3390/genes12101593
 49. Tang M., Cai J.H., Diao H.Y., Guo W.M., Yang X., Xing S. The progress of peptide vaccine clinical trials in gynecologic oncology. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2022;18(5):2062982. DOI: 10.1080/21645515.2022.2062982
 50. Walsh M., Moore E.E., Moore H., Thomas S., Lune S.V., Zimmer D. et al. Use of viscoelastography in malignancy-associated coagulopathy and thrombosis: a review. *Semin. Thromb. Hemost.* 2019;45(4):354–372. DOI: 10.1055/s-0039-1688497
 51. Siddiqui F., Antic D., Tafur A., Bontekoe E., Hoppensteadt D., Gerotziafas G. et al. Thrombin generation profile in various lymphoma sub-groups and its augmentation by Andexanet Alfa. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020;26:1076029620983466. DOI: 10.1177/1076029620983466
 52. Mauracher L.M., Posch F., Martinod K., Grilz E., Däullary T., Hell L. et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients. *J. Thromb. Haemost.* 2018;16(3):508–518. DOI: 10.1111/jth.13951
 53. Posch F., Thaler J., Zlabinger G.J., Königsbrügge O., Koder S., Zielinski C., Pabinger I., Ay C. Soluble vascular endothelial growth factor (sVEGF) and the risk of venous thromboembolism in patients with cancer: results from the vienna cancer and thrombosis study (CATS). *Clin. Cancer Res.* 2016;22(1):200–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3358. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26302981
 54. Julia E.G., Nigel M. Recently identified factors that regulate hemostasis and thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2014;111(4):570–574. DOI:10.1160/TH13-10-0812

Поступила 25.04.2024
Принята в печать 21.05.2024

Информация об авторах

Мельников Андрей Павлович — канд. мед. наук, врач АФО ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснополянского, <https://orcid.org/0000-0002-7426-9040>

Московкина Евгения Ивановна — клинический ординатор ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснополянского, <https://orcid.org/0000-0002-1231-167X>

Гасанова Камилла Сулеймановна — клинический ординатор ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснополянского, <https://orcid.org/0009-0008-3261-1339>

Information about the authors

Andrey P. Melnikov — Candidate of Medical Sciences, doctor at the V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, <https://orcid.org/0000-0002-7426-9040>

Evgenia I. Moskovkina — clinical resident at the V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, <https://orcid.org/0000-0002-1231-167X>

Kamilla S. Gasanova — clinical resident at the V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, <https://orcid.org/0009-0008-3261-1339>