



ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ НА РИСКИ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

М.П. Заикина, М.И. Ткачёв, В.В. Когай, Е.С. Табаченкова, А.А. Кудрявцева,
Д.А. Напалков, М.И. Секачева, А.А. Соколова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991

Основные положения

• Впервые продемонстрировано, что такие факторы, как артериальная гипертензия, периферический атеросклероз и перенесенные сердечно-сосудистые события (инфаркт или инсульт), достоверно повышают риски как венозных, так и артериальных тромбоэмболических осложнений у пациентов с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований. Полученные результаты подчеркивают необходимость пересмотра существующих шкал оценки риска тромбозов у онкологических больных и разработки более точных профилактических подходов, включая использование антикоагулянтной терапии.

ORIGINAL STUDIES

Актуальность	Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и злокачественные новообразования (ЗНО) являются ведущими причинами смертности в мире. Как правило, ССЗ и рак рассматриваются как две изолированные патологии, однако доказана потенциальная кардиотоксичность у пациентов, получающих химио- или лучевую терапию при лечении ЗНО. Несмотря на обилие данных в мировой литературе, до сих пор отсутствуют исследования, посвященные оценке связи тромбоэмболических осложнений (ТЭО), ЗНО и ССЗ.
Цель	Изучить влияние ССЗ и факторов риска на вероятность развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с ЗНО.
Материалы и методы	Проведен ретроспективный анализ пациентов с ЗНО, которые проходили лечение в Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского Университета в период с 1 января 2021 г. по 31 декабря 2023 г. на базе. В исследование включены 877 пациентов с гистологически подтвержденными ЗНО, ассоциированными с высоким и очень высоким риском развития тромбозов (желудок, поджелудочная железа, легкие, яички, яичники, матка, молочная железа (фенотип HER 2+)).
Результаты	Выявлено, что пациенты с более высокими стадиями распространенности первичной опухоли (Т), а также метастазами в регионарные лимфатические узлы (N) и отдаленными метастазами (M) имели высокий риск развития ТЭО. Также к факторам, повышающим риск ТЭО, можно отнести наличие артериальной гипертензии ($p = 0,01$), заболевания периферических артерий ($p = 0,001$), перенесенного инфаркта или инсульта ($p = 0,001$), сахарного диабета 2-го типа ($p = 0,009$).
Заключение	У пациентов с ТЭО чаще встречались артериальная гипертензия, периферический атеросклероз, перенесенное сердечно-сосудистое событие (инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения), хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2-го типа. По результатам регрессионного анализа значимыми оказались степень распространенности первичной опухоли и наличие периферического атеросклероза.
Ключевые слова	Рак • Венозный тромбоз • Артериальный тромбоз • Онкологическое заболевание • Сердечно-сосудистое заболевание

Поступила в редакцию: 19.11.2024; поступила после доработки: 17.12.2024; принята к печати: 14.01.2025

Для корреспонденции: Маргарита Павловна Заикина, zaikina.rita@gmail.com; адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991

Corresponding author: Margarita P. Zaikina, zaikina.rita@gmail.com; address: 8-2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991

IMPLICATION OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY ON THE RISKS OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS

M.P. Zaikina, M.I. Tkachev, V.V. Kogaj, E.S. Tabachenkova, A.A. Kudryavceva,
D.A. Napalkov, M.I. Sekacheva, A.A. Sokolova

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8-2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991

Highlights

- It has been demonstrated for the first time that factors such as arterial hypertension, peripheral atherosclerosis, and previous cardiovascular events (heart attack or stroke) significantly increase the risks of both venous and arterial thromboembolic complications in patients with a combination of cardiovascular diseases and malignant neoplasms. The results obtained emphasize the need to review existing scales for assessing the risk of thrombosis in cancer patients and to develop more accurate preventive approaches, including the use of anticoagulant therapy.

Background	Cardiovascular disease (CVD) and cancer are leading causes of mortality worldwide. Although CVD and cancer are generally considered isolated diseases, potential cardiotoxicity has been observed in patients receiving chemotherapy or radiation therapy for cancer treatment. Despite the extensive data in the literature, studies examining the relationship between thromboembolic complications, cancer, and CVD remain limited, necessitating further exploration of this issue.
Aim	To investigate the association between cardiovascular diseases and cancer concerning the risk of developing and progressing thromboembolic complications.
Methods	We retrospectively screened patients with cancer treated between January 1, 2021, and December 31, 2023, at University Clinical Hospital No. 1 of Sechenov University. The study included 877 patients (ages 19 to 93 years, median age 63 years) with histologically confirmed cancer with a high and very high risk of thrombosis (stomach, pancreas, lung, testicles, ovaries, uterus, breast (HER2+ phenotype)).
Results	Our findings indicated that patients with higher stages of the primary tumor (T), regional lymph node metastases (N), and distant metastases (M) had a significantly elevated risk of thrombosis. Additionally, the presence of arterial hypertension ($p = 0.01$), peripheral atherosclerosis ($p = 0.001$), history of myocardial infarction and stroke ($p = 0.001$), and type 2 diabetes mellitus ($p = 0.009$) were identified as significant risk factors.
Conclusion	This study demonstrates for the first time that arterial hypertension, peripheral atherosclerosis, diabetes mellitus and a history of myocardial infarction and stroke increase the risks of both venous and arterial venous thromboembolism in patients with cancer and cardiovascular disease. According to the results of the regression analysis, the extent of the primary tumor (T) and the presence of peripheral atherosclerosis appeared to be significant factors.
Keywords	Cancer • Venous thrombosis • Arterial thrombosis • Cancer • Cardiovascular disease

Received: 19.11.2024; received in revised form: 17.12.2024; accepted: 14.01.2025

Список сокращений

ВТЭО – венозные тромбозы и тромбоэмболии	СД – сахарный диабет
ЗНО – злокачественные новообразования	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	ТЭО – тромбозы и тромбоэмболии

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и злокачественные новообразования (ЗНО) являются ведущими причинами смертности в мире [1]. Как

правило, ССЗ и рак рассматриваются как два изолированных заболевания, однако доказана потенциальная кардиотоксичность у пациентов, получающих химио- или лучевую терапию при лечении

ЗНО [2]. Дисциплина, изучающая профилактику и лечение ССЗ, возникших как побочный эффект ЗНО или специфической терапии, получила название кардиоонкология [3].

В последние годы эпидемиологические исследования показали, что заболеваемость раком у пациентов с ССЗ повышена. Причина данной взаимосвязи обусловлена наличием общих факторов риска, таких как ожирение, сахарный диабет (СД), алкоголизм и табакокурение [4]. Изучением взаимосвязи ССЗ и ЗНО занимается быстро развивающаяся область науки, получившая название «обратная кардиоонкология» (reverse cardio-oncology) [5].

Тромбоэмболические осложнения (ТЭО) – патологические состояния, которые возникают в результате образования тромба и эмболизации. ТЭО могут быть как венозными (тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен – ТГВ), так и артериальными (инфаркт миокарда, ишемический инсульт). Помимо этого, ТЭО являются второй по распространенности причиной смерти от рака, уступая только прогрессированию самого онкологического процесса [6]. В голландском онкологическом регистре у онкологических больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) в анамнезе смертность увеличивалась в 2,2 раза по сравнению с онкологическими больными без ВТЭО [7]. При различных типах рака отмечена разная частота ВТЭО. Онкогематологические заболевания, новообразования легких, поджелудочной железы, желудка, рак кишечника и головного мозга связаны с более высоким риском образования тромбов [8].

Важность общих факторов риска как для ССЗ, так и для рака отражается в новом понимании общей генетики и молекулярных механизмов, которые играют центральную роль в их патогенезе.

Атеросклероз – хроническое воспалительное заболевание артериальной стенки, которое является основной патологией, приводящей к инфаркту миокарда, инсульту и заболеваниям периферических сосудов. Постоянное накопление липидов и воспалительных клеток в интиме артерий играет центральную роль в процессе атерогенеза. Моноциты/макрофаги и другие воспалительные клетки вырабатывают разнообразные провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 1 (IL-1), фактор некроза опухоли-α (TNF-α) и интерферон-γ (IFN-γ), которые способствуют привлечению новых клеток и воспалению. Богатые липидами и хронически воспаленные атеросклеротические бляшки также содержат большое количество активных форм кислорода и окисленного холестерина липопротеидов низкой плотности, которые стимулируют дальнейшую передачу воспалительных сигналов и каскады экспрессии генов, включая ядерный фактор-κB (NF-κB), индуцируемый гипоксией фактор 1α (HIF-

1α), а также сигнальный преобразователь и активатор транскрипции (STAT), которые стимулируют привлечение воспалительных клеток, образование пенистых клеток и ангиогенез [9, 10].

Начиная с гипотезы Вирхова о взаимосвязи воспаления и рака накопившиеся данные подтверждают сложную взаимосвязь воспаления и канцерогенеза. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что более 25% всех случаев рака вызваны хроническим воспалением [11].

В большинстве солидных опухолей злокачественные клетки взаимодействуют в сложной внеклеточной микросреде, обогащенной макрофагами, воспалительными цитокинами, факторами роста и активными формами кислорода. Это сложное взаимодействие активирует широкий спектр внутриклеточных сигнальных путей, включая янус-активируемую киназу (JAK), протеинкиназу B (Akt) и митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK) [10].

Эти каскады событий в свою очередь могут привести к активации транскрипции провоспалительных путей, способствующих выживанию провоспалительных клеток и протеолитических программ. Более того, активные формы кислорода и образующиеся в результате этого активные формы азота (RNS) могут индуцировать повреждение ДНК и модулировать экспрессию онкогенов и генов-супрессоров опухолей [12]. Постоянно поддерживаемое воспаление приводит к нарушению функционального состояния эндотелия, а также изменению тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза. К эндотелий-зависимым процессам относятся тонус и проницаемость сосудов, адгезия лейкоцитов и тромбоцитов, ангиогенез, тромбогенность и тромборезистентность.

В нормальных кровеносных сосудах эндотелий регулирует тонус гладкомышечных клеток, адгезию тромбоцитов и нейтрофилов посредством высвобождения медиаторов, из которых основными можно считать NO и эндотелин 1, являющийся вазоконстриктором. При патологических изменениях в сосудах образование NO снижается, а эндотелина 1 возрастает, что может изменять реактивность сосудов и влиять на агрегатное состояние крови [13]. Мы предположили, что с учетом общего патогенеза ССЗ могут выступать дополнительным фактором риска развития ТЭО у онкологических пациентов.

Цель исследования – изучить влияние сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска на вероятность развития тромбоэмболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ пациентов с ЗНО, которые проходили лечение в Универси-

тетской клинической больницы № 1 Сеченовского Университета в период с 1 января 2021 г. по 31 декабря 2023 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом учреждения (протокол № 19-23 от 26.10.2023). В исследование были включены 877 пациентов (возраст от 19 до 93 лет, медиана составила 63 года). Критерии включения: возраст старше 18 лет и наличие у пациента гистологически подтвержденного ЗНО с высоким и очень высоким риском развития тромбозов (желудок, поджелудочная железа, легкие, яички, яичники, матка, мочевого пузыря, а также молочная железа (фенотип HER 2+)). Указанные нозологии имеют высокий и очень высокий риск ТЭО по данным A. Khorana, а рак молочной железы фенотипа HER 2+ относится к высокому риску тромбоза по шкале COMPASS-CAT в связи со специфической терапией [14]. В исследование вошли больные, первично госпитализированные с впервые диагностированным онкологическим заболеванием, без ранее выявленных ТЭО, а также без предшествующего проведения химио- или лучевой терапии.

Пациенты с лимфомой не были включены в исследование из-за особенностей их коагуляционной системы, которая существенно отличается от таковой при солидных опухолях. Лимфомы, как гематологические злокачественные заболевания, связаны с более сложной патофизиологией гемостаза, включающей изменения уровня факторов свертывания, активацию системы комплемента и возможное вовлечение специфических иммунных механизмов. Эти особенности могут значительно влиять на риск развития тромбоза и его клинические проявления, что затрудняет их корректное сравнение с лицами, имеющими солидные опухоли.

Критерии невключения в исследование: наличие в анамнезе перенесенного тромбоэмболического события любой локализации; прием антикоагулянтных препаратов по любому показанию на старте включения в исследование; пациенты, перенесшие менее года назад чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование и/или находящиеся на двойной антитромбоцитарной терапии; системные тромбофилии; заболевания, влияющие на свертывающую систему крови (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром); терминальная почечная недостаточность и нахождение на диализе; печеночная недостаточность, класс C по Child-Pugh; беременность.

Пациенты были включены при их первичной госпитализации в УКБ после постановки диагноза ЗНО. Средний период наблюдения составил 8,4 мес. В стационаре при необходимости проводилось хирургическое лечение, в дальнейшем выполнялась специфическая терапия (химиотерапия/луче-

вая/таргетная терапия). Доля хирургического лечения составила 68% у пациентов с ТЭО, у пациентов без ТЭО – 72%.

Фиксировался диагноз ССЗ, установленный до развития ЗНО. В качестве предикторов развития тромбозов выбраны артериальная гипертензия, заболевания периферических артерий, ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенное сердечно-сосудистое событие (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), стентирование коронарных артерий, хроническая сердечная недостаточность, СД 2-го типа и ожирение, так как эти состояния в большей степени приводят к развитию эндотелиальной дисфункции. Пациенты с артериальной гипертензией, развившейся на фоне гормональной/химиотерапии, или с СД 2-го типа, обусловленным раком поджелудочной железы, рассматривались как пациенты без ССЗ.

Индекс массы тела рассчитывался как вес (кг)/рост (м²). Пациент относился к группе курящих, если курил по крайней мере одну сигарету в день в течение года жизни. Пациенты были классифицированы согласно восьмому изданию классификации TNM Международного противоракового союза. К перенесенным сердечно-сосудистым событиям отнесены инфаркт миокарда, ОНМК, чрескожное коронарное вмешательство и коронарное шунтирование, каротидная эндартерэктомия. В зависимости от степени выраженности периферического атеросклероза пациенты были классифицированы на три группы: 0 – отсутствие атеросклеротических бляшек, 1 – атеросклеротических бляшек менее 50%, 2 – атеросклеротических бляшек более 50%.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 23.0 для Windows (IBM Corp., США). Распределение количественных данных проверяли критерием Колмогорова – Смирнова. Тест на различие показателей для групп пациентов с ТЭО и без ТЭО выполнен в зависимости от распределения показателей: при нормальном распределении использован t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – U-критерий Манна – Уитни. Для количественных переменных данные представлены в виде $M \pm m$ (среднее значение $\pm$ средняя ошибка средней арифметической). Для сравнения качественных переменных использовали критерий хи-квадрат Пирсона. Многофакторный регрессионный анализ применяли для выявления наиболее значимых предикторов ТЭО у онкологических пациентов. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты были разделены на две группы: лица с перенесенным тромбозом после постановки диагноза ЗНО и пациенты без тромбозов. Средний возраст больных составил $63,0 \pm 12,1$ года. Гендерное распределение в общей группе: 377 (43%) мужчин и 500 (57%) женщин. Среднее значение индекса массы тела пациентов составило $25,9 \pm 5,69$ кг/м².

В табл. 1 представлено распределение пациентов по классификации TNM. Лица с более высокими стадиями распространенности первичной опухоли и метастазами в регионарных лимфатических узлах, а также больные, у которых присутствовали отдаленные метастазы, имели более высокий риск тромбозов.

Распределение опухолей с учетом локализации представлено на *рисунке*. Наиболее распространенными локализациями опухолей в нашей когорте были желудок (30%), матка, яички, яичники (17%), молочная (16%) и поджелудочная (14%) железа.

Следует отметить, что наиболее тромбогенными оказались опухоли поджелудочной железы (20%) и желудка (15%), что соответствует данным А. Khogana и соавт., которые доказали, что опухоли поджелудочной железы и желудка имеют наибольший тромбогенный потенциал [15].

Тромбозы чаще всего возникали в висцеральных венах (воротная, верхняя брыжеечная и селезеночная вены) – 26% случаев, в венах нижних конечностей – 25% случаев, в 24% случаев была диагностирована тромбоэмболия легочной арте-

рии. Зафиксировано 7 (8%) случаев тромбозов вен головы и шеи, среди них у 2 пациентов тромбоз был катетер-ассоциированным. В исследуемой когорте определено 17% случаев артериальных тромбозов (4% – ОНМК по ишемическому типу, причем местом образования артериального тромбоза являлась мозговая артерия, 13% – периферический артериальный тромбоз). Среди периферических артериальных тромбозов 6 пациентов имели тромбозы артерий н/к, 4 – тромбозы висцеральных артерий, в одном случае отмечены тромботические наложения на аорте.

У 28 (32%) пациентов с ТЭО выявлен венозный тромбоз неопределенной давности, диагностированный во время стационарного обследования по поводу ЗНО. Среднее время развития венозных тромбоэмболических осложнений составило $5,88 \pm 1,93$ мес. У 2 (2,3%) пациентов зафиксирован артериальный тромбоз неизвестной давности, при этом среднее время развития артериальных тромбоэмболических осложнений составило $7,42 \pm 2,18$ мес.

В табл. 2 представлено распределение пациентов с учетом проводимой химиотерапии.

Статистически значимое различие в группах определено лишь для препаратов на основе платины. Указанная схема химиотерапии является тромбогенной, что подтверждается данными мировой литературы [8].

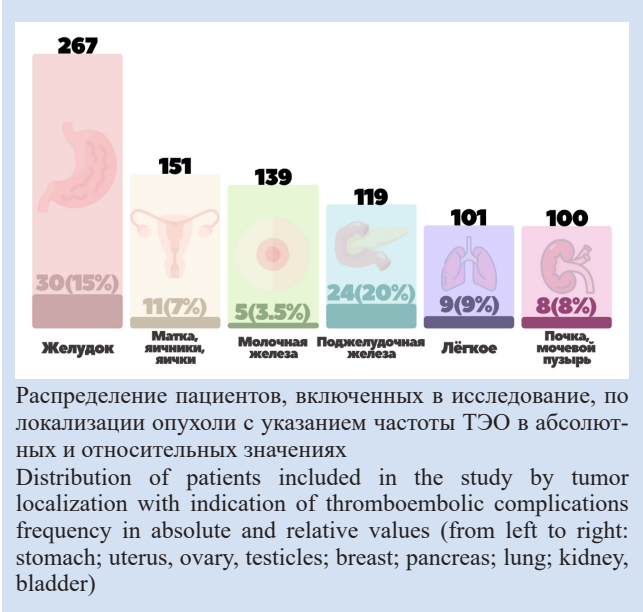
Установлено, что наличие у пациентов артериальной гипертензии, перенесенного сердечно-сосудистого события, заболеваний периферических артерий, хронической сердечной недостаточности, СД 2-го типа достоверно повышало риск развития венозных и артериальных тромбозов у онкологических пациентов (табл. 3).

При этом наличие ИБС не показало статистически значимого различия, что, вероятно, связано с постановкой данного диагноза без проведения под-

Таблица 1. Характеристика пациентов по классификации TNM

Table 1. Characteristics of patients according to the TNM classification

Параметр / Parameter		Пациенты без тромбозов / Patients without thrombosis		Пациенты с тромбозами / Patients with thrombosis		P
		n	%	n	%	
T (первичная опухоль / primary tumor)	0	13	2	0	0	0,0001
	1	165	21	8	9	
	2	208	26	12	14	
	3	241	31	32	38	
	4	160	20	33	39	
N (метастазы в регионарных лимфатических узлах)	0	362	50,6	23	29,5	0,002
	1	222	31,0	34	43,6	
	2	98	13,7	17	21,8	
	3	33	4,6	3	3,8	
	4	0	0,0	1	1,3	
M (отдаленные метастазы)	Нет / No	565	75,0	50	61,7	0,012
	Да / Yes	188	25,0	31	38,3	



тверждающих тестов. Наличие хронической болезни почек также не оказывало достоверно значимого влияния на риск развития ТЭО, однако мы рассматривали сам факт наличия заболевания (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² при расчете по формуле СКД-EPI), а не градацию по стадиям.

На основании ретроспективных данных проведен многофакторный регрессионный анализ факторов риска развития ТЭО (табл. 4). Для построения логистической регрессии выбраны исходно различающиеся в группах факторы: показатели первичной опухоли (Т), метастазов в регионарных лимфатических узлах (N), а также наличия отдаленных метастазов (M), включение в лечение схем химиотерапии на основе платины, возраст, наличие артериальной гипертензии, степень заболевания периферических артерий, перенесенное ССЗ, СД 2-го типа.

По данным регрессионного анализа, более высокий риск тромбоза имели пациенты с более высокой степенью распространенности первичной опухоли (Т), а также с периферическим атеросклерозом независимо от степени выраженности.

Обсуждение

В многочисленных исследованиях доказано, что

у пациентов с онкологическими заболеваниями повышен риск как венозных, так и артериальных тромбозов. Риск ВТЭО у онкологических больных четко определен: он увеличивается примерно в 7 раз по сравнению с общей популяцией [16].

Частота развития венозного тромбоза может составлять от 2,7 до 24,6% в зависимости от локализации опухоли [17]. Артериальные тромботические события также чаще регистрируются у онкологических пациентов и ассоциируются с худшим прогнозом и увеличением общей смертности в 3 раза. Риск артериальных тромбозов у онкологических пациентов составляет от 2 до 5% [15].

В нашем исследовании риски тромбозов составили от 3,5 до 20%, что соответствует приведенным в литературе данным. Стоит отметить, что распространенность артериальных тромбозов во всей выборке составила 1,6% – меньше, чем приводится в данных литературы, что может объясняться малым объемом выборки. Важно упомянуть, что наиболее тромбогенными в нашем исследовании оказались опухоли поджелудочной железы (20%) и желудка (15%), что соответствует данным А. Khogana и соавт., доказавшим, что опухоли поджелудочной железы и желудка обладают наибольшим тромбогенным потенциалом [15].

Классическими факторами риска артериальных тромбозов считаются атеросклероз, ИБС и артериальная гипертензия, поэтому в литературе чаще можно встретить данные о взаимосвязи ВТЭО и ССЗ. Так, данные о взаимосвязи венозных тромбозов и ССЗ с эндотелиальной дисфункцией (артериальная гипертензия, заболевания атеросклеротического генеза) представлены менее широко. Результаты регистра MAISTHRO (MAin-ISar-THROMbosis) показали, что артериальная гипертензия была независимым фактором риска рецидива ВТЭО [18]. В другом исследовании женщины с инфарктом миокарда в анамнезе имели в 2,1 раза более высокий риск ВТЭО [19]. М. Jezovnik и соавт. установили, что у пациентов с идиопатическим венозным тромбозом толщина комплекса интима-медиа сонных и бедренных артерий значительно больше, а распространенность атеросклеротических бляшек выше, чем в контрольной группе [20].

В нашем исследовании артериальная гипертензия, ИБС, заболевания периферических артерий, а также перенесенные инфаркт или инсульт продемонстрировали себя как достоверно значимые факторы, повышающие риск развития тромбозов у онкологических пациентов. В литературе ранее не проводился анализ риска тромбозов у онкологических пациентов с сопутствующими ССЗ. Однако при сравнении наших данных с данными популяции без онкологических заболеваний выявлена их сопоставимость. При этом наличие ИБС не показало

Таблица 2. Характеристика химиотерапии у пациентов в зависимости от наличия тромбозов
Table 2. Characteristics of patients receiving chemotherapy

Тип химиотерапии / Type of chemotherapy	Пациенты без тромбозов / Patients without thrombosis		Пациенты с тромбозами / Patients with thrombosis		P
	n	%	n	%	
Цитостатическая терапия / Cytostatic therapy	202	25,5	30	44,7	0,074
Схемы на основе платины / Platinum-based schemes	310	39,2	45	70	0,025
Схемы с таксанами / Schemes with taxa	222	28,1	25	37,3	0,901
Схемы с антрациклинами / Schemes with anthracyclines	63	7,9	8	9,2	0,692
Схемы с антиметаболитами / Schemes with antimetabolites	119	15,1	20	22,9	0,055
Схемы с моноклональными антителами / Schemes with monoclonal antibodies	76	9,6	8	9,2	0,899
Схемы с использованием гормональной терапии / Hormone therapy regimens	46	5,8	5	5,7	0,978

ло достоверно значимого различия в частоте развития тромбозов, что, вероятно, связано с постановкой данного диагноза без проведения подтверждающих тестов.

Данные большинства эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске ВТЭО у пациентов с диабетом. Метаанализ, включавший 803 627 121 пациента, из которых ВТЭО

было зафиксировано у 10 429 227 человек, показал связь диабета с повышенным риском ВТЭО (p = 0,024) [21]. В исследуемой когорте пациентов с СД 2-го типа (92 человека) у 19 (20,7%) были зафиксированы ТЭО, что указывает на значительную распространенность этого осложнения (p = 0,009). Высокий уровень ТЭО в данной выборке может быть связан с наличием онкологических заболеваний,

Таблица 3. Влияние сердечно-сосудистых патологий, сахарного диабета 2-го типа и хронической болезни почек на риски развития тромбозов у онкологических пациентов
Table 3. Effect of CVD, type 2 DM and CKD on the risks of thrombosis in cancer patients

Параметр / Parameter		Пациенты без тромбозов / Patients without thrombosis		Пациенты с тромбозами / Patients with thrombosis		p
		n	%	n	%	
Пол / Gender	Мужчины / Male,	331	41,9	46	52,9	0,050
	Женщины / Female	459	58,1	41	47,1	
Возраст, лет / Age, years, M ± m		60,9 ± 0,4		64,8 ± 1,1		0,011
ИМТ / BMI, M ± m		26,0 ± 0,2		25,0 ± 0,5		0,189
АГ / AH	Нет / No	405	51,9	29	36,3	0,010
	Да / Yes	376	48,1	51	63,8	
Перенесенное сердечно-сосудистое событие / Recent cardiovascular event	Нет / No	743	94,6	70	84,3	0,001
	Да / Yes	42	5,4	13	15,7	
ИМ / MI	Да / Yes	18	2,5	5	6	0,045
ОНМК / Stroke	Да / Yes	16	2	6	8,4	0,005
Стентирование КА / CA stenting	Да / Yes	6	0,76	2	2,4	0,136
КШ / CABG	Да / Yes	3	0,38	0	–	0,573
Состояние периферических артерий / Condition of peripheral arteries	0	525	67,0	36	43,4	0,001
	1	239	30,5	40	48,2	
	2	19	2,4	7	8,4	
ИБС / CHD	Нет / No	339	83,1	50	71,4	0,513
	Да / Yes	69	16,9	16	28,6	
ХСН / CHF	Нет / No	720	91,3	44	81,8	0,001
	Да / Yes	69	8,7	12	18,2	
ХБП / CKD	Нет / No	694	89,1	61	82,4	0,088
	Да / Yes	85	10,9	13	17,6	
СД 2-го типа / Type 2 DM	Нет / No	694	88,3	66	77,6	0,009
	Да / Yes	92	11,7	19	22,4	

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарная артерия; КШ – коронарное шунтирование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.
Note: AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; CA – coronary artery; CABG – coronary bypass surgery; CHD – coronary heart disease; CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease; MI – myocardial infarction.

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ факторов риска развития ТЭО
Table 4. Multifactorial regression analysis of risk factors for thromboembolic complications

Параметр / Parameter	B	Среднеквадратичная ошибка / Root-mean-square error	Значимость / Value	ОШ / OR	95% ДИ для ОШ нижняя граница / CI for OR is the lower limit	95% ДИ для ОШ верхняя граница / CI for OR is the upper limit
Т (первичная опухоль)	2,040	0,625	0,001	3,175	1,890	5,333
Периферический атеросклероз / Peripheral atherosclerosis	1,059	0,389	0,006	2,423	1,549	3,789
Константа / Constant	2,699	2,448	0,006			

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.
Note: CI – confidence interval; OR – odds ratio.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

которые сами по себе являются факторами риска развития тромбозов.

Пациенты с хронической болезнью почек имеют повышенный риск ВТЭО. Так, доказано, что при 3-й и 4-й стадиях заболевания скорректированный относительный риск развития тромбоза глубоких вен составляет 1,71 по сравнению с нормальной функцией почек [22]. Показатели заболеваемости раком среди лиц с хронической болезнью почек выше, чем среди населения в целом [23]. Стоит отметить, что в большинстве исследований риск развития рака оценивается с помощью расчетной СКФ, основанной только на креатинине сыворотки крови, однако показано, что показатель СКФ, основанный на уровне цистатина С или комбинации креатинина и цистатина С, более точен. Так, у 431 263 пациентов, по данным биобанка Великобритании, заболеваемость раком и смертность от рака сравнивались по показателям СКФ по креатинину, цистатину и креатинину в сочетании с цистатином. Показатели СКФ по цистатину С и комбинации креатинина и цистатина С были связаны с повышенным риском возникновения рака с постепенным увеличением риска по мере прогрессирующего снижения СКФ [23].

В нашем исследовании наличие хронической болезни почек не ассоциировалось с повышенным риском развития тромбозов у пациентов с ЗНО. Вероятно, при дополнительном исследовании уровня цистатина С данный параметр также мог бы оказывать влияние на развитие ТЭО. Помимо этого, при дополнительной градации хронической болезни почек по стадиям, возможно, удалось бы получить более детализированные данные о взаимосвязи данной патологии и рисков тромбозов, что требует проведения дополнительных исследований с акцентом на данную группу пациентов.

Одними из классических факторов, повышающих риск развития канцер-ассоциированных тромбозов, являются более продвинутая стадия опухолевого процесса и наличие метастазов [13]. В нашем исследовании мы еще раз подтвердили эту взаимосвязь: более высокие стадии распространенности первичной опухоли (Т) и метастазов в регионарных лимфатических узлах (N), а также наличие отдаленных метастазов (M) ассоциировались с более высоким риском тромбозов.

Также отдельного внимания заслуживает такой параметр, как пол. Все больше данных свидетельствует о том, что мужской пол выступает в качестве независимого фактора риска развития ВТЭО. Так, анализ четырех европейских когорт (исследования CARROT, CVTE, AUREC и последующее исследование LETS), включавших 2 185 пациентов с впервые возникшими ВТЭО (1 043 мужчины и 1 142 женщины), показал, что риск рециди-

ва у мужчин в 2,8 раза выше, чем у женщин [24]. Метаанализ 7 проспективных исследований с участием 2 554 пациентов с впервые выявленным ВТЭО продемонстрировал более высокий риск рецидива в течение года у мужчин – 9,5% против 5,3% у женщин. Риск неспровоцированного первичного ВТЭО также был выше у мужчин (относительный риск 2,2, 95% доверительный интервал 1,7–2,8) [25]. В нашем исследовании мужской пол не был достоверно значимым фактором риска тромбозов у онкологических пациентов, что может быть объяснено большим количеством женщин в исследовании, однако имеется тенденция к значимости этого показателя.

Таким образом, связь между отдельными факторами, такими как ССЗ и тромбоз, тромбоз и ЗНО, а также ССЗ и ЗНО, уже обсуждалась в литературе, однако взаимосвязь трех указанных параметров установлена впервые.

Заключение

Пациенты с ТЭО чаще имели сопутствующие ССЗ, такие как артериальная гипертензия, периферический атеросклероз, перенесенное сердечно-сосудистое событие (инфаркт миокарда или ОНМК), хроническая сердечная недостаточность, а также СД 2-го типа. По результатам регрессионного анализа выявлены дополнительные предикторы повышенного риска тромбозов, включая степень распространенности первичной опухоли и наличие периферического атеросклероза, что подчеркивает важность интеграции этих факторов в клиническую практику.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра и совершенствования современных шкал оценки риска тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов, особенно в аспекте профилактической антикоагулянтной терапии до развития первого потенциально опасного события.

Конфликт интересов

М.П. Заикина заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.И. Ткачёв заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Когай заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Табаченкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Кудрявцева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Напалков заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.И. Секачева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Соколова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Заикина Маргарита Павловна, аспирант кафедры факультетской терапии № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8118-0522

Ткачев Максим Игоревич, кандидат медицинских наук доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии института профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2252-7773

Когай Вероника Валерьевна, аспирант кафедры факультетской терапии № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7802-1843

Табаченкова Елизавета Сергеевна, студент 6-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-1516-7278

Кудрявцева Анна Александровна, ассистент кафедры факультетской терапии № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0160-6015

Напалков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук профессор кафедры факультетской терапии № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6241-2711

Секачева Марина Игоревна, доктор медицинских наук, профессор директор института персонализированной медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6589-2164

Соколова Анастасия Андреевна, доктор медицинских наук профессор кафедры факультетской терапии № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5938-8917

Author Information Form

Zaikina Margarita P., Postgraduate student of the Department of Faculty Therapy No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8118-0522

Tkachev Maksim I., PhD, Associate Professor of the Department of Cardiovascular Surgery at the Institute of Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2252-7773

Kogaj Veronika V., Postgraduate student of the Department of Faculty Therapy No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7802-1843

Tabachenkova Elizaveta S., 6th year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-1516-7278

Kudryavceva Anna A., Assistant of the Department of Faculty Therapy No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0160-6015

Napalkov Dmitriy A., PhD, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6241-2711

Sekacheva Marina I., PhD, Professor, Director of the Institute of Personalized Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6589-2164

Sokolova Anastasiya A., Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5938-8917

Вклад авторов в статью

ЗМП – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание и корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТМИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТЕС – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НДА – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СМИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

САА – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

ZMP – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TMI – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVV – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

TES – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAA – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

NDA – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SMI – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SAA – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ReFaey K, Tripathi S, Grewal SS, et al. Cancer Mortality Rates Increasing vs Cardiovascular Disease Mortality Decreasing in the World: Future Implications. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021;5(3):645-653. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2021.05.005
2. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1457-1467. doi:10.1056/NEJMr1100265
3. de Wall C, Bauersachs J, Berliner D. Cardiooncology-dealing with modern drug treatment, long-term complications, and cancer survivorship. *Clin Exp Metastasis*. 2021;38(4):361-371. doi:10.1007/s10585-021-10106-x
4. De Boer RA, Meijers WC, Van Der Meer P, Van Veldhuisen DJ. Cancer and heart disease: associations and relations. *European J of Heart Fail*. 2019;21(12):1515-1525. doi:10.1002/ehf.1539
5. Satpathy C, Kumar Mishra T, Singh S, Jha AK. Reverse cardio-oncology: A budding concept. *Indian Heart J*. 2023;75(6):398-402. doi:10.1016/j.ihj.2023.09.004
6. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(3):632-634. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
7. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(10):1181-1201. doi:10.6004/jnccn.2021.0047
8. Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, Moslehi J, Piazza G, Giugliano RP. Anticoagulation Strategies in Patients With Cancer: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1336-1349. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.017
9. Pateras I, Giaginis C, Tsigris C, Patsouris E, Theocharis S. NF-κB signaling at the crossroads of inflammation and atherogenesis: searching for new therapeutic links. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2014;18(9):1089-1101. doi:10.1517/14728222.2014.938051
10. Buziashvili JI, Stilidi IS, Mackeplishvili ST, et al. Cardiovascular and oncological diseases — focus on modifiable risk factors and modern pathogenetic aspects. *Annals RAMS*. 2023;78(2):132-140. doi:10.15690/vramn8359
11. Murata M. Inflammation and cancer. *Environ Health Prev Med*. 2018;23(1):50. doi:10.1186/s12199-018-0740-1
12. Masoudkabar F, Sarrafzadegan N, Gotay C, et al. Cardiovascular disease and cancer: Evidence for shared disease pathways and pharmacologic prevention. *Atherosclerosis*. 2017;263:343-351. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.001
13. Genovesi S, Giussani M, Orlando A, Lieti G, Viazzi F, Parati G. Relationship between endothelin and nitric oxide pathways in the onset and maintenance of hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(3):537-545. doi:10.1007/s00467-021-05144-2
14. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, et al. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist*. 2017;22(10):1222-1231. doi:10.1634/theoncologist.2016-0414
15. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110(10):2339-2346. doi:10.1002/cncr.23062

16. Khorana AA, Mackman N, Falanga A, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):11. doi:10.1038/s41572-022-00336-y
17. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer: A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2017;117(01):57-65. doi:10.1160/TH15-08-0686
18. Linnemann B, Zgouras D, Schindewolf M, Schwonberg J, Jarosch-Preusche M, Lindhoff-Last E. Impact of sex and traditional cardiovascular risk factors on the risk of recurrent venous thromboembolism: results from the German MAISTHRO Registry. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2008;19(2):159-165. doi:10.1097/MBC.0b013e3282f54558
19. Wells G, Herrington DM. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study: What Have We Learned and What Questions Remain? *Drugs & Aging*. 1999;15(6):419-422. doi:10.2165/00002512-199915060-00001
20. Jezovnik MK, Poredos P, Lusa L. Idiopathic Venous Thrombosis is Associated with Preclinical Atherosclerosis. *JAT*. 2010;17(3):304-311. doi:10.5551/jat.3079
21. Bai J, Ding X, Du X, Zhao X, Wang Z, Ma Z. Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2015;135(1):90-95. doi:10.1016/j.thromres.2014.11.003
22. Zhan Y, Fu X, Bi W, Li G. Risk factors for venous thromboembolism in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2024;46(2):2431149. doi:10.1080/0886022X.2024.2431149
23. Lees JS, Ho F, Parra-Soto S, et al. Kidney function and cancer risk: An analysis using creatinine and cystatin C in a cohort study. *eClinicalMedicine*. 2021;38:101030. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101030
24. Roach REJ, Lijfering WM, Tait RC, et al. Sex difference in the risk of recurrent venous thrombosis: a detailed analysis in four European cohorts. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(10):1815-1822. doi:10.1111/jth.13116
25. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3169. doi:10.3390/ijms24043169

Для цитирования: Заикина М.П., Ткачёв М.И., Когай В.В., Табаченкова Е.С., Кудрявцева А.А., Напалков Д.А., Секачева М.И., Соколова А.А. Влияние сердечно-сосудистой патологии на риски развития тромбозмболических осложнений у онкологических пациентов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(1): 167-177. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-1-167-177

To cite: Zaikina M.P., Tkachev M.I., Kogaj V.V., Tabachenkova E.S., Kudryavceva A.A., Napalkov D.A., Sekacheva M.I., Sokolova A.A. Implication of cardiovascular pathology on the risks of thromboembolic complications in cancer patients. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025;14(1): 167-177. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-1-167-177