

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ В ОНКОЛОГИИ: МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова, Ю.Г. Паяниди

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о современных возможностях диагностики, профилактики и лечения венозных тромботических осложнений у пациентов с онкологическим заболеванием.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей (49 работ), найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет, а также представлены результаты собственных исследований.

Результаты. Онкологические больные подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Ведущую роль в патогенезе тромботических осложнений играют нарушения в системе гемостаза, вызываемые как непосредственно опухолью, так и методами лечения. Основными препаратами для лечения пациентов с онкоассоциированными венозными тромбозами являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией.

Заключение. Основой специфической профилактики тромбозов у онкологических больных являются НМГ. Применение НМГ после операции и на фоне химиотерапии эффективно снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови и частоту венозных тромбозов. Д-димер, как показатель исключения ВТЭО или рецидива тромбоза, оценки эффективности антикоагулянтной профилактики. Биомаркеры гемостаза могут играть существенную роль в прогнозе онкологического заболевания.

Ключевые слова: онкологические больные, тромботические осложнения, Д-димер, антикоагулянты.

VENOUS THROMBOSIS IN ONCOLOGY: INTERNATIONAL GUIDELINES AND CLINICAL PRACTICE

O.V. Somonova, A.L. Elizarova, Yu.G. Payanidi

Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Objective of the study is to conduct systematic review of the data available in current literature on the new possibilities of diagnostics, prevention and treatment of venous thrombotic complications in cancer patients.

Materials and Methods. The review comprises the data of foreign and Russian scholarly articles (49 papers) found in PubMed on the subject published over the past 10 years, the findings of the authors' own research are provided as well.

Results. Cancer patients are at high risk of thrombotic complications, which worsen antitumor treatment outcomes and are one of the leading causes of death. Disorders of the hemostatic system, caused both directly by the tumor and by treatment methods play a primary role in the pathogenesis of thrombotic complications. Direct oral anticoagulants (DOACs) along with low-molecular-weight-heparins (LMWH) are the main medicines for the treatment of patients with cancer-associated venous thromboembolic complications when the risk of bleeding is low and there are no drug interactions with the current systemic therapy.

Conclusion. Low-molecular-weight-heparins (LMWH) are the basis of specific prophylaxis of thromboembolic complications in cancer patients. The use of low-molecular-weight-heparins (LMWH) after surgery and during chemotherapy effectively reduces the intensity of intravascular blood coagulation and the incidence of venous thrombosis. D-Dimer should

be considered an indicator of exclusion of venous thromboembolic complications or of thrombosis recurrence, as well as an indicator of the assessment of the effectiveness of anticoagulant prophylaxis. Hemostasis biomarkers can play a substantial role in the prognosis of cancer.

Keywords: cancer patients, thrombotic complications, D-Dimer, anticoagulants.

Для онкологических больных характерен высокий риск развития тромботических осложнений, в том числе тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, которые обозначаются как онко-ассоциированные тромбозы [1, 2]. Многоцентровые исследования показали, что тромбоемболические осложнения у онкологических пациентов встречаются в 4–7 раз чаще, чем у больных другими заболеваниями. На аутопсии признаки тромбоемболических осложнений обнаруживаются у 50% онкологических пациентов: ТЭЛА служит причиной смерти 15% больных, у остальных — благоприятным фоном для других смертельных осложнений [3, 4]. При этом венозные тромбозы и связанная с ними ТЭЛА одинаково часто встречаются как у оперированных, так и у неоперированных больных, получающих противоопухолевую терапию.

Рецидивы ВТЭО у больных злокачественными новообразованиями возникают в несколько раз чаще, чем у пациентов с другими патологиями. По данным наблюдательного исследования 862 пациентов, из которых 181 имели подтвержденное онкологическое заболевание на момент начала исследования, частота рецидива ВТЭО была выше в 3 раза: среди больных с подтвержденным онкологическим заболеванием — у 20,8%, среди пациентов без онкологического заболевания — у 6,8% [5].

В основе патогенеза венозного тромбоза лежит известная триада Р. Вирхова, описанная в 1856 г.: повреждение сосудистой стенки, замедление скорости кровотока и повышенная склонность крови к свертыванию. Из этих элементов классической триады Вирхова гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является особенно значимым и определяющим фактором у больных злокачественными новообразованиями.

Опухолевые клетки выделяют в кровоток высокоактивный тканевой фактор, тканевой фактор, несущий микрочастицы, раковый прокоагулянт, которые непосредственно взаимо-

действуют с компонентами гемостаза. Высвобождение цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина-1, сосудисто-эндотелиального фактора роста) из опухолевых клеток ведет к повышению прокоагулянтных свойств сосудистой стенки и неоангиогенезу [6, 7]. В последние годы установлено, что нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), образующиеся из активированных нейтрофилов, принимают активное участие в активации тромбоцитов, дисфункции эндотелия и формировании тромбов [8]. Подопланин, или трансмембранный сиалогликопротеин, выделяемый опухолевыми клетками, вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов и связан с опухолевой прогрессией [9]. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и неоангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови.

Одним из показателей активации свертывания крови является определение Д-димера — продукта деградации фибрина, который образуется вследствие расщепления плазмином поперечно-сшитого (нерастворимого) фибрина. У здоровых людей величина Д-димера составляет <0,5 мкг/мл. В нормальном физиологическом состоянии примерно 2–3% фибриногена плазмы превращается в фибрин, при разложении которого могут образовываться небольшие количества Д-димера, что объясняет наличие измеримых количеств этого материала в крови здоровых людей [10]. Согласно современным исследованиям, при подозрении на ВТЭО у пациентов в первую очередь определяют уровень Д-димера. В случае низкого уровня Д-димера диагноз ВТЭО можно отвергнуть с высокой степенью вероятности [5, 11]. Уровень Д-димера может быть повышен при опухолях, беременности, воспалении, после операций; этот показатель отличается высокой чувствительностью

(97–100%) и удовлетворительной специфичностью (55,2–75,5%) [12].

С другой стороны, среди всех пациентов с неспровоцированным тромботическим эпизодом у 4–12% больных в ходе лечения венозного тромбоза осложненного (ВТЭО) обнаруживается рак [5]. D. Han et al. [13] исследовали роль Д-димера как предиктора выявления occultного рака у 169 пациентов с неспровоцированными ВТЭО и установили, что Д-димер >4000 мг/мл был связан с высоким риском обнаружения скрытого рака (ОВ 4,12, 95% ДИ 1,54–11,04). Образование фибрина необходимо для опухолевого роста, распространения и опухоль-индуцированного ангиогенеза, при этом продукты деградации фибрина обладают высокой ангиогенной способностью. O.V.Gran et al. [14] установили, что высокий уровень Д-димера у пациентов при возникновении ВТЭО увеличивает риск выявления онкологического заболевания в 3,3 раза [14].

Высокий уровень Д-димера может быть связан с летальностью, независимо от развития ВТЭО. F. Posch et al. [15] показали, что Д-димер является предиктором прогрессирования и низкой выживаемости у пациентов с онкологическими заболеваниями. Больные с высоким Д-димером имели более часто (80%) распространенную стадию заболевания, у 75% из них были диагностированы метастазы.

Современные исследования свидетельствуют о том, что существует тесная взаимосвязь между биологическими особенностями опухоли и риском развития венозных тромбозов, а постоянная активация свертывания крови является показателем агрессивности опухолевого процесса и высокой летальности онкологических пациентов [16, 17].

Исследования системы гемостаза, проведенные нами более чем у 3500 больных различными злокачественными новообразованиями, показали, что у 70–90% больных еще до начала лечения имеет место повышение концентрации фибриногена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. У онкологических больных выявлено повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови: увеличено содержание фибрин-мономеров и концентрации Д-димера —

одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, уровня фактора Виллебранда. У онкологических больных установлено снижение уровня антитромбина III и протейна С, защищающих организм от тромбообразования. При этом указанные изменения свидетельствуют о развитии у онкологических пациентов еще до начала лечения гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдаются при распространенных стадиях опухолевого процесса [18].

Длительная иммобилизация в процессе хирургического вмешательства и в ближайшем послеоперационном периоде выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно значительно активируют систему свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями. Анализ исследований, опубликованных как часть согласительных клинических рекомендаций по профилактике и лечению венозных тромбозов осложненных под руководством профессора Кипроса Николаидиса, показал, что на фоне замедления венозного кровотока у 50–60% онкологических больных, подвергающихся оперативному лечению, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно. Среди больных, которые не получали антитромботическую профилактику перед операцией, 1–5% умирают от послеоперационной ТЭЛА [19, 20, 21].

К настоящему времени представлено достаточно сообщений об увеличении частоты развития тромбозов осложненных не только при хирургическом лечении, но и при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии. В крупных контролируемых исследованиях было показано увеличение риска венозных тромбозов осложненных в 2–6 раз у больных, получающих противоопухолевую терапию [21].

Ежегодная частота возникновения ВТЭО у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение, оценивается в пределах 10%. Риск развития этих осложнений может увеличиваться до 15–20% в зависимости

от класса и комбинации назначаемых противоопухолевых препаратов. Неблагоприятными с точки зрения возможного развития тромбозов представляют сочетания цитостатических агентов с гормональными средствами или иммуномодуляторами, а также комбинация противоопухолевой химиотерапии и лучевого лечения [21, 22, 23].

В ряде исследований (как ретроспективных, так и проспективных) было показано, что включение в химиотерапевтический режим лечения различных опухолей препаратов платины увеличивает риск ВТЭО до 18%, L-аспарагиназы (взрослые пациенты) — до 4–14%, фторурацила — до 15–17% [21, 24].

Частота ВТЭО у больных множественной миеломой, получающих монотерапию талидомидом или леналидомидом, составляет менее 5%. Применение талидомида или леналидомида в комбинации с дексаметазоном, мелфаланом или другими химиотерапевтическими агентами увеличивает риск тромботических осложнений до 27% [23, 25, 26].

Поддерживающая терапия, включающая эритропоэтины, гемопоэтические колониестимулирующие факторы и высокие дозы стероидов, также связана с увеличенным риском развития ВТЭО [22, 23].

Таким образом, онкологические заболевания сопровождаются высоким риском развития тромбозов, что обусловлено как самой опухолью, так и противоопухолевым лечением. Тромбоэмболические осложнения нередко являются причиной госпитализации онкологических больных, снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли [27, 28, 29]. При этом показателем активации свертывания крови является определение Д-димера, который для онкологических больных имеет особое значение. Д-димер может быть предиктором выявления occultного рака, он тесно связан с прогрессированием и низкой выживаемостью онкологических больных, а также с высокой степенью вероятности маркером исключения тромбоза.

Диагноз венозного тромбоза является основанием для назначения антикоагулянтной терапии. Каковы же клинические рекомендации

в отношении лечения тромбозов у онкологических больных? Согласно Международным клиническим рекомендациям (АССР, 2016; Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis-UK, 2015) и Российским флебологическим рекомендациям (2015), для лечения и вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с онкологической патологией необходима терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ).

При этом длительность лечения рак-ассоциированного тромбоза должна составлять не менее 3 мес, а, согласно последним международным рекомендациям, — 6 мес [5, 19, 22, 30, 31].

В последние годы активно применяются пероральные препараты с узконаправленным механизмом действия и длительным терапевтическим эффектом — из группы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): прямой ингибитор II фактора (дабигатран) и ингибиторы Ха-фактора свертывания крови — ривароксабан, апиксабан, эдоксабан (не зарегистрирован в Российской Федерации).

В исследовании EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE изучался ривароксабан для лечения симптомных тромбозов глубоких вен и ТЭЛА по сравнению с так называемой стандартной терапией, которая включала эноксапарин пять или более дней, затем непрямые антикоагулянты. По результатам субанализа исследований у онкологических пациентов ривароксабан продемонстрировал сопоставимую эффективность со стандартной терапией при снижении риска больших кровотечений [32, 33]. В исследовании Select-D проводили изучение ривароксабана и НМГ (дальтепарина) для лечения тромбоэмболических осложнений у пациентов с активным онкологическим заболеванием. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших ривароксабан, частота рецидивов была ниже, чем частота рецидивов у пациентов, получавших дальтепарин. При этом наблюдались сопоставимая частота больших кровотечений [34].

Изучение еще одного ПОАК апиксабана по сравнению со стандартной терапией эноксапарином/варфарином продемонстрировало, что

лечение апиксабаном было так же эффективно, как стандартная терапия в предотвращении рецидива ВТЭ и смерти, связанной с ВТЭ. Применение апиксабана привело к статистически значимому снижению риска большого кровотечения и соотношения большого/клинически значимого небольшого кровотечения по сравнению с терапией эноксапарином/варфарином у пациентов с острыми ВТЭО [35].

Результаты представленных исследований позволили ряду международных обществ (ISTH 2018, ASCO 2020, NCCN 2020, 2021) рекомендовать ПОАК в качестве терапии первой линии у пациентов с онкоассоциированными ВТЭО наравне с НМГ при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией [31, 36, 37].

Пациенты с онко-ассоциированными тромбозами имеют не только высокий риск рецидива ВТЭО, но еще эти рецидивы связаны с повышением риска смерти в 3 раза [38].

Как долго принимать антикоагулянты? После 6 мес лечения ВТЭО у онкологических больных риск рецидива снижается с 60 до 7% (RIETE регистр) [39]. Если прекратить лечение, сохраняется остаточный риск рецидива ВТЭО. По данным С. Kearon et al., риск рецидива зависит от типа ВТЭО, при постоянно сохраняющихся факторах риска (онкология) риск рецидива составляет 20% ежегодно [40].

Решение о продлении терапии свыше 6 мес следует принимать индивидуально с учетом проводимого лекарственного лечения, наличия дополнительных факторов риска развития тром-

ботических осложнений при низком риске кровотечения.

Основанием для продления антикоагулянтной терапии являются активный рак и высокий риск рецидива ВТЭО (табл. 1) [19, 30, 31].

Как в этой ситуации может помочь определение Д-димера? В ряде проведенных исследований (Prolong, Madeleine Verhovsek, Prolong II) при наблюдении за пациентами в течение 1,5–2 лет после окончания антикоагулянтной терапии было показано, что увеличение Д-димера выше референсного значения повышает риск рецидива ВТЭО от 2,5 до 9 раз [41, 42]. Таким образом, одним из показателей для выявления пациентов с высоким риском рецидива ВТЭО может служить определение уровня Д-димера.

Для снижения риска развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде у онкологических пациентов рекомендуется проведение фармакологической профилактики. В настоящее время низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются основой специфической профилактики тромбоэмболических осложнений.

Нами было изучено ранее [43] влияние низкомолекулярного гепарина (Эниксум-эноксапарин натрия) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений у 210 больных онкологическими заболеваниями органов женской половой системы и 40 здоровых лиц (контрольная группа). Рак тела матки был диагностирован у 102 пациенток, рак яичников — у 100 пациенток, рак вульвы — у восьми пациенток. Больные I группы (80 человек) получали эник-

Таблица 1

Основания для продления антикоагулянтной терапии свыше 6 месяцев

Показания	Информация
Активный рак	<ul style="list-style-type: none"> • давность выявления онкологического заболевания в предшествующие 6 мес; • рецидив заболевания; • местнораспространенный или метастатический рак; • противоопухолевое лечение в предыдущие 6 мес
Высокий риск рецидива ВТЭО	<ul style="list-style-type: none"> • тромбофилия с наиболее высоким риском рецидива ВТЭО; • дефицит протеинов С или S; • гомозиготы по фактору V Лейден или протромбину G20210A; • гетерозиготы по фактору V Лейден по протромбину G20210A; • неполная реканализация проксимальных сегментов глубокого венозного русла; • сохранение дисфункции правого желудочка по данным ЭХОКГ при выписке из стационара; • повышенный уровень Д-димера на фоне применения антикоагулянтов или через месяц после их отмены

сум в течение 7–20 суток послеоперационного периода. Профилактические дозы эноксапарина натрия (эниксума) — 3000 МЕ, 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки. II группа (130 человек) — больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа). Группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии, объему хирургического вмешательства. Больным проводилось доплеровское исследование вен нижних конечностей.

Проведенные исследования показали, что хирургическое вмешательство вызывает активизацию системы гемостаза. У больных контрольной группы, не получавших профилактической терапии, отмечали постепенное нарастание концентрации фибриногена в послеоперационном периоде. На 5–6-е сутки после операции концентрация фибриногена увеличивалась в 1,4 раза (654 мг/дл) и оставалась высокой весь период наблюдений.

Под влиянием хирургического вмешательства наблюдали дальнейшее нарастание маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Концентрация Д-димера у больных контрольной группы увеличивалась к 5–6-м суткам в 2,5 раза и сохранялась высокой до 15–16-го дня после операции. При исследовании концентрации фактора Виллебранда в плазме у больных, не получавших профилактической терапии, установлено повышение его уровня в послеоперационном периоде. На 5–6-е сутки после операции у больных этой группы концентрация фактора Виллебранда увеличилась в 1,8 раза по сравнению с исходным уровнем.

Выявлено снижение уровня антитромбина III (в 1,3 раза) на 5–6-е сутки послеоперационного периода у больных контрольной группы, не получавших профилактической терапии.

Применение НМГ эноксапарина натрия (Эниксум) с первых суток послеоперационного периода у онкологических больных существенно снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. Концентрация фибриногена в послеоперационном периоде у больных, получавших эноксапарин натрия, статистически значимо нарастала более медленно (533 мг/дл

на 5–6-е сутки после операции) по сравнению с показателями больных контрольной группы, что указывает на умеренное фибринообразование. Концентрация Д-димера, одного из наиболее чувствительных маркеров активации свертывания крови и тромбообразования, у больных, получавших НМГ, увеличивалась после операции в меньшей степени, достоверно отличаясь на 5–6-е сутки от больных контрольной группы.

Начиная со вторых суток послеоперационного периода, концентрация фактора Виллебранда также повышалась в меньшей степени по сравнению с больными, не получавшими профилактическую терапию.

Низкомолекулярные гепарины способствуют сохранению естественных ингибиторов тромбина и защите организма от тромбообразования: содержание антитромбина III после операции практически не отличалось от исходных показателей.

Об эффективности применения эноксапарина натрия (Эниксум) свидетельствуют клинические данные. В группе больных, не получавших медикаментозной профилактики (вторая группа), частота тромботических послеоперационных осложнений составила 17 (13%) случаев, в группе больных, получавших НМГ (первая группа), — три (4%) случая.

При анализе тромботических осложнений обнаружено, что тромбоз глубоких вен нижних конечностей развился у 15 больных, тромбоз поверхностных вен нижних конечностей — у пяти пациентов.

Анализ геморрагических осложнений показал низкую частоту появления гематурии (у двоих больных, получавших эноксапарин натрия).

Согласно международным рекомендациям ASCO-2020, всем пациентам с онкологическим заболеванием, подвергающимся большому хирургическому вмешательству, рекомендуется фармакологическая тромбопрофилактика с помощью нефракционированного гепарина или НМГ при отсутствии прямых противопоказаний: активное кровотечение, высокий риск кровотечения. Длительность фармакологической тромбопрофилактики после хирургического вмешательства должна составлять не менее

7–10 дней. Продленная до четырех недель фармакопрофилактика рекомендуется после открытых и эндоскопических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза при наличии дополнительных факторов риска ВТЭО, например ограниченная мобильность, ожирение, ВТЭО в анамнезе [31].

Нами было изучено влияние НМГ (эноксапарин натрия) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений у 180 онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию (рак женских половых органов — 65 больных, рак легкого — 50, рак молочной железы — 45, рак других локализаций — 20). Больные I группы (80 человек) получали 4000 МЕ анти-Ха активности эноксапарина натрия за 2 ч до начала терапии в течение всего курса противоопухолевого лечения (1–14 дней) и 1–2 дня после окончания каждого курса. II группа (100 человек) — больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа).

Проведенные исследования показали, что противоопухолевая терапия активизирует систему гемостаза. Под влиянием химиотерапии отмечено повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови. На фоне значительной активации прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза наблюдали резкое снижение антитромбиновой активности плазмы (антитромбина III и протеина C) и компонентов фибринолиза

(плазминогена). Концентрация Д-димера, повышенная еще до химиотерапии, продолжала нарастать после каждого курса химиотерапии, увеличиваясь к 4–6 курсу в три раза (4,5 мкг/мл) (табл. 2). Применение НМГ на фоне каждого курса противоопухолевой терапии снижает активацию внутрисосудистого свертывания крови. К 4–5 курсу химиотерапии уровень Д-димера снизился в два раза по сравнению с исходным уровнем и в 5,8 раза по сравнению с контрольной группой. При изучении фактора Виллебранда, который является показателем повреждения стенки сосудов и активации системы гемостаза, обнаружено значительное повышение этого фактора в период проведения химиотерапии (420% после 4 курса). У больных I группы, получавших НМГ, фактор Виллебранда снижался (в 1,9 раза к 5-му курсу химиотерапии), статистически значимо отличаясь от исходного уровня и больных контрольной группы.

Таким образом, применение фармакологической тромбопрофилактики на фоне противоопухолевой лекарственной терапии уменьшает гиперкоагуляцию, уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Д-димер является показателем эффективности антикоагулянтной профилактики. В группе больных, не получавших медикаментозной профилактики, частота тромботических осложнений составила 21 (21%) случаев, в группе больных, получавших низкомолекулярные гепарины, — три (4%) случая ($p < 0,05$).

Таблица 2

Влияние НМГ на систему гемостаза у онкологических больных, получающих противоопухолевую терапию (n = 180) (X±m).

Исследуемые показатели	Группы больных	До химиотерапии	Курсы химиотерапии			
			1	3	4	7
Д-димер, мкг/мл	контроль	1,5±0,2	* 1,9±0,2	* 2,9±0,2	* 4,5±0,4	* 3,7±0,6
	НМГ	1,6±0,2	* # 1,2±0,2	* # 0,9±0,3	# 0,88±0,4	# 0,9±0,4
Фактор Виллебранда, %	контроль	220±8,0	* 310±10,8	* 395±18,1	* 420±16,3	* 445±16,5
	НМГ	218±8,6	* # 165±8,0	* # 183±12,0	* # 140±16,0	# 173±14,5

Примечание: знак «*» — различия статистически значимы по сравнению с показателями до химиотерапии, знак «#» — различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Согласно международным рекомендациям (ESMO-2020, ASCO-2020, NCCN-2021), рутинное проведение антикоагулянтной профилактики ВТЭО всем пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, не рекомендуется.

Однако отдельным группам пациентов с высоким риском ВТЭО следует рассмотреть фармакологическую профилактику с помощью антикоагулянтов при отсутствии высокого риска кровотечения и межлекарственных взаимодействий. Подобная рекомендация должна сопровождаться обсуждением пользы и риска, стоимости и длительности профилактики [31, 38, 44].

Какие это пациенты? Факторами высокого риска ВТЭО может служить шкала A.A. Khorana et al. [44, 45]. Согласно этой шкале, определены пять клинических и лабораторных факторов риска развития тромбоза, которые необходимо оценивать у пациентов до начала химиотерапии и после каждого нового ее курса: 1) локализация опухоли, 2) количество тромбоцитов, 3) количество лейкоцитов, 4) уровень гемоглобина, 5) индекс массы тела.

Если у пациента сумма баллов 2 и выше, то этот пациент имеет высокий риск развития тромбоза и нуждается в проведении антитромботической профилактики (табл. 3) [45].

Какие еще критерии могут помочь выделить пациентов с высоким риском ВТЭО? В последние годы создана модель на основании анализа проспективного регистра Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) с включением 1423 пациентов. Согласно этой модели, пациенты с колоректальным раком были добавлены в группу

высокого риска (8% ВТЭО за 6 мес в CATS). При анализе возможных предикторов развития ВТЭО только тип опухоли и уровень Д-димера оказали значимое влияние [46].

Разработан ряд шкал, где одним из критериев высокого риска ВТЭО является определение Д-димера. Например, шкала IMPROVE-DD для оценки риска ВТЭО у терапевтических больных. Уровень Д-димера ≥ 2 раза от верхней границы нормы является основанием для назначения пациентам фармакологической тромбопрофилактики [47].

Таким образом, наши собственные исследования, а также результаты, представленные на международных конференциях, показали, что при оценке степени риска развития ВТЭО у онкологических больных необходимо учитывать клинические факторы риска, гемостазиологические факторы риска и уровень биомаркеров. Показателем эффективности применения антикоагулянтов может служить определение Д-димера, в случае высокого Д-димера сохраняется риск рецидива венозного тромбоэмболического осложнения [41, 42, 45, 48].

В последние годы проведен ряд исследований по изучению маркеров гемостаза, в первую очередь Д-димера и концентрации фибриногена в связи с общей выживаемостью, специфической выживаемостью, безрецидивной выживаемостью, выживаемостью до прогрессирования и ответом на лечение независимо от ВТЭО. При изучении пациентов с распространенным мелкоклеточным раком легкого показано, что повышение Д-димера до химиотерапии и во время проведения химиотерапии приводит к более

Таблица 3

Модифицированная шкала Khorana (Хорана) для прогнозирования риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов

Характеристика пациента	Баллы
Локализация рака: крайне высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	2
Локализация рака: высокий риск (легкие, лимфатическая система, женские половые органы, мочевого пузыря, яички)	1
Количество тромбоцитов до проведения химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Концентрация гемоглобина $< 10 \text{ г/дл}$ или введение фактора роста эритроцитов	1
Количество лейкоцитов до проведения химиотерапии $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$	1
Индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг/м}^2$	1
Оценка риска > 2 баллов = пациент из группы высокого риска	

короткому периоду до прогрессирования по сравнению с отрицательным Д-димером [49]. У больных раком толстой кишки, яичников и молочной железы повышение уровня PAI-1 в плазме имело отрицательное прогностическое значение при оценке безрецидивной и общей выживаемости [50].

Заключение

На основании анализа современных клинических и лабораторных данных литературы и собственных наблюдений следует отметить, что злокачественное новообразование является существенным фактором риска развития венозных тромбозных осложнений. Активация свертывания крови у онкологических больных повышает, с одной стороны,

риск тромботических осложнений, а с другой, также связана с опухолевой прогрессией, ангиогенезом и метастазированием. Д-димер является основным маркером активации свертывания крови у онкологических больных. Биомаркеры гемостаза могут играть существенную роль в прогнозе онкологического заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией статьи.

Участие авторов: О.В. Соменова — методология и дизайн исследования, составление первого варианта текста. А.Л. Елизарова — сбор первичных данных, транслитерация списка литературы.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9(1): 316–24. doi: 10.1111/jth.14305.
2. Shaib W., Deng Y., Zilberman D., Lundberg B., Saif M.W. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res.* 2010; 30 (10): 4261–4264. PMID 21036750
3. Ogren M., Bergqvist D., Wähländer K., Eriksson H., Sternby N.H. Trousseau syndrome — what is the evidence? A population — based autopsy study. *Thromb. Haemost.* 2006; 95(3):541–45. doi: 10.1160/TH05-10-0694.
4. Wun T., White R.H. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* 2009; 22(1):9–23. doi 10.1016/j.beha.2008.12.001.
5. Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N., Bauersachs R., Bellmunt-Montoya S., Black S.A. [et al.]. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2021; 61(1):9–82. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023.
6. Magnus N., D’Asti E., Meehan B., Garnier D., Rak J. Oncogenes and the coagulation system — forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thromb. Res.* 2014;133 (2):1–9. doi: 10.1016/S0049–3848(14)50001–1.
7. Falanga A., Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression. *Thromb. Res.* 2018; 164(1):54–61. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.017.
8. Cedervall J., Hamidi A., Olsson A.-K. Platelets, NETs and cancer // *Thromb. Res.* 2018;164(1):48–52. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.049.
9. Mir Seyed Nazari P., Riedy J., Pabinger I., Cihan Ay. The role of pododlanin in cancer-associated thrombosis. *Thromb. Res.* 2018;164 (1):34–39. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.020.
10. Thachil J., Lippi G., Favaloro E.J. D-dimer testing: laboratory aspects and current issues. *Methods in molecular biology.* 2017;1646:91–104. doi: 10.1007/978–1-4939–7196–1_7.
11. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Затевахин И.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО). *Флебология.* 2018;12(3):146–240.
12. Lab. Guidelines & Standards. D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolism. *Laboratory Medicine.* 2011; 42 (8):503–504. doi:10.1309/LMG35KHQ7PEEPQWK.
13. Han D., OH B., Lee J.H. Impact of D-dimer for prediction of incident occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism. *PLoS One.* 2016; 11(4):e0153514. Google Scholar.
14. Gran O.V., Drakhan S.K., Paulsen B. [et al.]. D-dimer measured at first venous thromboembolism is associated with future risk of cancer. *Haematologica.* 2016; 101(12): 473–475. doi: 10.3324/haematol.2016.151712.
15. Posch F., Riedl J., Reitter E.F. Hypercoagulability, venous thromboembolism, and death in patients with cancer. A Multi-State Model. *Thrombosis Haemostasis.* 2016; 115(40): 817–826. doi: 10.1160/TH15–09–0758.

16. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2007; 36(3): 122–130. doi:10.1159/000175150.
17. Agneli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thromb. Res.* 2010; 125(2): 17–20. doi: 10.1016/S0049–3848(10)70007–4
18. Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Блиндарь В.Н. и др. Лечение рак-ассоциированного тромбоза: от рекомендаций к реальной клинической практике. *Современная онкология* 2019;21(1):17–22. doi:10.26442/18151434.2019.1.190247.
19. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. Координаторы проекта Бокерия Л.А. Затевахин И.И., Кириенко А.И. *Флебология.* 2015; 4: 1–52.
20. Lee A.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer. *Thromb. Res.* 2010; 125(2): 8. doi:10.1016/S0049–3848(10)70004–9.
21. Диагностика, лечение и профилактика тромбозомболических осложнений у онкологических и онкогематологических больных. Андрияшкин В.В., Сомонова О.В., Пантелеев М.А., Варданян А.В., Золотухин И.А., Явелов И.С., Гладков О.А., Леонтьев С.Г., Кириенко А.И., Поддубная И.В. Учебное пособие, М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2017; 76. ISBN 978–5–7249–2842–7.
22. Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M. [et al.]. On behalf of British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Brit. J. Haematol.* 2015; 170(5): 640–648. doi: 10.1111/bjh.13556.
23. Khorana A., Carrier M., Garcia D., Lee A.Y. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016; 41(1): 81–91. doi: 10.1007/s11239–015–1313–4.
24. Verso M., Franco L., Giustozzi M. [et al.]. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: What news from clinical trials? *Thromb. Res.* 2018; 164(1): 168–S171. doi:10.1016/j.thromres.2017.12.024.
25. Falanga A., Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(29): 4848–4857. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8197
26. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. [et al.]. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(1): 29–37. doi: 10.1016/S1470–2045(09)70284–0.
27. Timp J.F., Braekhan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122(10):1712–1723. doi: 10.1182/blood-2013–04–460121.
28. Robertson L., Yeoh S., Stansby G. [et al.]. Effect of testing for cancer on and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in patients with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 3. CD010837. doi: 10.1002/14651858.CD010837.pub2.
29. Franchini M., Bonfanti C., Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants. *Thromb. Res.* 2015; 133(2): 777–781. doi: 10.1016/j.thromres.2015.02.024.
30. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. [et al.]. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Chest.* 2016;149 (2): 315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
31. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. [et al.]. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (5): 496–520. doi:10.1200/JCO.19.01461.
32. Prints M.H., Lensing A.W.A., Bauersachs R. [et al.]. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb. J.* 2013;11(1):21. doi: 10.1186/1477–9560–11–21.
33. Prins M.H., Lensing A.W., Brighton T.A. [et al.]. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEINDVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomized controlled trials. *Lancet Haematol.* 2014; 1 (1): 37. doi:10.1016/S2352–3026(14)70018–3.
34. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. [et al.]. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (20): 2017. doi:10.1200/JCO.2018.78.8034.
35. Agnelli G., Harry R.B., Cohen A. [et al.]. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(9): 799–808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
36. Khorana A.A., Noble S., Lee A.Y. [et al.]. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16(9): 1891–1894. doi:10.1111/jth.14219.
37. Streiff M.B., Angelini D., Ashrani A. [et al.]. NCCN Guidelines Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1.2021. March 17, 2021.?

38. *Wysokinski W.E., Houghton D.E., Casanegra A.I.* [et al.]. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism. *Am. J. Hematol.* 2019; 94 (11): 1185–1192. doi:10.1002/ajh.25604.
39. Computerized Registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). Electronic mail: riete@shmedical.es. Web: www.shmedical.es
40. *Kearon C., Elie A., Akl E.A.* Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014; 123 (12): 1794–1801. doi:10.1182/blood-2013-12-512681.
41. *Verhovsek M., Douketis J.D., Yi Q.* [et al.]. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149 (7): 481–490. doi:10.7326/0003-4819-149-7-200810070-00008.
42. *Cosmi B., Legnani C., Tosetto A.* [et al.]. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood.* 2010; 115(3): 481–488. doi:10.1182/blood-2009-08-237354.
43. *Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Матвеева И.И.* Применение низкомолекулярного гепарина Эниксум в профилактике и лечении тромбозов в онкологии. *Современная онкология* 2018; 20 (1):29–34.
44. *Khorana A.A., Cohen A.T., Carrier M.* [et al.]. Prevention of venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *ESMO Open.* 2020; 5(6): e000948. doi:10.1136/esmoopen-2020-000948.
45. *Khorana A.A., DeSancho M.T., Liebman H.* [et al.]. Prediction and prevention of cancer-associated thromboembolism. *Oncologist.* 2021; 26 (1): e2-e7. doi:10.1002/onco.13569.
46. *Pabinger I., van Es N., Heinze G.* [et al.]. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol.* 2018; 5(7): e289-e298. doi:10.1016/S2352-3026(18)30063-2.
47. *Spyropoulos A.C., Douketis J.D.* How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood.* 20124; 120(15): 2954–2962. doi:10.1182/blood-2012-06-415943.
48. *Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И.* и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозов у онкологических больных. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021; 11:145–155.*
49. *Gavilá J., Lopez-Tarruella S., Saura C.* [et al.]. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer. *Clin. Transl. Oncol.* 2015;17(12): 946–955. doi:10.1007/s12094-015-1476-7.
50. *Ferroni P., Roselli M., Portarena I.* [et al.]. Plasma Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Levels in Breast Cancer — Relationship with Clinical Outcome. *Anticancer Res.* 2014; 34(3):1153–1161. PMID: 24596353.

АВТОРЫ

Сомонова Оксана Васильевна, ведущий научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории отдела клинико-лабораторной диагностики Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, Москва, somonova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4706-2439

Somonova Oksana V., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Leading Research Associate of the Clinical Diagnostic Laboratory of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, ORCID: 0000-0003-4706-2439; e-mail: somonova@mail.ru

Елизарова Анна Львовна, старший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории отдела клинико-лабораторной диагностики Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат биологических наук, Москва, anna_el@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-6975-4562

Elizarova Anna L., Ph.D. in Biological Sciences, Senior Research Associate of the Clinical Diagnostic Laboratory of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, ORCID: 0000-0001-6975-4562; e-mail: anna_el@rambler.ru

Паяниди Юлия Геннадиевна, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 (онкогинекология) Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, Москва, paian-u@yandex.ru

Payanidi Yulia G., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate of the Department of Surgical Methods of Treatment № 8 (Gynecologic Oncology) of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: paian-u@yandex.ru