

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ677036> EDN: LCFYCN

Факторы риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений у пациентов с опухолями желудка: когортное исследование

М.П. Заикина, М.И. Ткачёв, Д.А. Напалков, А.А. Соколова, В.В. Фомин

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Рак желудка сопровождается системными нарушениями, включая изменения гемостаза, что может приводить к тромбозам и кровотечениям, существенно влияющим на прогноз, качество жизни и риск летального исхода.

Цель исследования. Определить факторы риска тромбозов и кровотечений у пациентов со злокачественными новообразованиями желудка, оценить прогностическую ценность существующих шкал риска на основе ретроспективного анализа собственных данных и предложить их усовершенствование.

Методы. Проведён анализ медицинской документации 178 пациентов со злокачественными новообразованиями желудка, проходивших лечение в период 2021–2023 гг. на базе Сеченовского Университета. Медицинская документация (истории болезни) была распределена по двум независимым признакам: по наличию тромбоэмболических осложнений (25 пациентов с тромбоэмболическими осложнениями и 150 без них) и по наличию кровотечений (23 пациента с кровотечением и 155 без). Для оценки исходов проанализированы данные инструментальных исследований (ультразвуковой диагностики и компьютерной томографии), отражённые в историях болезни и позволявшие подтвердить или исключить тромбоэмболические события, а также результаты первичного осмотра и выписные эпикризы при госпитализациях для проведения химиотерапии. Количественные переменные представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка, категориальные — в абсолютных числах и процентах. Межгрупповые различия оценивали тестом Манна–Уитни и χ^2 -критерием Пирсона. Для выявления значимых ассоциаций тромбоэмболических осложнений и кровотечений применяли многофакторный регрессионный анализ. Прогностическую ценность шкал определяли с помощью ROC-анализа (AUC, чувствительность, специфичность). Статистическая обработка проведена в SPSS 23.0.

Результаты. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью риск тромбоэмболических осложнений был выше более чем в 11 раз по сравнению с пациентами без этого состояния [отношение шансов (ОШ) 11,12; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,14–38,74; $p=0,001$]. Хроническая болезнь почек ассоциировалась с более чем 5-кратным увеличением риска (ОШ 5,07; 95% ДИ 2,02–12,71; $p=0,002$), а варикозная болезнь вен — с более чем 8-кратным (ОШ 8,12; 95% ДИ 2,87–22,94; $p=0,001$). Включение этих факторов в шкалу Khorana повысило её прогностическую ценность: при ROC-анализе AUC=0,823 против 0,615 в исходной версии. Это свидетельствует о высокой дискриминационной способности модифицированной модели (AUC >0,8). Шкала REACH показала высокую прогностическую ценность для оценки риска кровотечений (AUC=0,738).

Заключение. Добавление факторов «хроническая сердечная недостаточность», «хроническая болезнь почек» и «варикозная болезнь вен» к шкале Khorana повышает её прогностическую ценность для оценки риска тромбоэмболических осложнений. Шкала REACH показала высокую эффективность в прогнозировании риска кровотечений.

Ключевые слова: рак желудка; тромбоз; кровотечение; шкала Khorana; шкала REACH; шкала HAS-BLED; хроническая болезнь почек; хроническая сердечная недостаточность; варикозная болезнь вен.

Как цитировать:

Заикина М.П., Ткачёв М.И., Напалков Д.А., Соколова А.А., Фомин В.В. Факторы риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений у пациентов с опухолями желудка: когортное исследование // Казанский медицинский журнал. 2025. DOI: 10.17816/KMJ677036 EDN: LCFYCN

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ677036> EDN: LCFYCN

Risk Factors for Thromboembolic Events and Bleeding in Patients With Stomach Cancer: A Cohort Study

Margarita P. Zaikina, Maxim I. Tkachev, Dmitry A. Napalkov,
Anastasia A. Sokolova, Viktor V. Fomin

First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Stomach cancer is associated with systemic disturbances, including impaired hemostasis, which may result in thrombosis and bleeding, significantly affecting the prognosis, quality of life, and risk of fatal outcome.

AIM: The study aimed to identify risk factors for thrombosis and bleeding in patients with stomach cancer, assess the prognostic value of existing risk scores using a retrospective analysis of our own findings, and propose ways to improve them.

METHODS: The study analyzed medical records of 178 patients with stomach cancer who were treated at Sechenov University in 2021–2023. The medical records were grouped based on two independent variables: the presence of thromboembolic events (25 patients with and 150 patients without thromboembolic events) and the presence of bleeding (23 patients with and 155 patients without bleeding). The outcomes were assessed by examining imaging findings (ultrasound and computed tomography) specified in medical records, which allowed confirming or ruling out thromboembolic events, as well as initial examination findings and discharge summaries following hospitalization for chemotherapy. Qualitative variables are presented as mean \pm standard deviation, whereas categorical variables are presented as absolute values and percentages. Intergroup differences were assessed using the Mann–Whitney and Pearson's chi-squared tests. Significant associations for thromboembolic events and bleeding were identified using multivariate regression analysis. The prognostic value of scores was assessed using ROC analysis (AUC, sensitivity, specificity). SPSS 23.0 was used for statistical analysis.

RESULTS: Patients with chronic heart failure had an 11-fold greater risk of thromboembolic events than patients without chronic heart failure (odds ratio [OR] 11.12; 95% confidence interval [CI] 3.14–38.74; $p = 0.001$). Chronic kidney disease was associated with more than a 5-fold greater risk (OR 5.07; 95% CI 2.02–12.71; $p = 0.002$), and varicose veins with more than an 8-fold greater risk (OR 8.12; 95% CI 2.87–22.94; $p = 0.001$). Adding these factors to the Khorana score improved its prognostic value: in ROC analysis, AUC was 0.823 compared to 0.615 at baseline. This indicates a high discriminatory capability of the modified model (AUC > 0.8). The REACH score showed a high prognostic value for assessing the risk of bleeding (AUC = 0.738).

CONCLUSION: Adding chronic heart failure, chronic kidney disease, and varicose veins to the Khorana score improves its prognostic value for assessing the risk of thromboembolic events. The REACH score was effective in predicting the risk of bleeding.

Keywords: stomach cancer; thrombosis; bleeding; Khorana score; REACH score; HAS-BLED score; chronic kidney disease; chronic heart failure; varicose veins.

To cite this article:

Zaikina MP, Tkachev MI, Napalkov DA, Sokolova AA, Fomin VV. Risk factors for thromboembolic events and bleeding in patients with stomach cancer: a cohort study. *Kazan Medical Journal*. 2025. DOI: 10.17816/KMJ677036 EDN: LCFYCN

ОБОСНОВАНИЕ

Рак желудка является одной из ведущих причин онкологической смертности во всём мире, занимая 5-е место по распространённости среди всех злокачественных опухолей и 3-е по уровню смертности [1]. Течение этого заболевания часто сопровождается системными нарушениями, включая изменения в системе гемостаза, которые могут приводить к развитию тромбозов и кровотечениям [2]. Эти осложнения оказывают значительное влияние на прогноз и качество жизни пациентов, увеличивая риск летальных исходов и осложняя проведение противоопухолевой терапии [3, 4].

Тромбозы у онкологических пациентов, включая больных раком желудка, встречаются в 4–7 раз чаще, чем в общей популяции, что связано с прямым воздействием опухоли на свёртывающую систему крови, а также влиянием химиотерапии, хирургических вмешательств и длительной иммобилизации [5, 6]. Венозные тромбозы (ВТЭО) остаются одной из основных причин смертности у пациентов с активным онкологическим процессом [7]. С другой стороны, кровотечения, возникающие вследствие опухолевого поражения желудка, приёма антикоагулянтов или развития опухолевой ангиогенез-ассоциированной коагулопатии, могут представлять серьёзную угрозу для жизни пациента [8].

Баланс между профилактикой тромбозов и снижением риска кровотечений является ключевой задачей в ведении пациентов с раком желудка [7]. На выбор стратегии лечения влияет множество факторов, включая стадию опухоли, наличие сопутствующих заболеваний, а также индивидуальные особенности пациента [9].

Несмотря на большое количество исследований, посвящённых тромбозам и кровотечениям у онкологических больных, данные о специфике этих осложнений у пациентов с раком желудка остаются ограниченными.

Цель исследования — определить факторы риска развития тромбозов и кровотечений у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) желудка и оценить прогностическую ценность современных шкал риска на основе ретроспективного анализа собственных данных, а также предложить способ усовершенствования данных инструментов.

МЕТОДЫ

Данное когортное исследование включало анализ медицинской документации 178 пациентов (возраст от 26 до 86 лет, медиана — $63 \pm 10,6$ года) с ЗНО желудка, которые проходили лечение в период с 1 января 2021 г. по 31 декабря 2023 г. на базе Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского Университета. В анализ включены истории болезни пациентов, впервые госпитализированных в стационар по поводу ЗНО желудка после постановки соответствующего диагноза. Изучены результаты

инструментальных исследований, первичный осмотр врача-онколога, а также выписные эпикризы при первичной и последующих госпитализациях, выполненных с целью проведения курсов химиотерапии.

Критерии включения: возраст старше 18 лет и наличие у пациента гистологически подтверждённого ЗНО желудка.

Критерии не включения:

- наличие других активных ЗНО;
- анамнез перенесённого тромбозомболического события любой локализации;
- приём антикоагулянтных препаратов по любому показанию на старте включения в исследование;
- пациенты, перенёвшие менее года назад чрескоронарное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование и находящиеся на двойной антитромбоцитарной терапии;
- системные тромбофилии;
- заболевания, влияющие на свёртывающую систему крови (антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка);
- терминальная почечная недостаточность и нахождение на диализе;
- печёночная недостаточность класса C по Child–Pugh;
- беременность.

Средний период наблюдения составил $8,4 \pm 2,1$ мес.

В стационаре (при необходимости) проводили хирургическое лечение, в дальнейшем специфическую терапию (химио-, лучевая и таргетная терапия).

В качестве анализируемых параметров выбраны следующие клинические состояния:

- наличие заболевания лёгких (хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма);
- артериальная гипертензия (АГ);
- заболевания периферических артерий (ЗПА);
- ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- перенесённое сердечно-сосудистое событие (инфаркт миокарда, ИМ);
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- стентирование коронарных артерий;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) и ожирение;
- хроническая болезнь почек (ХБП); варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВ);
- перенесённый COVID-19;
- показатели шкалы TNM и проводимая химиотерапия.

В рамках нашего исследования мы пытались выявить предсказательную значимость современных шкал оценки риска тромбозов, в частности шкалы Khorana, используемой для стратификации риска ВТЭО у онкологических пациентов. Поскольку специализированные шкалы для оценки риска кровотечений у пациентов с ЗНО отсутствуют, мы предприняли попытку проанализировать на нашей выборке пациентов валидность шкалы HAS-BLED, используемой для оценки риска развития

кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию, а также шкалы REACH, предназначенной для оценки риска больших кровотечений у пациентов с атеросклерозом.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как соотношение массы тела (кг) к двойному произведению от роста (m^2). Пациента относили к группе «курящих», если он курил по крайней мере одну сигарету в день в течение 1-го и более года. Пациенты были разделены по классификации TNM согласно 8-му изданию классификации TNM Международного противоракового союза [8]. В зависимости от степени выраженности периферического атеросклероза пациенты были классифицированы на три группы: 0 — отсутствие атеросклеротической бляшки (АСБ), 1 — АСБ менее 50%, 2 — АСБ более 50%.

Статистическую обработку данных провели с использованием компьютерной программы SPSS 23.0 для Windows. Распределение количественных данных проверяли критерием Колмогорова–Смирнова. Тест на различие показателей для групп пациентов с ВТЭО и без ВТЭО, а также с наличием и отсутствием кровотечений выполнен с помощью U-критерия 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. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Многофакторный регрессионный анализ применяли для выявления наиболее значимых предикторов ТЭО и кровотечений у пациентов с ЗНО желудка. Для оценки достоверности шкал проведён ROC-анализ с определением площади под кривой и последующим расчётом чувствительности и специфичности метода. Пороговое значение количественного признака в точке cut-off определяли по наибольшей величине индекса Юдена. Результаты оценивали как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведён анализ медицинской документации 178 пациентов с ЗНО желудка, из которых 102 (57%) были мужчины, а 76 (43%) женщины. Средний возраст пациентов составил $61,8 \pm 11,26$ года, а среднее значение ИМТ было $24,2 \pm 4,9$ кг/ m^2 .

Для оценки факторов риска тромбозов пациенты были разделены на две группы — пациенты с перенесённым тромбозом после постановки диагноза ЗНО и пациенты без тромбозов. В табл. 1 более подробно представлены антропометрические характеристики, а также сопутствующие заболевания и ассоциированные состояния исследуемой когорты пациентов в зависимости от группы, стадии опухолевого процесса по классификации TNM, проводимой химиотерапии и оценка по шкале Khorana.

В общей сложности тромбозы возникли у 28 пациентов. По своей локализации чаще всего фиксировали ТЭЛА (девять случаев); тромбозы вен нижних конечностей (семь случаев); тромбозы висцеральных вен (воротная, верхняя брыжеечная и селезёночная вены) — пять случаев; тромбозы вен рук, головы и шеи (четыре случая); также было зафиксировано три артериальных тромбоза (одно острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, причём местом образования артериального тромбоза являлась мозговая артерия; два периферических артериальных тромбоза). В дальнейшем в расчёт для оценки факторов риска ТЭО решено принимать только пациентов с ВТЭО, учитывая патофизиологическую неоднородность тромботических осложнений разных сосудистых бассейнов.

В соответствии с данными, представленными в табл. 1, такие факторы, как АГ ($p=0,003$; ОШ 1,74; 95% ДИ 1,31–2,32), перенесённое сердечно-сосудистое событие ($p=0,001$; ОШ 3,63; 95% ДИ 1,72–7,61), ЗПА ($p=0,001$; ОШ 4,52; 95% ДИ 1,82–11,19), ХСН ($p=0,001$; ОШ 11,12; 95% ДИ 3,19–38,74), ХБП ($p=0,002$; ОШ 5,07; 95% ДИ 2,02–12,71), СД 2-го типа ($p=0,007$; ОШ 3,50; 95% ДИ 1,26–9,74), перенесённый COVID-19 ($p=0,001$; ОШ 7,03; 95% ДИ 1,755–28,142), ВБВ ($p=0,001$; ОШ 8,12; 95% ДИ 2,87–22,94) чаще встречались у пациентов с перенесённым ТЭО, чем без ТЭО. Возраст пациентов был значительно выше в группе с ТЭО ($p=0,001$). При определении возрастного порога как фактора риска тромбоза установлено, что возраст старше 64 лет достоверно увеличивает риск его развития ($p=0,00004$; ОШ 6,33; 95% ДИ 2,42–16,571).

При этом наличие ИБС не показало статистически значимого различия, что, вероятно, связано с постановкой данного диагноза без проведения подтверждающих тестов.

Для построения логистической регрессии выбраны исходно различающиеся в группах факторы: наличие метастазов в ЛУ, возраст старше 64 лет, наличие АГ, степень ЗПА, перенесённое ССЗ, ХБП, ХСН, СД 2-го типа, перенесённый COVID-19, ВБВ.

По данным регрессионного анализа, более высокий риск тромбоза имели пациенты с ХСН, ХБП и ВБВ (табл. 2).

На основании нашей когорты в дальнейший анализ были включены 123 пациента, получающих химиотерапию. У этой группы была проведена оценка эффективности шкалы Khorana. По данным ROC-анализа площадь под кривой (AUC) составила 0,615, чувствительность — 56%, специфичность — 57%, что указывает на ограниченную прогностическую ценность данной модели в изучаемой популяции пациентов (рис. 1, а). Стоит отметить, что в оригинальном исследовании, опубликованном в журнале Blood в 2008 году, чувствительность шкалы составила всего 43%, а специфичность — 86%, при этом $AUC=0,6$ [10], что соответствует нашим данным и подтверждает недостаточную прогностическую способность данной модели.

Таблица 1. Основные демографические характеристики пациентов со злокачественными новообразованиями желудка, а также сопутствующие заболевания у пациентов в группах с тромбэмболическими осложнениями и без них**Table 1.** Key demographics of patients with stomach cancer and comorbidities in patients with and without thromboembolic events

Параметры		Пациенты без тромбозов (n, %)		Пациенты с тромбозами (n, %)		Статистическая значимость (p)
		n	%	n	%	
Пол	М	83	55,3%	15	64,2%	0,664
	Ж	67	44,7%	10	35,7%	
Возраст (лет, M+m)		60,7±0,8		68,7±2,1		0,001
ИМТ (M+m)		24,2±0,4		25,3±0,8		0,922
АГ	Да	65	43,6%	19	76%	0,003
Перенесённое сердечно-сосудистое событие	Да	8	5,3%	6	24%	0,001
Состояние периферических артерий	0	102	68%	7	29%	0,001
	1	46	30,6%	15	60%	
	2	2	1,3%	3	12%	
ИБС	Да	10	16,4%	7	28%	0,220
ХСН	Да	5	3,4%	7	28%	0,001
ХБП	Да	18	12,1%	10	44%	0,001
Перенесённый COVID-19	Да	7	5,3%	4	28,6%	0,002
Варикозная болезнь вен н/к	Да	11	7,3%	9	36%	0,001
СД 2 типа	Да	15	10%	7	28%	0,012
Заболевания легких (БА, ХОБЛ)	Да	16	10,7%	3	13%	0,743
Курение	Да	27	20,1%	6	25,6%	0,422
Проведение химиотерапии	Да	106	70,6%	17	68%	0,787
Цитостатическая терапия	Да	57	38%	13	52%	0,186
Схемы на основе платины	Да	52	34,7%	5	20%	0,147
Схемы с таксанами	Да	47	31,3%	5	20%	0,251
Схемы с антиметаболитами	Да	29	19,3%	5	17,9%	0,844
Т	1	7	6,7%	0		0,737
	2	14	13,5%	2	16,7%	
	3	59	56,7%	8	66,7%	
	4	24	23,1%	2	16,7%	
N	0	89	69,5%	6	30%	0,357
	1	31	24,2%	4	20%	
	2	8	6,25%	8	40%	
	3	0	—	2	10%	
M	0	95	63,8%	13	54,2%	0,368
	1	54	36,2%	11	45,8%	
Шкала Khorana	2	100	66,7%	11	44%	0,092
	3	40	26,7%	11	44%	
	4	10	5,7%	3	12%	

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек; СД — сахарный диабет; БА — бронхиальная астма; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; Т — tumor; N — nodus; M — metastasis.

Мы предприняли попытку модифицировать шкалу, добавив к ней по 1 баллу за наличие ХСН, ХБП и ВБВ (рис. 1, шкала Khorana Mody). Результаты представлены на рис. 1, *b*. При этом АУС составила 0,823, чувствительность шкалы — 60,9%, а специфичность — 54,4%, если считать, что <3 баллов отражает низкий риск ТЭО, а ≥3 баллов — высокий риск.

Для оценки факторов риска кровотечений пациенты также были разделены нами на две группы — пациенты с перенесённым кровотечением после постановки диагноза ЗНО (n=23) и пациенты без кровотечений (n=155). Среднее время до развития кровотечения составило 3,2 мес, наиболее часто кровотечения имели отношение к желудочно-кишечному тракту. У 18 пациентов отмечено

Таблица 2. Результаты регрессионного анализа факторов риска развития тромбозмемболических осложнений**Table 2.** Regression analysis of risk factors for thromboembolic events

Структура и шаги модели		B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Значимость	Exp (B)
Шаг 1 ^a	ХСН	2,866	0,742	14,911	0,000	17,571
	Константа	-2,866	0,389	54,412	0,000	0,057
Шаг 2 ^b	ХСН	2,141	0,829	6,672	0,010	8,504
	ХБП	1,902	0,718	7,022	0,008	6,697
	Константа	-3,310	0,482	47,097	0,000	0,037
Шаг 3 ^c	ХСН	2,229	0,843	6,997	0,008	9,290
	ХБП	2,000	0,751	7,090	0,008	7,392
	ВБВ	2,077	0,892	5,422	0,020	7,978
	Константа	-3,692	0,573	41,570	0,000	0,025

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек; ВБВ — варикозная болезнь вен.

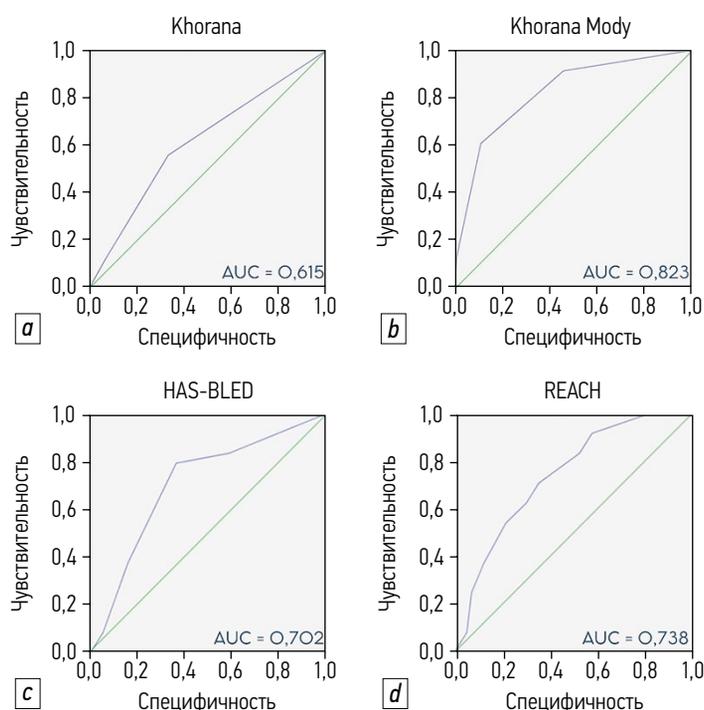


Рис. 1. ROC-кривые для шкал Khorana (a), Khorana Mody (b), HAS-BLED (c) и REACH (d) на основе собственных данных.

Fig. 1. ROC curves for Khorana (a), Khorana Mody (b), HAS-BLED (c), and REACH (d) scores based on our own findings.

кровотечение из неудаляемой опухоли желудка, кровотечение в послеоперационном периоде отмечено у пяти пациентов. Стоит отметить, что у 18 пациентов при кровотечении из неудаляемой опухоли антикоагулянтная терапия не проводилась, т.к. критерием исключения является приём антикоагулянтов по любому поводу. У оперированных пациентов проведена стандартная АК-терапия низкомолекулярными гепаринами за 12 ч до операции и далее с первых суток послеоперационного периода в течение 7 дней. В табл. 2 более подробно представлены антропометрические характеристики, а также сопутствующие

заболевания и состояния исследуемой когорты пациентов в зависимости от группы и стадии опухолевого процесса по классификации TNM, оценка по шкале Khorana.

В соответствии с данными, представленными в табл. 3, такие факторы, как АГ ($p=0,021$; ОШ 2,91; 95% ДИ 1,14–7,43), ЗПА при наличии АСБ более 25% ($p=0,002$; ОШ 3,6; 95% ДИ, 1,59–9,86), курение ($p=0,003$; ОШ 3,96; (95% ДИ 1,52–10,36) чаще встречаются у пациентов с перенесённым кровотечением, чем без кровотечения.

В настоящее время не разработаны специализированные шкалы для оценки риска кровотечений у онкологиче-

Таблица 3. Основные демографические характеристики и сопутствующие заболевания у пациентов с перенесённым кровотечением и без него
Table 3. Key demographics and comorbidities in patients with and without bleeding

Параметры		Пациенты без кровотечений (n, %)		Пациенты с кровотечениями (n, %)		Статистическая значимость (p)
Пол	М	87	56,1%	15	65,2%	0,411
	Ж	68	43,9%	8	34,8%	
Возраст (лет, M+m)		61,2±0,9		66,2±2,0		0,042
ИМТ (M+m)		24,1±0,4		24,6±0,9		0,641
АГ	Да	70	44,8%	17	73,9%	0,021
Перенесённое сердечно-сосудистое событие	Да	12	7,7%	3	13%	0,393
Состояние периферических артерий	0	102	66,2%	7	30,4%	0,004
	1	48	31,1%	15	65,2%	
	2	4	3,6%	1	4,3%	
ИБС	Да	14	18,7%	5	38,5%	0,109
ХСН	Да	9	5,9%	3	13%	0,204
ХБП	Да	28	18,2%	3	12,5%	0,495
Перенесённый COVID-19	Да	9	6,9%	3	17,6%	0,126
Варикозная болезнь вен н/к	Да	17	11,1%	3	13%	0,785
СД 2-го типа	Да	20	12,9%	3	13%	0,985
Заболевания лёгких (БА, ХОБЛ)	Да	12	7,8%	4	18,2%	0,113
Курение	Да	26	19,1%	9	45%	0,003
Цитостатическая терапия	Да	63	40,6%	9	37,5%	0,477
Схемы на основе платины	Да	54	34,8%	6	25%	0,087
Схемы с таксанами	Да	49	31,6%	4	16,7%	0,136
Схемы с антиметаболитами	Да	32	20,6%	3	12,5%	0,569
Т	1	6	5,9%	1	5,6%	0,670
	2	16	15,8%	1	5,6%	
	3	55	54,5%	12	66,6%	
	4	24	23,8%	4	22,2%	
N	0	39	30,4%	12	52,2%	0,166
	1	45	35,2%	4	17,4%	
	2	36	28,1%	5	21,7%	
	3	8	6,3%	2	8,7%	
M	0	93	61,2%	16	66,7%	0,607
	1	59	38,8%	8	33,3%	
Шкала Khorana	2	100	64,6%	12	42,2%	0,115
	3	45	29%	7	30,4%	
	4	10	6,4%	4	17,4%	

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек; СД — сахарный диабет; БА — бронхиальная астма; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; Т — tumor; N — nodus; M — metastasis.

ских пациентов, в связи с чем мы решили оценить применимость шкал HAS-BLED и REACH в данной группе.

Для анализа предсказательной способности этих шкал был проведён ROC-анализ. По его результатам, AUC составила 0,702 для шкалы HAS-BLED. При значении ≤ 1 риск кровотечений расценивали как низкий, при ≥ 2 — как вы-

сокий, с чувствительностью 79,2% и специфичностью 63,4% (рис. 1, с).

Шкала REACH продемонстрировала более высокую прогностическую ценность, AUC=0,738. При значении < 4 риск считали низким, при ≥ 5 — высоким, с чувствительностью 70,8% и специфичностью 64,5% (рис. 1, d).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно рекомендациям RUSSCO, единственной шкалой, используемой в России в настоящее время в клинической практике для прогнозирования риска развития ВТЭО у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, является шкала Khorana [11].

Однако современные исследования показывают, что кумулятивная частота ВТЭО значительно варьирует при одинаковых значениях шкалы в разных исследованиях, типах рака и методах лечения [11].

По данным метаанализа Х. Huang, который включал 68 исследований, применение шкалы Khorana показало ограниченные возможности (AUC=0,61; 95% ДИ 0,51–0,70) точного определения риска ВТЭО у большинства пациентов с онкологическими заболеваниями [12]. В исследовании, опубликованном в журнале *Blood* в 2008 году, чувствительность шкалы составила всего 43%, а специфичность — 86% [10].

Согласно сравнительному исследованию, включавшему шкалы Khorana, Vienna CATS, PROTECHT и CONCO, именно Vienna CATS и PROTECHT показали лучшие результаты при разделении пациентов на группы с низким и высоким риском ВТЭО, но необходимы дальнейшие модификации, прежде чем их можно будет рассмотреть для введения в клиническую практику [13].

В шкале Vienna, помимо параметров шкалы Khorana, дополнительно анализируется уровень растворимого Р-селектина (>53,1 нг/л) и концентрация D-димера ($\geq 1,44$ мг/л). Однако эти лабораторные тесты нерегулярно проводятся у пациентов с ЗНО, поэтому их включение в рутинную оценку тромботического риска затруднительно [14]. Шкала PROTECHT также содержит особенности проводимой химиотерапии [13].

В нашем исследовании шкала Khorana также показала невысокую прогностическую способность, что требует дальнейших исследований и разработки новых шкал. При дополнении шкалы Khorana такими клиническими факторами, как ХСН, ХБП и ВБВ, её прогностическая значимость усиливается. При этом ХСН является классическим фактором риска ВТЭО. Так, в метаанализе L. Tang и соавт., объединившем 46 исследований, общая частота встречаемости ВТЭО у госпитализированных пациентов с ХСН составила 2,48% (95% ДИ, 0,84–5,61) [15].

Некоторые исследования указывают на существующую связь между ВБВ и повышенным риском ВТЭО у онкологических пациентов [14, 16]. Так, в субанализе проспективного когортного исследования Vienna Cancer and Thrombosis Study, включившего 1270 пациентов с онкологическими заболеваниями, было установлено, что наличие ВБВ ассоциировано с повышением риска развития ВТЭО в 2,10 раза (95% ДИ 1,26–3,21). Этот риск сохранял статистическую значимость даже после корректировки на сопутствующие факторы, такие как наличие ВТЭО в анамнезе и поверхностный тромбофлебит [14].

Данные выводы были подтверждены в другом исследовании, проведенном O. Königsbrügge и соавт., в котором ВБВ рассматривалась как независимый фактор риска развития ВТЭО у онкологических больных. Авторы подчеркивают, что наличие ВБВ может служить полезным клиническим индикатором для индивидуализированной оценки риска ТЭО в данной категории пациентов [16]. Также в литературе [17] представлены исследования, демонстрирующие повышенный риск развития ВТЭО у пациентов с ХБП. Так, метаанализ 14 исследований, проведенный Y. Zhan и соавт., показал, что с прогрессированием ХБП возрастает риск ВТЭО: на II стадии ХБП ОШ составило 1,15 (95% ДИ 1,06–1,25; $p < 0,01$), на III — 2,28 (95% ДИ 1,76–2,95; $p < 0,01$), на III–IV — 1,57 (95% ДИ 1,17–2,1; $p < 0,01$), а на терминальной стадии — 3,68 (95% ДИ 1,02–13,27; $p < 0,01$) [17]. Полученные в нашем исследовании результаты также подтверждают роль ХБП и ВБВ в качестве предиктора ТЭО у пациентов с ЗНО.

Анализируя риск кровотечений у пациентов с ЗНО желудка, по данным нашего исследования, самыми значимыми их предикторами оказались возраст, курение, АГ и ЗПА. Большинство научных исследований фокусируется на оценке рисков кровотечений у онкологических пациентов, получающих антикоагулянтную терапию после перенесенного тромбозомболического события [18, 19]. Наибольшее значение среди факторов, предрасполагающих к кровотечениям, имеют предшествующие эпизоды кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ОШ 13,5), применение антикоагулянтов (ОШ 12,7), а также использование высоких доз нестероидных противовоспалительных препаратов (ОШ 5,8) и пожилой возраст (ОШ 5,6) [20]. Некоторые исследователи также выделяют курение и заболевания печени как дополнительные факторы, увеличивающие этот риск [21]. Дополнительными факторами риска могут служить размер опухоли, что было показано в исследовании F. Bosch и соавт. [22], однако в нашем исследовании размер опухоли и стадия опухолевого процесса не показала достоверной значимости при оценке геморрагического риска. В ряде исследований к числу факторов, повышающих риск кровотечений, относят тромбоцитопению и анемию [11, 18].

На сегодня не существует шкал для оценки риска кровотечений у онкологических пациентов. В нашем исследовании шкала REACH показала достаточно высокую прогностическую ценность и может быть рекомендована как способ предсказания кровотечений у пациентов с ЗНО, однако требуется её валидация на более широкой выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном когортном исследовании у пациентов с ЗНО желудка установлено, что наличие ХБП, ВБВ и ХСН ассоциировано с повышенным риском ТЭО. Добавление указанных факторов к шкале Khorana повышает её

прогностическую ценность. Для оценки риска кровотечения в данной когорте пациентов использование шкалы REACH оказалось более информативным по сравнению с HAS-BLED. Полученные результаты требуют подтверждения в проспективных исследованиях с привлечением более широких выборок пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. З.М.П. — проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование; Т.М.И. — проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование; Н.Д.А. — написание рукописи — рецензирование и редактирование, научное руководство; С.А.А. — проведение исследования, написание рукописи — рецензирование и редактирование, научное руководство; Ф.В.В. — написание рукописи — рецензирование и редактирование. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского университета (выписка из протокола № 19–23 от 26.10.2023).

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Доступ к данным, полученным в настоящем исследовании, закрыт по причине конфиденциальности (наличия в базе данных сведений, на основании которых могут быть идентифицированы участники исследования и отсутствия их согласия на распространение этих сведений).

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: Z.M.P.: investigation, writing—original draft, writing—review & editing; T.M.I.: investigation, writing—original draft, writing—review & editing; N.D.A.: supervision, writing—review & editing; S.A.A.: investigation, supervision, writing—review & editing; F.V.V.: writing—review & editing. All authors approved the version of the manuscript to be published and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The study was approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University (extract from Minutes No. 19–23 of October 26, 2023).

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The data obtained in this study cannot be made publicly available for confidentiality reasons (the database contains personally identifiable information of study participants, and the participants did not consent to its dissemination).

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the fast-track procedure. The peer review process involved four external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660 EDN: MRLXRI
2. Peng Q, Zhu J, Zhang Y, Jing Y. Blood hypercoagulability and thrombosis mechanisms in cancer patients — A brief review. *Heliyon.* 2024;10(19):e38831. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e38831 EDN: HARUTO
3. Falanga A, Marchetti M, Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol.* 2012;24(6):702–710. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283592331 EDN: YEKMMR
4. 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):648–655. doi: 10.1002/cncr.27772
5. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496–520. doi: 10.1200/jco.19.01461 EDN: PGIUVH
6. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122(10):1712–1723. doi: 10.1182/blood-2013-04-460121 EDN: OJDFFW
7. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):632–634. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
8. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al; American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in pa-

tients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):654–656. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7351

9. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019;173:158–163. doi: 10.1016/j.thromres.2018.02.144 EDN: CAWXOK

10. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902–4907. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327

11. Somonova OV, Antukh EA, Vardanyan AV, et al. Thromboembolic complications. *Zluchestvennyye organy.* 2023;13(3s2-2):167–178. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-167-178 EDN: WOYENK

12. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, et al; CAT-prediction collaborators. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2019;104(6):1277–1287. doi: 10.3324/haematol.2018.209114

13. van Es N, Di Nisio M, Cesarmar G, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica.* 2017;102(9):1494–1501. doi: 10.3324/haematol.2017.169060

14. Englisch C, Nopp S, Moik F, et al. The Vienna CATScore for predicting cancer-associated venous thromboembolism: an external validation across multiple time points. *ESMO Open.* 2025;10(2):104130. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.104130 EDN: LGYTJH

15. Tang L, Wu YY, Lip GY, et al. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2016;3(1):e30–44. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00228-8
16. Königsbrügge O, Lötsch F, Reitter EM, et al. Presence of varicose veins in cancer patients increases the risk for occurrence of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2013;11(11):1993–2000. doi: 10.1111/jth.12408
17. 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
18. Poénu G, Tolédano E, Helfer H, et al. Assessment of bleeding risk in cancer patients treated with anticoagulants for venous thromboembolic events. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1132156. doi: 10.3389/fcvm.2023.1132156
19. Escobar A, Salem AM, Dickson K, et al. Anticoagulation and bleeding in the cancer patient. *Support Care Cancer*. 2022;30(10):8547–8557. doi: 10.1007/s00520-022-07136-w EDN: NZKIER
20. Wilkins T, Wheeler B, Carpenter M. Upper Gastrointestinal Bleeding in Adults: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(5):294–300. EDN: MIQSGI
21. Costable NJ, Greenwald DA. Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(1):155–172. doi: 10.1016/j.cger.2020.09.001 EDN: FVGGVM
22. Bosch FTM, Mulder FI, Huisman MV, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in patients with gastrointestinal cancer using edoxaban. *J Thromb Haemost*. 2021;19(12):3008–3017. doi: 10.1111/jth.15516 EDN: TWPDKJ

ОБ АВТОРАХ

* **Заикина Маргарита Павловна**, аспирант,
каф. факультетской терапии № 1;
адрес: Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: 0000-0001-8118-0522;
eLibrary SPIN: 6900-9278;
e-mail: zaikina.rita@gmail.com

Ткачёв Максим Игоревич, канд. мед. наук, доцент,
каф. сердечно-сосудистой хирургии;
ORCID: 0000-0002-2252-7773;
eLibrary SPIN: 4898-3310;
e-mail: tkachev_m_i@staff.sechenov.ru

Напалков Дмитрий Александрович, д-р мед. наук,
профессор, каф. факультетской терапии № 1;
ORCID: 0000-0001-6241-2711;
eLibrary SPIN: 2894-5010;
e-mail: napalkov_d_a@staff.sechenov.ru

Соколова Анастасия Андреевна, д-р мед. наук, профессор,
каф. факультетской терапии № 1;
ORCID: 0000-0001-5938-8917;
eLibrary SPIN: 2153-3542;
e-mail: sokolova_a_a@staff.sechenov.ru

Фомин Виктор Викторович, д-р мед. наук, профессор,
чл.-кор. РАН, заведующий, каф. факультетской терапии № 1;
ORCID: 0000-0002-2682-4417;
eLibrary SPIN: 8465-2747;
e-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru

AUTHORS INFO

* **Margarita P. Zaikina**, PhD student, Depart. of Faculty
Therapy No. 1;
address: 8 Trubetskaya st, bldg 2, Moscow, Russia, 119048;
ORCID: 0000-0001-8118-0522;
eLibrary SPIN: 6900-9278;
e-mail: zaikina.rita@gmail.com

Maxim I. Tkachev, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor,
Depart. of Cardiovascular Surgery;
ORCID: 0000-0002-2252-7773;
eLibrary SPIN: 4898-3310;
e-mail: tkachev_m_i@staff.sechenov.ru

Dmitry A. Napalkov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,
Depart. of Faculty Therapy No. 1;
ORCID: 0000-0001-6241-2711;
eLibrary SPIN: 2894-5010;
e-mail: napalkov_d_a@staff.sechenov.ru

Anastasia A. Sokolova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,
Depart. of Faculty Therapy No. 1;
ORCID: 0000-0001-5938-8917;
eLibrary SPIN: 2153-3542;
e-mail: sokolova_a_a@staff.sechenov.ru

Viktor V. Fomin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding
Member of the Russian Academy of Sciences, Head,
Depart. of Faculty Therapy No. 1;
ORCID: 0000-0002-2682-4417;
eLibrary SPIN: 8465-2747;
e-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author