



# Канцерассоциированный тромбоз: патогенез, факторы риска и лечение

А.И. Билялов<sup>✉1</sup>, А.И. Нестерова<sup>2-4</sup>, Н.А. Бодунова<sup>1</sup>, С.В. Зинченко<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала», Казань, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

<sup>4</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

## Аннотация

Канцерассоциированный тромбоз (КАТ) является одним из наиболее частых и опасных осложнений злокачественных новообразований, занимая 2-е место среди причин смертности у онкологических пациентов. В статье представлен обзор современных данных о патогенезе тромбоза у онкологических больных, включая ключевую роль опухолевых клеток, воспалительных цитокинов, внеклеточных ловушек нейтрофилов и нарушения регуляции гемостаза. Рассматриваются эпидемиология КАТ, индивидуальные (возраст, сопутствующие заболевания, подвижность) и опухолезависимые (локализация, стадия, гистология) факторы риска, а также влияние различных видов противоопухолевой терапии, включая химиотерапию, хирургические вмешательства и использование центральных венозных катетеров. Особое внимание уделено современному подходу к профилактике и лечению КАТ, включая применение прямых пероральных антикоагулянтов, их преимущества по сравнению с низкомолекулярными гепаринами и данные крупных рандомизированных исследований (CARAVAGGIO и API-CAT). Обзор включает анализ международных и российских клинических рекомендаций (ASCO, NCCN, RUSSCO), акцентируя внимание на необходимости индивидуального подхода с учетом клинической ситуации, риска кровотечений и лекарственных взаимодействий. Представленные данные подчеркивают значимость своевременного выявления КАТ и рационального выбора терапии для снижения риска осложнений и улучшения прогноза у онкологических пациентов. Результаты обзора подтверждают, что использование прямых пероральных антикоагулянтов, особенно апиксабана, способно повысить качество жизни и выживаемость онкологических пациентов с венозными тромбозами. Кроме того, установлено, что применение сниженной дозы апиксабана (2,5 мг дважды в сутки) после 6 мес терапии сохраняет эффективность в профилактике рецидивов венозных тромбозов и снижает частоту клинически значимых кровотечений по сравнению с полной дозой.

**Ключевые слова:** канцерассоциированный тромбоз, прямой пероральный антикоагулянт, венозная тромбоземболия, артериальная тромбоземболия, протромботический эффект химиотерапевтических препаратов, онкотромбоз, апиксабан, далтепарин, ривароксабан, эдоксабан

**Для цитирования:** Билялов А.И., Нестерова А.И., Бодунова Н.А., Зинченко С.В. Канцерассоциированный тромбоз: патогенез, факторы риска и лечение. Современная Онкология. 2025;27(2):93–101. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203324

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Введение

Французский врач Арман Труссо впервые сообщил о взаимосвязи между тромбозом и раком еще в 1865 г. С тех пор многочисленные исследования установили, что тромбоз – распространенное осложнение у онкологических больных, который является 2-й по значимости причиной смертности среди онкологических больных [1, 2]. Тромботические осложнения при злокачественном новообразовании (ЗНО) могут варьироваться от артериальной (АТЭ) или венозной (ВТЭ) тромбоземболии (ТЭ) до диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [3, 4]. Несмотря на хорошо известную связь между ЗНО и тромбоземболическими осложнениями (ТЭО), механизмы, способствующие развитию ТЭ у онкологических больных, до сих пор полностью не изучены.

Больные раком, как правило, находятся в гиперкоагуляционном или протромботическом состоянии, поскольку у них обычно наблюдаются нарушения каждого компонента триады Вирхова (рис. 1).

В данной работе будут описаны механизмы нарушения свертываемости крови у пациентов с установленным диагнозом ЗНО, эпидемиология и факторы риска развития тромбоза, связанного с раком, а также тенденции текущего лечения и профилактики ТЭО.

## Эпидемиология ТЭ

Многочисленные опубликованные отчеты исследований показывают повышенный риск ВТЭ у пациентов с ЗНО, распространенность которых достигает 20%. В крупном исследовании, проведенном в Нидерландах, обследованы

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Билялов Айрат Ильдарович – канд. мед. наук, врач-онколог центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: BilyalovAir@yandex.ru

Нестерова Альфия Ирековна – канд. мед. наук, врач-онколог, рук. отд. трансляционной онкологии и телемедицинских технологий ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала», доц. каф. хирургии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, доц. каф. онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Бодунова Наталья Александровна – канд. мед. наук, рук. Городского медико-генетического центра, зав. Центром персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», член правления Московского общества медицинских генетиков

Зинченко Сергей Викторович – д-р мед. наук, врач-онколог ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала», зав. каф. хирургии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ

<sup>✉</sup>Airat I. Bilyalov – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: BilyalovAir@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8888-8395

Alfiya I. Nesterova – Cand. Sci. (Med.), Segal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan (Volga region) Federal University, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-4249-5518

Natalia A. Bodunova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-3119-7673

Sergey V. Zinchenko – D. Sci. (Med.), Segal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan (Volga region) Federal University. ORCID: 0000-0002-9306-3507

## REVIEW

# Cancer-associated thrombosis: Pathogenesis, risk factors, and treatment. A review

Airat I. Bilyalov<sup>✉1</sup>, Alfiya I. Nesterova<sup>2-4</sup>, Natalia A. Bodunova<sup>1</sup>, Sergey V. Zinchenko<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Segal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia;

<sup>3</sup>Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

<sup>4</sup>Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

## Abstract

Cancer-associated thrombosis (CAT) is one of the most frequent and dangerous complications of malignancies, ranking 2nd among the causes of death in cancer patients. The article presents an overview of current data on the pathogenesis of thrombosis in cancer patients, including the key role of tumor cells, inflammatory cytokines, neutrophil extracellular traps, and dysregulation of hemostasis. CAT epidemiology, individual (age, comorbidities, mobility) and tumor-dependent (location, stage, histology) risk factors, as well as the effect of various types of anticancer therapy, including chemotherapy, surgery, and the use of central venous catheters, are considered. Particular attention is paid to modern approaches to the prevention and treatment of CAT, including direct oral anticoagulants, their advantages over low molecular weight heparins, and data from large randomized trials (CARAVAGGIO and API-CAT). The review includes an analysis of international and Russian clinical guidelines (ASCO, NCCN, RUSSCO), focusing on the need for an individual approach, considering the clinical situation, the risk of bleeding, and drug interactions. The presented data emphasize the importance of timely detection of CAT and rational choice of therapy to reduce the risk of complications and improve the prognosis in cancer patients. The presented data emphasize the importance of timely detection of CAT and rational choice of therapy to reduce the risk of complications and improve the prognosis in cancer patients. In addition, a reduced dose of apixaban (2.5 mg twice daily) after 6 months of therapy was found to be effective in preventing the recurrence of venous thromboembolism and reducing the incidence of clinically significant bleeding compared to the full dose.

**Keywords:** cancer-associated thrombosis, direct oral anticoagulant, venous thromboembolism, arterial thromboembolism, prothrombotic effect of chemotherapeutic drugs, thrombosis in oncologic patients, apixaban, dalteparin, rivaroxaban, edoxaban

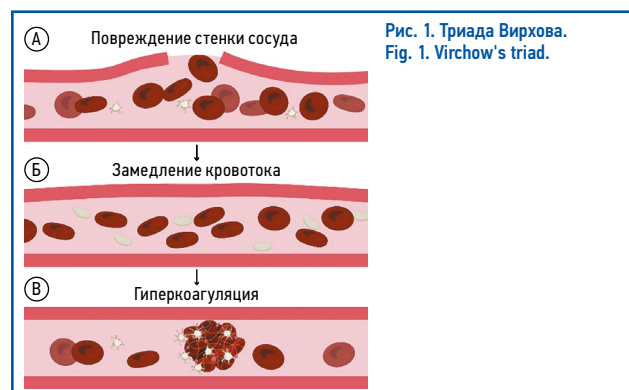
**For citation:** Bilyalov AI, Nesterova AI, Bodunova NA, Zinchenko SV. Cancer-associated thrombosis: Pathogenesis, risk factors, and treatment. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(2):93–101. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203324

3220 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет. Результаты показали, что общий риск венозного тромбоза в 7 раз выше у пациентов с ЗНО, самый высокий риск был в первые несколько месяцев после постановки указанного диагноза, при этом наибольшее повышение риска наблюдалось у больных с ЗНО системы крови, опухолями легких и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5]. В другом исследовании, проведенном в Миннесоте, у пациентов с раком обнаружено 4-кратное увеличение риска ВТЭ, в то время как у лиц, получавших химиотерапию (ХТ), данный риск был еще выше [6].

Больные ЗНО также сталкиваются с повышенным риском АТЭ. В крупном ретроспективном исследовании с участием 279 719 пар онкологических пациентов и контрольной группы частота инфаркта миокарда за 6 мес составила 2,0% у онкологических больных по сравнению с 0,7% у контрольных пациентов, в то время как при ишемическом инсульте частота составила 3,0% у онкологических больных по сравнению с 1,6% у контрольных пациентов. Исследование также показало, что у онкологических больных, перенесших АТЭ, прогноз был менее благоприятным с повышением риска смерти в 3 раза [7].

## Венозная ТЭ

ВТЭ включает тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭ легочной артерии (ТЭЛА). Развитие ВТЭ часто начинается в пазухах клапанов в связи с анатомической особенностью их строения [8]. У онкологических больных опухоли могут сдавливать вены, приводя к венозному застою, что способствует возникновению тромбоза. ВТЭ вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность онкологических больных, при этом фатальная ТЭЛА встречается в 3 раза чаще у онкологических больных по сравнению с другими пациентами [9, 10]. У онкологических больных риск развития ВТЭ увеличивается в 5–7 раз [11], а те, у кого развивается ВТЭ при постановке диагноза рака или в течение года, как правило, имеют значительно худший прогноз по сравнению с онкологическими больными без ВТЭ [5]. Диагноз ВТЭ является серьезным осложнением рака, которое отрицательно влияет на качество жизни пациента и снижает общую выживаемость [12]. По оценкам, примерно у 4–20% онкологических



больных на той или иной стадии возникает ВТЭ, причем частота наиболее высока в начальный период после постановки указанного диагноза.

## Артериальная ТЭ

Частота развития артериальных тромбозов намного ниже, чем ВТЭ у онкологических пациентов, однако все же встречается [13]. Так, в большом ретроспективном когортном исследовании определена связь между онкологическими больными и риском артериального тромбоза. Частота последнего заболевания через 6 мес составила 4,7% у онкологических больных по сравнению с 2,2% в сопоставимой контрольной группе [7]. Патогенез артериального тромбоза существенно отличается от венозного тромбоза, поскольку он обычно возникает при повреждении эндотелия. Тромб может образоваться над разорванной бляшкой или интактной бляшкой с поверхностной эрозией эндотелия [14]. Однако следует отметить, что артериальный тромбоз при раке может возникать при отсутствии атеросклеротической бляшки, подобной той, которая наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, когда системная гиперкоагуляция запускается несколькими факторами, секретируемыми раковыми клетками, такими как тромбин и фактор роста эндотелия сосудов (vascular

endothelial growth factor – VEGF), тем самым способствуя активации тромбоцитов и коагуляции [15]. Некоторые химиотерапевтические препараты способны оказывать протромботический эффект. Использование препаратов на основе платины (цисплатина), ингибиторов VEGF (бевацизумаб) и ингибиторов рецепторов VEGF-тирозинкиназы (сорафениб/сунитиниб/пазопаниб) связано с повышением частоты артериальных тромбозов [15]. Кроме того, в одном из метаанализов показано, что основные факторы риска артериального тромбоза в значительной степени связаны с ВТЭ [16], исследователи предположили, что 2 тромботических нарушения одновременно активируются биологическими стимулами.

### Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ТЭО, наблюдаемые при раке, не ограничиваются только ВТЭ или артериальным тромбозом. У онкологических пациентов в ряде случаев может развиваться синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [17, 18]. ДВС-синдром – это тяжелое, но редкое осложнение рака, проявляющееся коагулопатией, приводящей к микрососудистому тромбозу с тенденцией к сильным кровотечениям, тромбоцитопенией и органной недостаточности [19]. Частота ДВС-синдрома при солидных опухолях, о которой сообщалось в клиническом исследовании, составила 7% [20], при этом в других работах делается акцент на высокую частоту до 85% при остром промиелоцитарном лейкозе [21]. Лечение онкологических больных с острым ДВС-синдромом часто бывает очень сложным, и большинство пациентов погибают в течение 1–4 нед [22].

### Факторы риска развития тромбоза, связанного с ЗНО

У онкологических больных артериальный и венозный тромбозы считаются клиническими проявлениями системного заболевания и являются результатом комбинации ряда факторов риска, которые можно разделить на индивидуальные факторы риска пациента и риски, связанные с самим ЗНО [23]. В связи с тем что ВТЭ гораздо чаще клинически наблюдается у онкологических больных, чем артериальный тромбоз, основное внимание будет уделено факторам риска ВТЭ.

### Индивидуальные факторы риска пациента

**Возраст.** В общей популяции показатели заболеваемости ВТЭ экспоненциально возрастают с возрастом [24, 25]. Крупное проспективное исследование показало, что у лиц в возрасте 85 лет и старше уровень заболеваемости почти в 10 раз выше по сравнению с лицами в возрасте от 45 до 54 лет [25]. Аналогичным образом, увеличение возраста является фактором риска ВТЭ среди онкологической популяции. В ретроспективных когортных исследованиях онкологические больные в возрасте  $\geq 65$  лет имеют большую вероятность развития ВТЭ по сравнению с более молодыми пациентами [26]. В другом ретроспективном когортном исследовании, в которое были включены онкологические больные, проходившие ХТ, у пожилых пациентов ( $>70$  лет) риск развития ВТЭ был почти в 2 раза выше по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста ( $\leq 70$  лет), с показателями заболеваемости 11 и 6% соответственно [27]. Увеличение возраста, независимо от наличия рака, сопровождается факторами, повышающими риск тромбоза, включая снижение физической нагрузки, низкий уровень подвижности и активацию ряда компонентов системы свертывания крови [28].

**Пол.** В нескольких исследованиях рассматривалось общее влияние пола на онкологическую когорту и риск развития ВТЭ. Ретроспективные исследования показывают, что женщины подвержены большему риску развития ВТЭ [29], в то время как пациенты мужского пола более склонны к развитию АТЭ [30]. Вместе с тем Н. Chew и соавт. утверждают, что нет корреляции между полом и более повышенным риском развития ВТЭ [31].

**Расовая принадлежность.** В большом ретроспективном исследовании, проведенном А. Khorana и соавт. [32], были

изучены показатели встречаемости ВТЭ у онкологических больных разных этнических групп. Значимая связь с ВТЭ была обнаружена у пациентов-афроамериканцев, у которых частота ВТЭ была самой высокой (5,1%), за ними следовали белые и испаноязычные пациенты (4,0%). Самые низкие показатели наблюдались у пациентов Азиатско-Тихоокеанского региона (3,3%), что согласуется с данными Н. Chew и соавт. [31]. Напротив, крупное ретроспективное исследование не выявило существенных различий в частоте ТЭЛА и ТГВ у черно- и белокожих пациентов [33].

**Сопутствующие заболевания.** Многочисленные исследования выявили связь между сопутствующими заболеваниями и повышенным риском развития тромбоза, связанного с раком. Было обнаружено, что сопутствующие патологии, такие как почечная недостаточность, респираторные вирусные инфекции, болезни сердечно-сосудистой системы, связаны с повышенным риском развития ВТЭ у онкологических больных, при этом воспаление и инфицирование определены как один из триггерных факторов риска ВТЭ [34].

**Подвижность пациентов.** Мобильность играет роль в предрасположенности онкологических пациентов к ВТЭ. Подвижность у онкологических больных клинически оценивается по статусу работоспособности, и более высокие показатели риска развития ВТЭ наблюдались у онкологических больных с плохим трудовым прогнозом [35]. Считается, что низкая мобильность увеличивает вероятность ВТЭ из-за застоя венозного кровотока [36].

**ВТЭ в анамнезе.** Предыдущий эпизод ВТЭ является основным фактором риска развития ВТЭ. У онкологических больных с ВТЭ в анамнезе риск рецидива ВТЭ в 6–7 раз выше по сравнению с онкологическими больными без ВТЭ в анамнезе [37, 38].

### Факторы риска, связанные с опухолью

**Локализация опухоли.** Первичная локализация опухоли часто определяется как фактор риска ВТЭ, при этом рак поджелудочной железы, матки, легких, желудка и почек, а также первичные опухоли головного мозга ассоциируются с повышенным риском ВТЭ [39]. Один из метаанализов показал, что при раке поджелудочной железы наблюдается самая высокая частота развития ВТЭ [39], в то время как другие исследования предполагают, что самые высокие показатели заболеваемости наблюдаются при муцинопродуктирующих аденокарциномах поджелудочной железы, легких и ЖКТ [40]. Напротив, частота увеличения ВТЭ у онкологических больных может отражать частоту рака в популяции в целом, при этом более высокая частота ВТЭ наблюдается у женщин с раком яичников, молочной железы и легких, а у мужчин наиболее высокая частота коррелирует с опухолью предстательной железы, раком толстого кишечника и легких [40].

**Стадия онкологического заболевания.** Пациенты с запущенной стадией ЗНО подвержены большему риску развития ВТЭ [41]. В Датском популяционном когортном исследовании риск развития ВТЭ у онкологических пациентов повышался со стадией ЗНО, а рассчитанные скорректированные относительные риски для рака I, II, III и IV стадии составили 2,9, 2,9, 7,5 и 17,1 соответственно [42]. Популяционное исследование также показало, что пациенты с отдаленными метастазами подвергаются большему риску ВТЭ по сравнению с пациентами без отдаленных метастазов. В этом исследовании сообщалось о первоначальном 4-кратном повышении риска у онкологических пациентов без метастазов по сравнению с пациентами без ЗНО, который увеличился до 58 раз у пациентов с солидными опухолями с отдаленными метастазами [5].

**Гистологический тип ЗНО.** Гистологические подтипы некоторых видов ЗНО были связаны с повышенным риском ВТЭ. Например, гистологические подтипы рака легких и яичников демонстрируют разную степень вариабельности риска развития ВТЭ [43]. Исследования показали повышенный риск развития аденокарциномы по сравнению с плоскоклеточным раком у пациентов с немелкоклеточным раком

легкого [44]. В некоторых исследованиях сообщалось, что муцинпродуцирующие аденокарциномы, например поджелудочной железы, легких и ЖКТ, имеют самую высокую частоту ВТЭ, связанной с раком [45], с одной стороны. С другой стороны, не выявлено существенной разницы в частоте ВТЭ при различных гистологических подтипах рака молочной железы и толстой кишки [46]. У пациентов с опухолями высокой степени злокачественности (G3/4) риск развития ВТЭ был в 2 раза выше по сравнению с пациентами с опухолями низкой степени злокачественности (G1/2) [47]. Таким образом, классификация опухоли может быть еще одним ценным гистопатологическим параметром для разделения пациентов на группы риска ВТЭ.

### Факторы риска, связанные с терапией ЗНО

**Хирургическое лечение.** Протромботическое состояние при ЗНО часто провоцируется различными методами лечения, включая хирургическое вмешательство. ВТЭ является распространенным осложнением для тех пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство, при этом специализированные онкологические методики хирургического лечения увеличивают риск послеоперационного ТГВ в 2 раза, а риск фатальной ТЭЛА – более чем в 3 раза по сравнению с аналогичными процедурами, проводимыми пациентам без ЗНО [48].

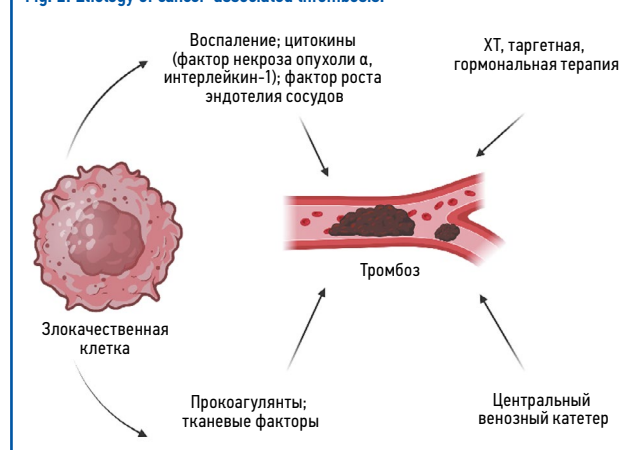
**Химиотерапия** является одним из главных факторов риска развития ВТЭ у онкологических больных и может объяснить рост ее частоты (6–7 раз) за последние несколько десятилетий [49]. Разработана прогностическая модель ВТЭ, ассоциированной с ХТ, которая относит пациентов с раком желудка и поджелудочной железы к группе очень высокого риска по сравнению с другими типами ЗНО. Таким пациентам присваивается 2 балла, а оценка более 2 баллов относит пациента к группе ВТЭ высокого риска [50]. Исследование, проведенное А. Khorana и соавт., определило, что частота ВТЭ была значительно выше у онкологических больных в течение 12 мес после начала ХТ по сравнению с пациентами без ЗНО [49]. В когортных исследованиях обнаружено, что пациенты, получавшие ХТ, подвергаются повышенному риску развития тромбоза [51]. Так, одним из таких препаратов является цисплатин. Первые доказательства того, что цисплатин вызывает повышенную артериальную сосудистую токсичность и ТЭО, получены в 1986 г. [52], спустя 10 лет после его одобрения FDA. Комбинированная ХТ цисплатином приводит примерно к 2-кратному увеличению ТЭО у пациентов с ЗНО ЖКТ по сравнению с пациентами, получающими комбинированную терапию другим препаратом на основе платины, оксалиплатином [53]. Сообщалось также, что другие иммуносупрессивные или цитотоксические химиотерапевтические препараты, такие как L-Аспарагиназа, талидомид, леналидомид и тамоксифен, повышают риск развития ВТЭ [54].

**Центральные венозные катетеры.** Согласно исследованию частота тромбоза, возникшего в результате использования центрального венозного катетера, составляет от 5 до 30% [55]. Применение постоянного центрального венозного катетера связано с повышенным риском развития ВТЭ, и, по оценкам, частота симптоматического ТГВ, ассоциированного с катетеризацией, составляет от 0,3 до 28%. Однако при использовании венографии это число резко возрастает примерно до 27–66% [56].

**Механизмы онкотромбоза.** Патогенез развития онкотромбоза включает в себя различные механизмы, которые до конца еще не изучены (рис. 2). Злокачественные клетки способны инициировать протромботическое переключение в системе гемостаза самого пациента, и, наоборот, активация системы гемостаза стимулирует рост и диссеминацию опухоли [57]. Пациенты с раком находятся в постоянном протромботическом состоянии, включающем все три компонента триады Вирхова [58].

Опухолевые клетки экспрессируют несколько прокоагулянтных факторов, среди которых тканевой фактор является

Рис. 2. Этиология онкотромбоза.  
Fig. 2. Etiology of cancer-associated thrombosis.



наиболее широко изученным. Тканевой фактор экспрессируется на поверхности опухолевых клеток. Специфические генетические изменения в злокачественных клетках приводят к избыточной экспрессии этой молекулы-прокоагулянта [59]. Другие молекулы-прокоагулянты, экспрессируемые опухолевыми клетками, включают гепараназу, раковый прокоагулянт и подоплаин [57, 60, 61].

Злокачественные клетки могут активировать прокоагулянтный потенциал клеток сосудов пациента за счет высвобождения растворимых медиаторов, таких как воспалительные цитокины, проангиогенные факторы, факторы, стимулирующие рост, и факторы агрегации тромбоцитов [61]. Воспалительные цитокины различными способами нарушают гемостаз, поскольку они могут снижать выработку тромбомодулина, ингибировать высвобождение оксида азота и простациклина эндотелиальными клетками и стимулировать выработку PAI-1 (ингибитор активации плазминогена 1-го типа) [62].

К тому же клетки иммунной системы, нейтрофилы, которые присутствуют в больших количествах у пациентов с опухолями, высвобождают внеклеточные ДНК-ловушки (NETs), которые выделяют активирующие сигналы для тромбоцитов, усиливая их агрегацию и влияя на ангиогенез и рост опухоли [63]. В последних исследованиях высказано предположение о том, что NETs усиливают как венозный, так и артериальный тромбоз и служат платформой для прямой адгезии и агрегации тромбоцитов.

### Лечение и профилактика онкотромбозов

Подбор правильной терапии для лечения и профилактики ВТЭ у онкологических пациентов является сложной задачей [64]. Различные антикоагулянты, такие как низкомолекулярные гепарины (НМГ), антагонисты витамина К (АВК) и пероральные антикоагулянты (ПОАК), могут быть использованы в качестве антитромботической терапии 1-й линии у онкологических больных.

Исторически НМГ были стандартным методом лечения онкотромбоза. Однако основным недостатком этих препаратов является способ их применения, поскольку они вводятся подкожно, что вызывает дискомфорт и снижает compliance у пациентов [65]. За последние несколько лет ПОАК были признаны эффективной альтернативой НМГ у онкологических пациентов, хотя пациентам с ЗНО ЖКТ и мочеполовой системы рекомендуется соблюдать осторожность при использовании ПОАК. ПОАК вводятся перорально, и они не требуют специализированного мониторинга, что делает их предпочтительной альтернативой как НМГ, так и АВК [66]. Доказана также их эффективность в снижении повторных случаев ВТЭ по сравнению с НМГ [67]. В 5 основных рандомизированных контрольных исследованиях сравниваются отдельные ПОАК с далтепаринном, оцениваются их

Таблица 1. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию  
Table 1. Khorana score for assessing the risk of VTE in cancer patients receiving antitumor drug therapy

| Фактор риска                                                                | Балл |
|-----------------------------------------------------------------------------|------|
| Локализация опухоли (первичный очаг):                                       |      |
| очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок)                          | 2    |
| высокий риск (легкое, лимфа, гинекология, мочевой пузырь, яичко)            | 1    |
| Количество тромбоцитов до ХТ $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$                | 1    |
| Количество гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ или применение эритропозина      | 1    |
| Количество лейкоцитов до ХТ $> 11 \times 10^9/\text{л}$                     | 1    |
| Индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг/м}^2$                                  | 1    |
| Примечание. Оценка риска $\geq 3$ балла = пациент из группы высокого риска. |      |

безопасность и эффективность. В частности, исследования G. Agnelli и соавт. [68] и G. Raskob и соавт. [69], а также исследование SELECT-D [70] и исследование ADAM VTE [71] включали пациентов с запущенными формами активного рака и подтвердили эффективность ПОАК в предотвращении повторных событий ВТЭ.

Одним из самых больших международных рандомизированных клинических исследований в области применения и безопасности ПОАК является CARAVAGGIO, которое проведено с целью сравнения эффективности и безопасности ПОАК апиксабана с НМГ далтепарином у пациентов с онкологическими заболеваниями и ВТЭ. Результаты этого исследования опубликованы в журнале The New England Journal of Medicine в 2020 г. и стали важным шагом в разработке новых подходов к лечению ТЭО у онкологических больных [68]. Исследование включало 1170 пациентов с онкологическим заболеванием и подтвержденным ТГВ или ВТЭО, которые были рандомизированы на 2 группы: одна получала апиксабан, а другая – далтепарин.

Исследование показало, что апиксабан не уступает далтепарину по эффективности в предотвращении рецидивов ВТЭ у онкологических пациентов. Частота рецидивов ВТЭ в группе апиксабана составила 5,6%, а в группе далтепарина – 7,9%. Разница между группами не была статистически значимой (отношение рисков – ОР 0,63, 95% доверительный интервал – ДИ 0,37–1,07;  $p < 0,001$  для не меньшей эффективности). Что касается безопасности, частота больших кровотечений в группе апиксабана составила 3,8%, а в группе далтепарина – 4,0%. Разница между группами также не была статистически значимой (ОР 0,82, 95% ДИ 0,40–1,69;  $p = 0,60$ ). Это свидетельствует о том, что апиксабан не увеличивает риск больших кровотечений по сравнению с далтепаринном.

Из 1170 рандомизированных пациентов 1155 были включены в модифицированную выборку intent-to-treat. Из 1155 пациентов, включенных в исследование CARAVAGGIO, 336 пациентов (58,3%) в группе апиксабана и 332 пациента (57,3%) в группе далтепарина получали как минимум 1 сопутствующий противоопухолевый лекарственный препарат. У данных пациентов клинически значимые небольшие кровотечения отмечались у 34 (10,1%) человек в группе апиксабана и у 18 (5,4%) – в группе далтепарина (ОР 1,91, 95% ДИ 1,08–3,39).

Из 1155 пациентов наиболее частыми локализациями рака были ЖКТ (32,5%), легкие (17,3%), молочная железа (13,4%) и мочеполовая система (12%). Рецидивы ВТЭО зарегистрированы у 5,6% пациентов, получавших апиксабан, и у 7,9% – получавших далтепарин (ОР 0,64, 95% ДИ 0,38–1,08). Частота больших кровотечений была сопоставимой: 3,8% vs 4% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,41–1,71). Наибольший риск рецидивов отмечен при гинекологическом раке (10,9%) и раке ЖКТ (8,8%), а большие кровотечения чаще встречались при раке мочеполовой

системы (7,2%) и ЖКТ (4,8%). Оба препарата показали схожую эффективность и безопасность у онкологических пациентов.

Основным результатом исследования CARAVAGGIO было отсутствие значимых различий в частоте рецидивов ВТЭ между группами, что подтвердило эффективность апиксабана как альтернативы традиционным НМГ. При этом апиксабан обладает преимуществом в виде перорального применения, что повышает удобство для пациентов и улучшает комплаентность. Исследование CARAVAGGIO подтвердило, что апиксабан является эффективной и безопасной альтернативой далтепарину для лечения ВТЭ у онкологических пациентов. Это особенно важно, учитывая удобство перорального приема апиксабана по сравнению с подкожными инъекциями далтепарина, что может повысить приверженность пациентов к лечению. Кроме того, результаты исследования CARAVAGGIO поддерживают использование ПОАК, таких как апиксабан, в качестве 1-й линии терапии для пациентов с онкологическими заболеваниями и ВТЭ. Это согласуется с рекомендациями Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO), которые включили апиксабан в список рекомендуемых препаратов для лечения и профилактики ВТЭ у онкологических больных [72]. Исследование CARAVAGGIO также подчеркивает важность индивидуального подхода к лечению онкологических пациентов с учетом их клинических особенностей и рисков, связанных с ТЭО.

Специалисты в практике используют шкалу Khorana для прогнозирования риска развития ВТЭО у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Если пациент попадает в группу высокого риска, то ему необходимо начать первичную профилактику риска развития ВТЭО согласно клиническим рекомендациям (табл. 1).

Международные клинические рекомендации обществ, таких как NICE (National Institute for Health and Care Excellence), ASCO, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) и RUSSCO (Российское общество клинической онкологии), предоставляют четкие руководства по лечению онкоассоциированного тромбоза, включая использование ПОАК.

Согласно рекомендациям NICE, пациентам с активным онкологическим заболеванием и венозными ТЭО (ВТЭО) показана антикоагулянтная терапия (АКТ) продолжительностью не менее 3 мес [73]. Дальнейшее продолжение лечения определяется индивидуально исходя из клинической ситуации и активности опухолевого процесса.

При выборе ПОАК необходимо учитывать 3 ключевых фактора:

- 1) первичную локализацию ЗНО;
- 2) индивидуальный риск геморрагических осложнений;
- 3) потенциальные лекарственные взаимодействия с противоопухолевыми препаратами.

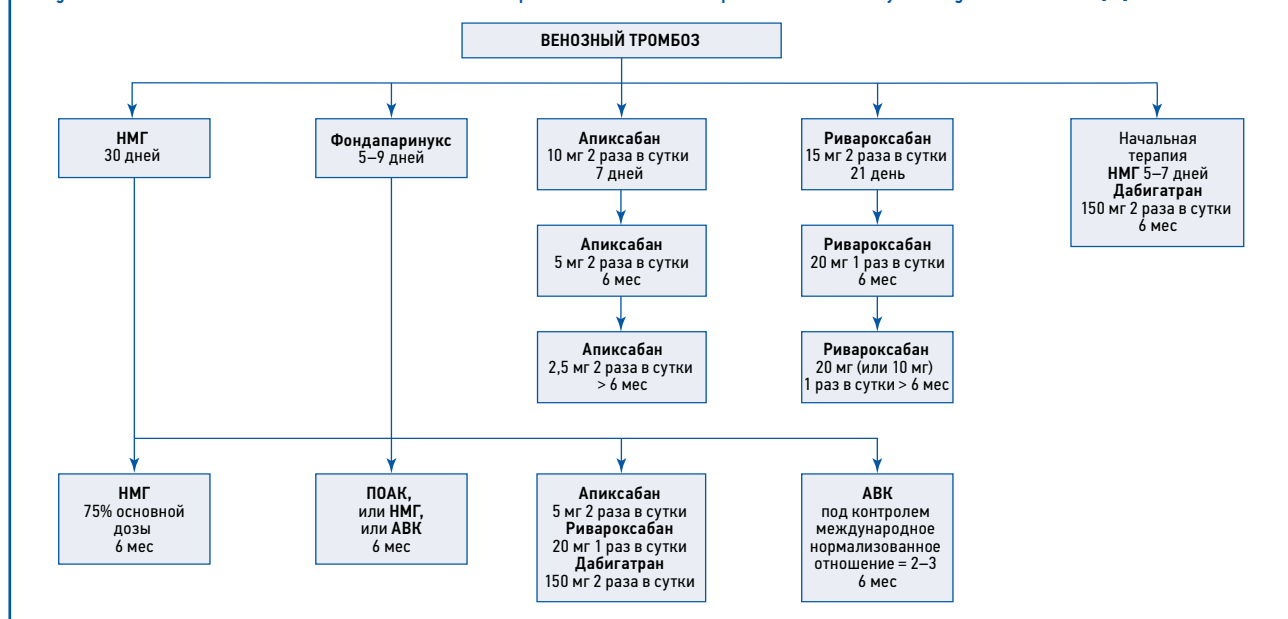
В случаях, когда применение ПОАК противопоказано или невозможно, альтернативными вариантами терапии являются НМГ и нефракционированные гепарины. Эти препараты могут использоваться как в виде монотерапии, так и в комбинации с АВК в зависимости от клинической ситуации.

Согласно последнему обновлению рекомендаций NCCN прямым ПОАК – апиксабану, ривароксабану и эдоксабану – отводится первостепенная роль в лечении канцерассоциированных тромбозов (КАТ) [74]. Минимальная продолжительность АКТ должна составлять 3 мес, при этом лечение может быть продолжено на весь срок проведения противоопухолевой терапии или до перехода заболевания в неактивную фазу.

Особое внимание в рекомендациях уделяется безопасности применения ПОАК у различных категорий пациентов. Хотя эти препараты считаются предпочтительным выбором для больных без поражения желудка и пищевода, апиксабан демонстрирует более благоприятный профиль безопасности при опухолях ЖКТ по сравнению с ривароксабаном и эдоксабаном, что подтверждается данными исследований (уровень доказательности 2В). Примечательно, что апиксабан и эдоксабан получили наивысший уровень рекомендаций (I) в текущей версии руководства NCCN, что подчеркивает их

Рис. 3. Рекомендации RUSSCO по лечению ВТЭО и профилактике рецидивов у пациентов с онкологическим диагнозом старше 18 лет [77].

Fig. 3. RUSSCO's recommendations for the treatment of VTE and prevention of recurrence in patients older than 18 years diagnosed with cancer [77].



доказанную эффективность в лечении ТЭО у онкологических больных.

В рекомендациях Американского общества гематологов (American Society of Hematology – ASH), опубликованных в феврале 2021 г., подчеркивается важность тщательного подбора АКТ для пациентов с активным онкологическим заболеванием и ВТЭО. Согласно этим рекомендациям прямые ПОАК рассматриваются как важная часть терапевтического арсенала, однако их применение требует взвешенного подхода.

Для начального лечения (первые 7 дней) ASH одобряет использование только двух ПОАК – апиксабана и ривароксабана – либо НМГ. В последующий период (3–6 мес) предпочтение отдается ПОАК (апиксабану, ривароксабану или эдоксабану) перед НМГ или АВК. При этом особое внимание уделяется необходимости индивидуальной оценки соотношения риска ТЭО и потенциального риска кровотечений у каждого конкретного пациента.

ASH рекомендует соблюдать особую осторожность при назначении ПОАК пациентам с ЗНО ЖКТ, а также перенесшим резекцию верхних его отделов, поскольку у этой категории больных повышен риск желудочно-кишечных кровотечений [75]. Однако данные масштабного исследования CARAVAGGIO вносят важные уточнения в эти рекомендации. Результаты исследования продемонстрировали, что апиксабан не увеличивает частоту больших кровотечений по сравнению с далтепаринном, включая случаи кровотечений из ЖКТ, даже у пациентов с ЗНО пищеварительной системы.

ASCO в обновлении рекомендаций 2023 г. существенно пересмотрело подходы к профилактике и лечению ТЭО у онкологических пациентов. Особое значение имеет присвоение апиксабану статуса препарата с высоким уровнем доказательности и категории «настоятельная рекомендация» для лечения ВТЭО [72].

Международная инициативная группа по тромбозам и раку (ITAC) в своих рекомендациях 2022 г. подтверждает эту позицию, указывая на преимущества прямых ПОАК – апиксабана, ривароксабана и эдоксабана – для начальной терапии КАТ. Минимальная продолжительность лечения должна составлять 6 мес, при этом особое внимание уделяется отбору пациентов: ПОАК рекомендуются больным без высокого риска желудочно-кишечных или мочеполовых кровотечений, при отсутствии значимых лекарственных взаимодействий и нарушений всасывания (уровень доказательности 1А) [76].

Клинические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) полностью согласуются с

международными подходами, отдавая предпочтение ПОАК (апиксабану и ривароксабану) как для начального лечения, так и для длительной (6 мес) АКТ ВТЭО у онкологических пациентов [77].

В тех случаях, когда уже случился венозный тромбоз, действовать нужно по алгоритму, который представлен на рис. 3.

Ассоциация флебологов России также поддерживает эту позицию, рекомендуя ПОАК в качестве препаратов 1-й линии вместо НМГ при ТГВ и ТЭЛА у больных раком [78]. Важным аспектом российских рекомендаций является дифференцированный подход к безопасности различных ПОАК. Эксперты особо отмечают, что в отличие от ривароксабана, применение которого ассоциировалось с увеличением риска желудочно-кишечных кровотечений в клинических исследованиях, апиксабан продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности у пациентов с опухолями ЖКТ [78]. Это положение имеет особое значение для клинической практики, позволяя оптимизировать выбор АКТ с учетом локализации опухоли.

Руководствуясь данными по профилактике и лечению ТЭО у онкологических пациентов Минздрава России от 2021 г., необходимо помнить о противопоказаниях к проведению АКТ:

- активное неконтролируемое кровотечение;
- активное цереброваскулярное кровоизлияние;
- поражение головного или спинного мозга с высоким риском развития кровотечения;
- перикардит;
- острая язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- тяжелая неконтролируемая или злокачественная гипертония;
- трансфузия более 2 доз свежзамороженной плазмы за 24 ч для остановки кровотечения;
- хроническое, но клинически значимое кровотечение;
- тромбоцитопения III–IV степени;
- тяжелая дисфункция тромбоцитов;
- недавно выполненная операция с высоким риском развития кровотечения.

В современных оснащенных медицинских центрах в настоящее время эффективным является имплантация кавафильтров. Показаниями для имплантации кавафильтра онкологическим пациентам являются:

1. Рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на применение терапевтических доз антикоагулянтов.
2. Невозможность проведения адекватной АКТ или ее неэффективность, на фоне которой происходит

прогрессирование тромбоза с формированием эмболюс опасного тромба.

3. Острый ТГВ нижних конечностей и таза перед хирургическим вмешательством.
4. Острый ТГВ нижних конечностей и таза у диссеминированных больных, получающих лечение по поводу онкологического заболевания.

Имплантация кавафилтра онкологическому больному не показана в следующих случаях:

1. Двусторонний подвздошнобедренный венозный тромбоз у больных с окклюзией верхней полой вены или с воспалительными процессами в области шеи, когда нет доступа для выполнения вмешательства.
2. Распространение тромбоза до уровня впадения печеночных вен и выше.

В недавнем исследовании (API-SAT), опубликованном в 2025 г., проведена оценка эффективности продленной профилактики КАТ с использованием сниженной дозы апиксабана. Это рандомизированное двойное слепое исследование включало пациентов с активным раком и ВТЭ, которые завершили как минимум 6 мес АКТ. Участники были случайным образом распределены в соотношении 1:1 для получения апиксабана в сниженной дозе (2,5 мг) или полной дозе (5,0 мг) дважды в день в течение 12 мес. Основной целью исследования было оценить частоту повторных ВТЭ, а также клинически значимых случаев кровотечений. В исследовании приняли участие 1766 пациентов, из которых 866 получили сниженную дозу, а 900 – полную. Результаты показали, что повторные ВТЭ произошли у 2,1% пациентов в группе со сниженной дозировкой и у 2,8% – в группе с полной дозировкой, что подтверждает эффективность сниженной дозировки. Кроме того, случаи клинически значимого кровотечения составили 12,1% в группе со сниженной дозировкой и 15,6% в группе с полной дозировкой, что также указывает на преимущества использования сниженной дозы. Таким образом, результаты исследования подтверждают, что продленная АКТ с использованием сниженной дозы апиксабана (2,5 мг) является эффективной альтернативой полной дозе для профилактики повторных ВТЭ у пациентов с активным раком [79].

## Заключение

Продолжительность АКТ должна составлять не менее 6 мес. Очевидно, что АКТ онкологических больных с ВТЭ остается сложной задачей. Необходимо подбирать индивидуальное лечение для каждого конкретного пациента. С учетом результатов исследований апиксабан признан эффективной и безопасной альтернативой НМГ для лечения и профилактики рецидивов ВТЭ у онкологических пациентов. Недавнее исследование API-SAT по продленной профилактике КАТ с использованием сниженной дозы апиксабана показало, что продленная АКТ с применением сниженной дозы является не менее эффективной, чем с полной дозировкой, в предотвращении повторных тромбозоэмболических событий. Ожидается, что результаты этого исследования будут включены в клинические рекомендации, что позволит улучшить стратегию лечения и профилактики рецидивов ВТЭ у пациентов с активным процессом ЗНО и повысить качество их жизни.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Prandoni P, Falanga A, Piccoli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005;6(6):401-10. DOI:10.1016/S1470-2045(05)70207-2
2. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer.* 2010;102(Suppl. 1):S2-9. DOI:10.1038/sj.bjc.6605599
3. Levi M. Cancer-related coagulopathies. *Thromb Res.* 2014;133(Suppl. 2):S70-5. DOI:10.1016/S0049-3848(14)50012-6
4. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: Risk factors and outcomes. *Thromb Res.* 2016;140(Suppl. 1):S12-7. DOI:10.1016/S0049-3848(16)30092-5
5. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715-22. DOI:10.1001/jama.293.6.715
6. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-15. DOI:10.1001/archinte.160.6.809
7. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):926-38. DOI:10.1016/j.jacc.2017.06.047
8. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(8):1777-83. DOI:10.1161/ATVBAHA.111.242859
9. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):692-9. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x
10. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:684-91. DOI:10.1182/asheducation-2013.1.684
11. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2011;9(Suppl. 1):316-24. DOI:10.1111/j.1538-7836.2011.04346
12. Robertson L, Yeoh SE, Broderick C, et al. Effect of testing for cancer on cancer- or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD010837. DOI:10.1002/14651858.CD010837.pub4
13. Rigdon EE. Trousseau's syndrome and acute arterial thrombosis. *Cardiovasc Surg.* 2000;8(3):214-8. DOI:10.1016/S0967-2109(00)00004-1
14. Litvinov RI, Weisel JW. Blood clot contraction: Mechanisms, pathophysiology, and disease. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(1):100023. DOI:10.1016/j.rpth.2022.100023
15. Tuzovic M, Herrmann J, Iliescu C, et al. Arterial thrombosis in patients with cancer. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(5):40. DOI:10.1007/s1936-018-0635-x
16. Mi Y, Yan S, Lu Y, et al. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(32):e4495. DOI:10.1097/MD.00000000000004495
17. Levi M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2016;140(Suppl. 1):S66-70. DOI:10.1016/S0049-3848(16)30101-3
18. Kwaan HC, Gordon LI. Thrombotic microangiopathy in the cancer patient. *Acta Haematol.* 2001;106(1-2):52-6. DOI:10.1159/000046589
19. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K, et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J.* 2018;16:14. DOI:10.1186/s12959-018-0168-2
20. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, et al. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: Clinical and pathologic study. *Thromb Haemost.* 2001;86(3):828-33. PMID:11583315
21. Barbui T, Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27(6):593-604. DOI:10.1055/s-2001-18865

22. Yeh KH, Cheng AL. Gastric cancer associated with acute disseminated intravascular coagulation: successful initial treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin. *Br J Haematol*. 1998;100(4):769-72. DOI:10.1046/j.1365-2141.1998.00613.x
23. Amer MH. Cancer-associated thrombosis: Clinical presentation and survival. *Cancer Manag Res*. 2013;5:165-78. DOI:10.2147/CMAR.S47094
24. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-93. DOI:10.1001/archinte.158.6.585
25. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1182-9. DOI:10.1001/archinte.162.10.1182
26. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):484-90. DOI:10.1200/JCO.2005.03.8877
27. Vergati M, Della-Morte D, Ferroni P, et al. Increased risk of chemotherapy-associated venous thromboembolism in elderly patients with cancer. *Rejuvenation Res*. 2013;16(3):224-31. DOI:10.1089/rej.2013.1409
28. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9(2):120-38. DOI:10.2450/2010.0066-10
29. Leeming JP, Diamond JP, Trigg R, et al. Ocular penetration of topical ciprofloxacin and norfloxacin drops and their effect upon eyelid flora. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(7):546-8. DOI:10.1136/bjo.78.7.546
30. Nakamura O, Segawa H, Tanaka H, et al. rCBF in brain tumours as measured by xenon enhanced CT. *Neurol Res*. 1987;9(1):24-9. DOI:10.1080/01616412.1987.11739767
31. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458-64. DOI:10.1001/archinte.166.4.458
32. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110(10):2339-46. DOI:10.1002/cncr.23062
33. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med*. 2006;119(1):60-8. DOI:10.1016/j.amjmed.2005.06.058
34. Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, infection and venous thromboembolism. *Circ Res*. 2021;128(12):2017-36. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318225
35. Al Diab AI. Cancer-related venous thromboembolism: Insight into underestimated risk factors. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2010;3(4):191-5. DOI:10.5144/1658-3876.2010.191
36. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol*. 2007;44(2):62-9. DOI:10.1053/j.seminhematol.2007.02.004
37. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: The @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243(1):89-95. DOI:10.1097/01.sla.0000193959.44677.48
38. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: Risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res*. 2010;125(Suppl. 2):S1-7. DOI:10.1016/S0049-3848(10)00227-6
39. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001275. DOI:10.1371/journal.pmed.1001275
40. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res*. 2006;118(5):555-68. DOI:10.1016/j.thromres.2005.10.015
41. Yhim HY, Jang MJ, Kwak JY, et al.; Korean Venous Thromboembolism Working Party. The incidence, risk factors, and prognosis of recurrent venous thromboembolism (VTE) in patients with advanced solid cancers receiving anticoagulation therapy after the diagnosis of index VTE. *Thromb Res*. 2013;131(4):e133-40. DOI:10.1016/j.thromres.2013.01.025
42. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: A population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer*. 2010;103(7):947-53. DOI:10.1038/sj.bjc.6605883
43. Metcalf RL, Fry DJ, Swindell R, et al. Thrombosis in ovarian cancer: A case control study. *Br J Cancer*. 2014;110(5):1118-24. DOI:10.1038/bjc.2014.3
44. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: Higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost*. 2004;2(10):1760-5. DOI:10.1111/j.1538-7836.2004.00928.x
45. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: Pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4(6):465-73. DOI:10.1038/sj.neo.7900263
46. Alcalay A, Wun T, Khatri V, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: Incidence and effect on survival. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1112-8. DOI:10.1200/JCO.2005.04.2150
47. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3870-5. DOI:10.1200/JCO.2011.40.1810
48. Cortecchia V, Buli P, Brunocilla E, et al. Therapeutic evaluation of aztreonam in the treatment of infections of the urinary tract in another 800 patients. *G Ital Chemioter*. 1985;32(2):449-51 (in Italian). PMID:3914434
49. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119(3):648-55. DOI:10.1002/cncr.27772
50. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-7. DOI:10.1182/blood-2007-10-116327
51. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125(17):2092-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467
52. Doll DC, List AF, Greco FA, et al. Acute vascular ischemic events after cisplatin-based combination chemotherapy for germ-cell tumors of the testis. *Ann Intern Med*. 1986;105(1):48-51. DOI:10.7326/0003-4819-105-1-48
53. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(1):36-46. DOI:10.1056/NEJMoa073149
54. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464-74. DOI:10.1038/nrcardio.2015.83
55. Wall C, Moore J, Thachil J. Catheter-related thrombosis: A practical approach. *J Intensive Care Soc*. 2016;17(2):160-7. DOI:10.1177/1751143715618683
56. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3665-75. DOI:10.1200/JCO.2003.08.008
57. Falanga A, Marchetti M, Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res*. 2015;135(Suppl. 1):S8-11. DOI:10.1016/S0049-3848(15)50432-5
58. Moik F, Ay C. Hemostasis and cancer: Impact of haemostatic biomarkers for the prediction of clinical outcomes in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2022;20(12):2733-45. DOI:10.1111/jth.15880
59. Bluff JE, Brown NJ, Reed MW, Staton CA. Tissue factor, angiogenesis and tumour progression. *Breast Cancer Res*. 2008;10(2):204. DOI:10.1186/bcr1871
60. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;118:79-83. DOI:10.1016/j.critrevonc.2017.08.003
61. Riedl J, Preusser M, Nazari PM, et al. Podooplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. *Blood*. 2017;129(13):1831-9. DOI:10.1182/blood-2016-06-720714
62. Akinbo DB, Ajayi OI. Thrombotic pathogenesis and laboratory diagnosis in cancer patients, an update. *Int J Gen Med*. 2023;16:259-72. DOI:10.2147/IJGM.S385772
63. Rosell A, Martinod K, Mackman N, Thålin C. Neutrophil extracellular traps and cancer-associated thrombosis. *Thromb Res*. 2022;213(Suppl. 1):S35-41. DOI:10.1016/j.thromres.2021.12.018
64. Girardi L, Wang TF, Agno W, Carrier M. Updates in the incidence, pathogenesis, and management of cancer and venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43(6):824-31. DOI:10.1161/ATVBAHA.123.318779
65. Goffinet AM, Hemmendinger LM, Caviness VS. Autoradiographic study of beta 1-adrenergic receptor development in the mouse forebrain. *Brain Res*. 1986;389(1-2):187-91. DOI:10.1016/0165-3806(86)90186-0
66. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-15. DOI:10.1056/NEJMoa1306638
67. Frere C, Farge D, Schrag D, et al. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):69. DOI:10.1186/s13045-022-01289-1
68. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-607. DOI:10.1056/NEJMoa1915103
69. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-24. DOI:10.1056/NEJMoa1711948

70. Young AM, 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):2017-23. DOI:10.1200/JCO.2018.78.8034
71. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):411-21. DOI:10.1111/jth.14662
72. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):3063-71. DOI:10.1200/JCO.23.00294
73. Venous thromboembolic diseases: Diagnosis, management and thrombophilia testing. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>. Accessed: 05.06.2025.
74. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(7):483-506. DOI:10.6004/jnccn.2024.0046
75. Lyman GH, Carrier M, Ay C, 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):927-74. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003442
76. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 International Clinical Practice Guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):e334-47. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00160-7
77. Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., и др. Тромбоэмболические осложнения. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(3s2):202-15 [Somonova OV, Antukh EA, Vardanian AV, et al. Tromboembolicheskie oslozhneniya. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 2. *Malignant Tumors*. 2024;14(3s2):202-15 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-12
78. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А., и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023;17(3):152-296 [Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyukhin EA, et al. Prevention, diagnostics and treatment of deep vein thrombosis. Russian Experts Consensus. *Journal of Venous Disorders*. 2023;17(3):152-296 (in Russian)]. DOI:10.17116/flebo202317031152
79. Mahé I, Carrier M, Mayeur D, et al. Extended reduced-dose apixaban for cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2025;392(14):1363-73. DOI:10.1056/NEJMoa2416112

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.05.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU