

# РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. РОЛЬ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Р.А. Бредихин<sup>1,2</sup>, Р.В. Ахметзянов<sup>1,2</sup>, Р.Н. Хайруллин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр»; Россия, 420101 Казань, ул. Карбышева, 12а

**Контакты:** Роман Александрович Бредихин [rbredikhin@mail.ru](mailto:rbredikhin@mail.ru)

Улучшение качества оказания помощи пациентам с онкологическими заболеваниями вследствие совершенствования методов химиолучевого лечения и оперативных вмешательств, доступности и модернизации диагностического потенциала сопровождается неуклонным ростом частоты венозных тромбозомболических осложнений, которые занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Пациенты с онкозаболеваниями подвержены различным факторам риска тромбозомболических осложнений, которые обусловлены наличием злокачественного новообразования, вследствие развития множества коагуляционных аномалий, инициирующих не только повышенную тенденцию к возникновению тромбозов, но и склонность к кровотечениям.

Канцер-ассоциированные венозные тромбозы, вырастая из рамок определенных врачебных специальностей, выступают в качестве коморбидных патологических состояний, требующих междисциплинарного подхода в выработке рациональных способов профилактики и лечения. Совершенствование понимания патофизиологических механизмов развития венозных тромбозов у онкологических больных способствует развитию современных методов профилактики и лечения, среди которых главенствующая роль отводится антикоагулянтной терапии. Появление на фармацевтическом рынке оральных антикоагулянтов, эффективность и безопасность которых подтверждаются серией рандомизированных клинических исследований, открывает новые перспективы в улучшении качества жизни и долгосрочной выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями.

**Ключевые слова:** канцер-ассоциированный тромбоз, венозные тромбозомболические осложнения, венозный тромбоз, тромбоз глубоких вен, тромбозомболия легочной артерии, антикоагулянтная терапия, прямые оральные антикоагулянты, низкомолекулярные гепарины, онкологические заболевания

**Для цитирования:** Бредихин Р.А., Ахметзянов Р.В., Хайруллин Р.Н. Расширение возможностей лечения и профилактики венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями. Роль пероральных антикоагулянтов. Клиницист 2022;16(2):17–26. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K667

## Expanding the possibilities of treatment and prevention of venous thromboembolic complications in cancer patients. The role of oral anticoagulants

R.A. Bredikhin<sup>1,2</sup>, R.V. Akhmetzyanov<sup>1,2</sup>, R.N. Khayrullin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan, 420012, Russia;

<sup>2</sup>Interregional Clinical and Diagnostic Center; 12a Karbysheva St., Kazan, 420101, Russia

**Contacts:** Roman Aleksandrovich Bredikhin [rbredikhin@mail.ru](mailto:rbredikhin@mail.ru)

Improving the quality of care for patients with oncological diseases due to the improvement of methods of chemoradiotherapy and surgical interventions, accessibility and modernization of diagnostic potential, is accompanied by a steady

increase in the frequency of venous thromboembolic complications, which occupy one of the leading places among the causes of death.

Patients with oncological diseases are subject to various risk factors for thromboembolic complications, which are caused by the presence of a malignant neoplasm, due to the development of many coagulation abnormalities, initiating not only an increased tendency to thrombosis, but also a tendency to bleeding. Cancer-associated venous thrombosis, growing out of the framework of certain medical specialties, act as comorbid pathological conditions that require an interdisciplinary approach in developing rational methods of prevention and treatment. Improving the understanding of the pathophysiological mechanisms of venous thrombosis in cancer patients contributes to the development of modern methods of prevention and treatment, among which anticoagulant therapy plays a dominant role. The appearance of oral anticoagulants on the pharmaceutical market, the effectiveness and safety of which is confirmed by a series of randomized clinical trials, opens up new prospects for improving the quality of life and long-term survival in patients with malignant neoplasms.

**Keywords:** cancer-associated thrombosis, venous thromboembolism, venous thrombosis, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, anticoagulant therapy, direct oral anticoagulants, low molecular weight heparins, oncological diseases

**For citation:** Bredikhin R.A., Akhmetzyanov R.V., Khayrullin N. Expanding the possibilities of treatment and prevention of venous thromboembolic complications in cancer patients. The role of oral anticoagulants. *Klinitsist = The clinician* 2022;16(2):17–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K667

## Введение

Канцер-ассоциированный тромбоз (КАТ) – группа венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) у больных со злокачественными новообразованиями, которая включает тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), а также тромбозы, обусловленные наличием центральных венозных катетеров [1]. Наиболее часто КАТ проявляется развитием ТГВ нижних конечностей, далее следуют ТГВ верхних конечностей, ТЭЛА, тромбозы поверхностных вен (ТФПВ) и тромбозы атипичных локализаций – сосудов головного мозга, подключичных, яремных и висцеральных (портальных, селезеночных, брыжеечных) вен. Необходимо отметить, что клиническими проявлениями КАТ также могут быть тромботический небактериальный эндокардит, различные системные коагулопатии в виде синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и гемолитической тромботической микроангиопатии [2, 3].

Идиопатический венозный тромбоз может служить единственным клиническим симптомом недиагностированного рака [4]. Он проявляется у 10–20 % пациентов с последующим выявлением злокачественного новообразования в течение 6–12 мес [5].

Венозные тромбозные осложнения в когорте пациентов с онкозаболеваниями регистрируют до 7 раз чаще в сравнении с общей популяцией, при этом некоторые формы рака повышают риск тромбоза в 40–60 раз [6, 7]. Указанные осложнения, отягощая результаты противоопухолевой терапии, служат одними из основных причин летальных исходов у онкологических больных, увеличивая риск смерти в 2,2 раза [8, 9]. В связи с неуклонным ростом числа пациентов с онкологическими заболеваниями, а также расширением возможностей диагностического потенциала проблема КАТ в последние годы обрела качественно иную окраску. Факт частого выявления венозных тромбозов у пациентов с раком был отмечен более

150 лет назад, в 1865 г., французским врачом Арманом Труссо (отсюда термин «синдром Труссо») [10]. В настоящее время появились доказательства, что онкологический процесс является протромботическим заболеванием, ассоциированным с высоким риском дебюта ВТЭО [2, 11]. КАТ проявляется в виде одного из первых и ранних симптомов рака и считается второй причиной смерти у онкологических больных после рецидивов опухоли и рака иной локализации [1, 3]. Актуальность КАТ обусловлена более высоким риском рецидива ВТЭО (до 21 % ежегодно), развития посттромботической болезни и легочной гипертензии, а также больших кровотечений, которые возникают в 2–4 раза чаще у онкобольных по сравнению с пациентами с ВТЭО без рака [12, 13].

Развитие КАТ в течение первого года после верификации онкологического заболевания служит весомым предиктором смерти. При прочих равных условиях выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями на первом году жизни с сопутствующим венозным тромбозом составляет 12 %, без ВТЭО – 36 % [14]. По данным регистра по венозным тромбозам GARFIELD-VTE, онкологические заболевания служат основной причиной смерти у пациентов с ВТЭО и составляют 54,1 % от всех летальных исходов [15].

Данный обзор – анализ особенностей течения КАТ, методов диагностики, профилактики и лечения ВТЭО у онкологических больных. Обзор проведен по базам MEDLINE, Scopus, Elsevier, Embase, PubMed. Одновременно был произведен поиск в Кокрановском центральном реестре контролируемых исследований. Ссылки на включенные исследования и другие важные публикации были изучены самостоятельно.

## Эпидемиология канцер-ассоциированного тромбоза

В настоящее время заболеваемость КАТ чрезвычайно высока. Основными причинами указанного

феномена служат следующие факторы: увеличение распространенности злокачественных новообразований, повышение среднего возраста заболевших, повышение эффективности лабораторной и инструментальной диагностики, совершенствование методов химиолучевого и оперативного лечения [16]. Распространенность КАТ превышает частоту ВТЭО в популяции пациентов без рака более чем в 6 раз [17]. Венозные тромбозы регистрируют у 19 % онкологических больных, что свидетельствует о принадлежности ВТЭО к наиболее частым паранеопластическим синдромам [3]. Согласно результатам метаанализа, включившего более 34 тыс. онкологических пациентов, в течение 6 мес наблюдения было выявлено 6,9 % эпизодов ВТЭО [18].

### Патофизиология

Злокачественные новообразования служат одними из наиболее значимых факторов риска, повышающих вероятность развития ВТЭО в 4–7 раз, а во время химиотерапии – в 6,5–10 раз. Все онкологические заболевания относят к так называемым большим персистирующим факторам риска с частотой развития рецидива ВТЭО после завершения антикоагулянтной терапии, превышающей 8 % [19]. Наибольшая частота тромботических осложнений наблюдается у пациентов с раком поджелудочной железы, головного мозга, желудка, мочевого пузыря, матки, почек и легких [20, 21].

Канцер-ассоциированный тромбоз является многофакторным процессом, основанным на патофизиологических механизмах, которые базируются на известной триаде Р. Вирхова. Классическая триада Вирхова служит наиболее известной и доминирующей теорией развития тромбоза и включает следующие патологические компоненты: повреждение сосудистой стенки, замедление кровотока и нарушение состава крови (гиперкоагуляционный синдром). Несмотря на самостоятельную роль каждого из указанных факторов в активации тромботического процесса у онкологических пациентов, главенствующая роль принадлежит гиперкоагуляционному синдрому, индуцированному опухолевым компонентом. При злокачественных новообразованиях активация коагуляции неразрывно связана с биологией опухоли, а также процессами неоангиогенеза. Опухолевые клетки оказывают прокоагулянтное, антифибринолитическое и проагрегантное действие [22]. Отмечается прямо пропорциональная зависимость между показателем агрессивности опухоли и активацией свертывания крови [23]. Кроме того, активация гиперкоагуляции стимулирует неоангиогенез и рост злокачественного новообразования, особенно при метастатических вариантах заболевания [24].

Активация системы гемостаза у пациентов с онкологическими заболеваниями в большей степени реализуется путем генерации соединений, оказывающих прокоагулянтное и фибринолитическое действие с выработкой провоспалительных цитокинов либо ассоци-

ацией с иными клетками сосудистой и кровеносной системы (эндотелиоциты, тромбоциты, моноциты и макрофаги). Таким образом, экспрессия коагуляции инициируется тромбоцитарным и прокоагулянтным звеньями гемостаза, которые приводят к образованию тромбина и перифокальному скоплению фибрина вокруг клеток злокачественной опухоли с форсированием роста злокачественной ткани и ангиогенеза с последующей стимуляцией КАТ и синдрома диссеминированного свертывания крови [2, 25].

Наиболее значимыми независимыми предикторами тромбоцитарного звена КАТ служат высокий уровень тромбоцитов и повышение их агрегационной способности, а также увеличение числа специфических маркеров активации тромбоцитов – растворимого Р-селектина, тромбоцитарного фактора-4, тромбоспондина и  $\beta$ -тромбоглобулина [3, 26]. Активация тромбоцитов обусловлена влиянием высокоактивного тканевого фактора, несущего микрочастицы ракового прокоагулянта, которые продуцируются и выделяются в кровотоки опухолевой тканью [25]. Гиперпродукция опухолевыми клетками ряда цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина-1, сосудисто-эндотелиального фактора роста) ведет к росту прокоагулянтных свойств сосудистой стенки и неоангиогенезу [27]. С прогрессией опухолевой ткани связан и белок подопланин (трансмембранный сиалогликопротеин), вызывающий активацию тромбоцитов с их последующей агрегацией [28].

Прокоагулянтное звено КАТ ассоциировано со стимуляцией факторов свертывания крови (тканевой фактор, фактор Ха, тромбин) и ингибиторов фибринолиза (ингибитор активатора плазминогена типа 1) [29]. Тканевой фактор (тканевый тромбопластин, фактор свертывания крови III) выделен из большинства злокачественных тканей и непрерывно синтезируется клетками опухоли, благодаря этому сохраняется высокий уровень воспалительной реакции [30]. Тканевой фактор при взаимодействии с фактором свертывания VII образует комплексное соединение, которое активирует фактор свертывания X с последующей генерацией тромбина из протромбина, что инициирует механизм внутрисосудистого свертывания крови. Фактор свертывания X, в свою очередь, также ассоциирован с опухолевыми тканями и синтезируется ими исключительно в ответ на эндотелиальную деструкцию механического либо воспалительного генеза. Тканевой фактор, взаимодействуя с коагуляционными протеазами (факторы VII и Ха, тромбин) и увеличивая их локальную генерацию, приводит к активации системы гемостаза вследствие опухолевой инвазии в сосудистый просвет или миграции в системный кровоток метастатических клеток, а также запуска внутриклеточных сигнальных путей в опухолевых клетках и экспрессии ангиогенных факторов (фактора роста эндотелия сосудов и интерлейкина-8) [31].

### Клинические проявления

Учитывая собирательный характер понятия ВТЭО, клинические проявления венозных тромбозов будут варьировать в зависимости от нозологической формы заболевания. При ТФПВ на передний план выступают явления локального воспаления поверхностной вены в виде местных гиперемии, отека, уплотнения и боли, сопровождающихся характерными субъективными симптомами данного воспаления – общим недомоганием и субфебрилитетом.

При ТГВ симптомы менее специфичны и различаются по частоте и тяжести. Типичным проявлением ТГВ служит клиническая триада в виде выраженной отечности конечности, сопровождаемой болями распирающего характера и цианозом ее кожных покровов. К косвенным признакам относят усиление рисунка подкожных вен и болезненность по ходу сосудисто-нервного пучка конечности. Для оценки вероятности ТГВ по клиническим данным у пациентов с подозрением на тромбоз применяют известную шкалу Wells.

Клиника ТЭЛА не сопровождается патогномичными симптомами и наиболее часто проявляется одышкой, загрудинными болями, пресинкопальным или обморочным состоянием, кровохарканьем и нестабильной гемодинамикой. При подозрении на легочную эмболию используют специализированные валидированные шкалы Wells и Geneva, которые позволяют оценить риск ее возникновения.

К особенностям течения ВТЭО у онкологических больных следует относить более частый характер эмболических осложнений, склонность к затяжному и рецидивирующему течению, а также большую возможность развития геморрагических событий. Вероятность развития указанных осложнений по мере прогрессирования онкологического процесса увеличивается до 5 раз [32].

### Диагностика

Диагностика ВТЭО, помимо клинической составляющей, объединяет ряд лабораторных и инструментальных исследований, арсенал которых варьирует в зависимости от клинического проявления ВТЭО.

Исследование системы гемостаза свидетельствует о развитии у онкологических пациентов гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови, представленной повышением концентрации фибриногена и маркеров внутрисосудистого свертывания крови (фибрин-мономеров, D-димера, фактора Виллебранда) на фоне снижения уровня антитромбина III и протеина С, защищающих организм от тромбообразования [25].

При ТФПВ основным методом диагностики будет служить ультразвуковое исследование поверхностных и глубоких вен обеих нижних конечностей в В-режиме с компрессией и режиме дуплексного сканирования. При подозрении на распространение тромба на глубокие

вены и затруднении в визуализации глубоких вен возможно применение высокоточных лучевых методов.

Диагностика ТГВ включает ультразвуковое исследование с дуплексным или триплексным сканированием. В случаях невозможности оценки проксимальной границы тромба и планирования оперативного лечения (хирургической дезобструкции и/или имплантации кава-фильтра) применяют лучевые методы в виде мультиспиральной компьютерной (МСКТ), магнитно-резонансной и компьютерной томографии с контрастированием. Определение уровня D-димера в качестве диагностического предиктора применяют лишь при низкой информативности шкалы Wells и невозможности выполнения ультразвукового исследования. Исследование D-димера не следует применять в качестве скринингового метода у пациентов без клинических проявлений ВТЭО.

ТЭЛА верифицируют путем проведения МСКТ легких с контрастным усилением, компьютерной ангиопульмонографии, а при невозможности выполнения последней – эхокардиографии.

### Онкопоиск у пациентов с неспровоцированным венозным тромбозом осложнением

Учитывая общеизвестный факт, что венозные тромбозы могут быть первым признаком недиагностированного рака, у пациентов с верифицированным ВТЭО рекомендуется проведение клинического обследования и скрининга на онкозаболевания. С этой целью предложена прогностическая модель оценки риска скрытого рака у пациентов с ВТЭО, где в качестве признаков, ассоциированных с онкозаболеваниями, фигурируют мужской пол, возраст более 70 лет, хронические заболевания легких, табакокурение, анемия, повышение уровня тромбоцитов, эпизоды ВТЭО в анамнезе, недавно проведенное оперативное вмешательство. Пациентам, набравшим высокую сумму баллов, рекомендован дальнейший развернутый диагностический онкопоиск [33, 34]. К последнему относят комплекс лабораторно-инструментальных исследований, включающий ректальный осмотр, обследование кала на скрытую кровь, МСКТ или позитронно-эмиссионную томографию грудной клетки, маммографию и МСКТ брюшной полости у женщин, а также иные исследования [35].

### Профилактика канцер-ассоциированного тромбоза

У всех пациентов онкологического профиля в обязательном порядке должна проводиться индивидуальная профилактика ВТЭО с учетом риска возникновения как тромботических, так и геморрагических осложнений.

Для прогнозирования вероятности возникновения тромбозов у больных со злокачественными заболеваниями изучены различные факторы риска, которые

классифицируют в зависимости от особенностей опухоли, самого пациента и способа лечения.

К особенностям опухолевого субстрата относят его анатомическую локализацию, способствующую сосудистой компрессии либо прямой инвазии в крупный сосуд, а также сдавление прилежащих сосудов увеличенными регионарными лимфатическими узлами. Негативное значение имеют первичный очаг рака (легкое, желудок, поджелудочная железа, дистальный отдел кишечника, почки и мочевого пузыря, простата, яичники), гистологическое строение (аденокарцинома), поздняя стадия злокачественного новообразования, метастазирование и время от начала заболевания (первые 3–6 мес).

Неблагоприятными предикторами риска развития ВТЭО, связанными с самим пациентом, служат демографические характеристики (пожилой и старческий возраст, женский пол, негроидная раса), пагубные привычки и связанные с ними последствия (курение, избыточная масса тела, низкая физическая активность), наличие коморбидных состояний (фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, болезни легких, печени и почек, системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, сепсис и инфекционные болезни), наличие тромбоза в анамнезе, наследственная тромбофилия, лабораторные отклонения до начала лечения (уровень гемоглобина  $<100$  г/л, число тромбоцитов  $\geq 350 \times 10^9$ /л и лейкоцитов  $>11 \times 10^9$ /л).

К факторам риска, ассоциированным с особенностями лечения, относят большие хирургические операции продолжительностью не менее 60 мин, госпитализацию в стационар, установку центрального венозного катетера, проведение химиотерапии (ингибиторы ангиогенеза, блокаторы фактора роста эндотелия сосудов, препараты платины), гормональной терапии, гемотрансфузий, медикаментозной стимуляции эритропоэза [3, 36].

С целью стратификации вероятности развития КАТ используют специализированные инструменты в виде шкал и предиктивных моделей. Для оценки риска ВТЭО у пациентов, которым проводится хирургическое лечение, наибольшее распространение получила шкала Caprini. У пациентов на химиотерапевтическом лечении востребованы шкалы Khorana и Padua. Причем применение первой целесообразно при амбулаторном лечении, а второй — при стационарном. Для оценки риска у пациентов, получающих лучевую терапию, также применяют шкалу Padua. У госпитализированных нехирургических пациентов возможно использование шкалы IMPROVE VTE. После завершения антикоагулянтной терапии (АКТ) для оценки риска рецидива ВТЭО разработаны и могут применяться в клинической практике Венская предиктивная модель, шкалы DASH и HERDOO-2 [37].

Для оценки риска геморрагических осложнений на фоне приема АКТ применяют шкалы VTE-BLEED,

RIETE, АССР. Шкала АССР адаптирована для пациентов на пероральной АКТ [37].

В качестве средств фармакологической профилактики госпитализированных пациентов с онкопатологией рекомендовано применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) либо фондапаринукса натрия, у пациентов с почечной недостаточностью — нефракционированного гепарина (НФГ). НМГ назначаются однократно в дозе 40 мг (эноксапарин) либо 5000 Ед (далтепарин) анти-Ха-активности, фондапаринукс — однократно по 2,5 мг, НФГ — по 5000 Ед 3 раза в сутки [38].

В случаях назначения противоопухолевой терапии в амбулаторных условиях применяют НМГ: 200 Ед/кг далтепарина с переходом через 1 мес на 150 Ед/кг либо 1 мг/кг эноксапарина, через 3 мес — по 40 мг ежедневно [38]. При этом особую осторожность стоит проявлять у пациентов с высоким риском кровотечения на фоне новообразований и эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, рака мочеполовой системы, при наличии нефростомы или центрального венозного катетера, тромбоцитопении, заболеваниях печени и низкой скорости клубочковой фильтрации (15–29 мл/мин) [37].

Согласно последним рекомендациям Международной инициативы по тромбозам и раку (ITAC) с целью расширенной профилактики на протяжении 4 нед для предотвращения послеоперационных ВТЭО после обширных абдоминально-тазовых операций у онкологических больных с невысоким риском кровотечения, а также у амбулаторных пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы, получающих противоопухолевую терапию и имеющих низкий риск кровотечения, также рекомендуется применение тромбопрофилактики. В России с этой целью используются НМГ [1].

К немедикаментозным средствам профилактики ВТЭО после проведенных вмешательств относят раннюю активизацию и адекватную гидратацию пациента, применение механических способов профилактики в виде использования компрессионного трикотажа и средств перемежающейся пневматической компрессии.

### Особенности лечения пациентов с канцер-ассоциированным тромбозом

У пациентов с ВТЭО на фоне активного рака АКТ должна проводиться не менее 6 мес и целесообразна до полного излечения онкологического заболевания [19, 33]. Под активным раком подразумевают потребность продолжения специфического лечения, наличие первичной или рецидивной опухоли либо отдаленных метастазов. Необходимость столь длительной АКТ обусловлена высокой частотой рецидивных ВТЭО в течение первого года лечения, достигающей 20,7 %. При этом продленная АКТ проводится на основании индивидуальной оценки пользы и риска с учетом

курабельности рака, риска кровотечения, ожидаемой продолжительности жизни и других факторов риска.

До недавнего времени рутинной практикой антикоагулянтной фармакотерапии пациентов с КАТ служило назначение НМГ, которые имели значительное преимущество перед остальными препаратами в силу отсутствия необходимости постоянного лабораторного мониторинга. Метаанализ, объединивший ряд исследований (Meyer, CLOT, Hull, Deitcher, Romera, SATCH), сравнивающих терапию КАТ антагонистами витамина К (АВК) с НМГ, где критериями эффективности и безопасности служили возникновение больших кровотечений и рецидивирование ВТЭО, доказал безусловное преимущество использования НМГ на фоне их сравнимой безопасности [39]. Необходимо отметить, что к ограничивающим факторам назначения АВК относят узкое терапевтическое окно, необходимость постоянного лабораторного контроля, выраженные пищевые и лекарственные взаимодействия.

Появление на фармацевтическом рынке препаратов нового поколения, изначально названных новыми пероральными антикоагулянтами, а впоследствии переименованных в прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), сопровождалось ожидаемыми перспективами в плане удобства применения АКТ и повышения приверженности на фоне сохранения достаточной эффективности лечения. Препараты данной группы являются высокоселективными ингибиторами Ха-фактора свертывания крови и тромбина.

К настоящему времени проведено несколько клинических исследований, в которых были получены весьма обнадеживающие результаты. Сравнение стандартной терапии АВК с приемом ПОАК (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, дабигатран) на основании исследований EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, AMPLIFY, Hokusai VTE, RECOVER I и RECOVER II выявило высокий профиль безопасности и эффективности ПОАК, сопоставимый с АВК [40]. При этом отсутствие доказательной базы в начале применения ПОАК ограничивало их назначение в сравнении с эталонной АКТ в виде НМГ не только у пациентов с КАТ, но и в целом с ВТЭО.

Несмотря на возможность применения у пациентов с ВТЭО и НМГ, и ПОАК, со временем назрел вопрос о прямом сравнении результатов лечения этими двумя группами препаратов. Безусловно, что основным ожидаемым результатом данных этих исследований служило предполагаемое преимущество ПОАК вследствие недостаточной приверженности терапии НМГ, обусловленной экономической составляющей (высокая стоимость препаратов), инвазивностью лечения, достаточной частотой развития постинъекционных осложнений в виде подкожных гематом и риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Кроме того, лечение НМГ требует подбора дозы в зависимости от массы тела пациента.

Было проведено 4 исследования, сравнивающих далтепарин с ПОАК при лечении онкоассоциированных тромбозов сроком не менее 6 мес, установивших, что ПОАК не уступают НМГ по исходам рецидивирующей ВТЭО и смертности. Исследование HOKUSAI VTE Cancer, включившее 1050 пациентов, доказало хорошую эффективность эдоксабана в виде низкой частоты рецидивов ВТЭО, составившей 6,5 % (8,8 % у далтепарина). Однако частота крупных кровотечений из желудочно-кишечного тракта у пациентов на эдоксабана была статистически значимо выше – 5,6 против 3,2 % [41].

Следующее исследование SELECT-D (406 пациентов), где применяли ривароксабан, сопровождалось аналогичными результатами. На фоне уменьшения рецидивов ВТЭО у пациентов на ривароксабана (4 %) по сравнению с далтепарином (11 %) было зафиксировано большее число геморрагических осложнений – 6 и 4 % соответственно [42]. Итоги этих исследований существенно ограничили применение эдоксабана и ривароксабана у пациентов с онкологическими заболеваниями пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника.

Далее было проведено 2 клинических исследования с препаратом апиксабан – ADAM VTE и CARAVAGGIO. ADAM VTE с включением 287 пациентов показало, что прием апиксабана ассоциировался с низкой частотой рецидивов ВТЭО (0,7 против 6,3 %) и отсутствием массивных кровотечений (0 против 1,4 %) у онкологических больных [43]. CARAVAGGIO, явившееся более масштабным и наиболее крупным исследованием с ПОАК, где приняли участие 1155 пациентов, также доказало преимущество не только эффективности апиксабана с меньшей частотой рецидивов (5,6 против 7,9 %), но и безопасности в виде снижения частоты развития больших кровотечений (3,8 против 4,0 %) [44]. Благодаря данным исследованиям появляются перспективы улучшения не только качества жизни, но и прогноза течения заболеваний у онкологических больных вследствие несомненного удобства приема препаратов и повышения комплаентности АКТ.

Стандартные схемы АКТ, назначаемой для лечения КАТ, представлены в таблице [8, 38].

Согласно рекомендациям ИТАС 2022 г., для начального лечения и поддерживающей терапии КАТ следует назначать НМГ, а для начального и поддерживающего лечения КАТ у пациентов с низким риском желудочно-кишечного или мочеполового кровотечения при отсутствии сильного лекарственного взаимодействия или нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте – ПОАК. Прием препаратов рекомендован на срок не менее 6 мес [1].

В методических рекомендациях АССР-CHEST 2021 г. в первой линии АКТ при КАТ рекомендованы ПОАК наряду с НМГ. При этом в ряду ПОАК апиксабан служит препаратом выбора при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта [45].

Дозировки антикоагулянтов, применяемые для лечения канцер-ассоциированного тромбоза

Dosages of anticoagulants used to treat cancer-associated thrombosis

Препарат Drug	Лечебная начальная доза Initial therapeutic dose	Лечебная поддерживающая доза Supportive therapeutic dose
НФГ внутривенно Intravenous UFH	80 Ед/кг болюсно 80 Units/kg with bolus infusion	18 Ед/кг/ч с поправкой для достижения АЧТВ в 2,0–2,5 раза выше нормы, затем 250 Ед/кг каждые 12 ч 18 Units/kg/h adjusted to the achievement of APTT 2.0–2.5 higher than normal, then 250 Units/kg every 12 hours
НФГ подкожно Subcutaneous UFH	333 Ед/кг однократно 333 Units/kg once	250 Ед/кг каждые 12 ч 250 Units/kg every 12 hours
НМГ (эноксапарин) LMWH (enoxaparin)	1 мг/кг каждые 12 ч – 1 мес 1 mg/kg every 12 hours for 1 month	1,5 мг/кг каждые 24 ч 1.5 mg/kg every 24 hours
НМГ (далтепарин) LMWH (dalteparin)	200 Ед/кг каждые 24 ч – 1 мес 200 Units/kg every 24 hours for 1 month	150 Ед/кг каждые 24 ч 150 Units/kg every 24 hours
Фондапаринукс Fondaparinux	7,5 мг каждые 24 ч (при массе тела менее 50 кг – 5 мг, более 100 кг – 10 мг) 7.5 mg every 24 hours (5 mg in patients weighing less than 50 kg; 10 mg in patients weighing more than 100 kg)	
Апиксабан Arixaban	10 мг каждые 12 ч – 7 дней 10 mg every 12 hours for 7 days	5 мг каждые 12 ч 5 mg every 12 hours
Ривароксабан Rivaroxaban	15 мг каждые 12 ч – 21 день 15 mg every 12 hours for 21 days	20 мг каждые 24 ч 20 mg every 24 hours
Эдоксабан Edoxaban	НМГ или НФГ – 5 дней LMWH or UFH for 5 days	60 мг каждые 24 ч 60 mg every 24 hours
Дабигатран Dabigatran	НМГ или НФГ – 5 дней LMWH or UFH for 5 days	150 мг каждые 12 ч 150 mg every 12 hours

**Примечание.** НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярный гепарин; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Note. UFH – unfractionated heparin; LMWH – low molecular weight heparin; APTT – activated partial thromboplastin time.

Проект отечественных рекомендаций по тромбозу глубоких вен конечностей у пациентов с онкологическими заболеваниями и ТГВ/ТЭЛА рекомендует отдавать предпочтение НМГ и ПОАК перед АВК, а апиксабану и ривароксабану – перед НМГ. При этом оговаривается применение ПОАК у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта с особой осторожностью и на основании индивидуальной оценки пользы и риска [37].

При назначении ПОАК пациентам с КАТ необходимо руководствоваться персонифицированным подходом, учитывающим не только риск развития геморрагических осложнений, но и возможность развития нежелательных лекарственных взаимодействий, приводящих к изменению фармакокинетики ПОАК [46].

Существенное увеличение риска кровотечений вызывают не только опухоли желудочно-кишечного тракта, но и эпизоды желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе, недавнее жизнеугрожающее кровотечение любой локализации, проведение противоопухолевого лечения, прием дезагрегантов, тромбоцитопения ( $<50 \times 10^9/\text{л}$ ), явления почечной недо-

статочности (скорость клубочковой фильтрации 30–50 мл/мин) [47].

Все ПОАК являются субстратами для белков-переносчиков Р-гликопротеина (P-gp), а апиксабан и ривароксабан – для цитохромов СYP3A4. Данный факт необходимо принимать во внимание при оценке возможных лекарственных взаимодействий. Ряд препаратов, используемых для лечения опухолевых заболеваний (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, такролимус), способны ингибировать активность P-gp и СYP3A4, что может приводить к повышению концентрации ПОАК в плазме крови и увеличению риска кровотечений. При этом иные фармакопрепараты, применяемые в терапии онкологических больных (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб), напротив, индуцируют данные ферменты, которые повышают экскрецию ПОАК и, соответственно, увеличивают риск рецидива ВТЭО [37, 47]. По аналогичным причинам не рекомендован совместный прием системных противогрибковых препаратов, а также ВИЧ-ингибиторов протеаз [47, 48].

Противопоказаниями к приему ПОАК служат хроническая болезнь почек IV–V стадии с расчетным

клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, активное заболевание печени с повышением активности аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы в 3 раза (в 2 раза для дабигатрана) и увеличением общего билирубина в 2 раза для апиксабана и эдоксабана [38].

Существенным фактором, ограничивающим применение ПОАК, является частая рвота, приводящая к снижению всасывания препарата и ограничивающая его действие.

При этом ПОАК, наряду с фондапаринуксом натрия и бивалирудином, входят в группу так называемых альтернативных антикоагулянтов, применяемых при гепарин-индуцированной тромбоцитопении, которая выражается в виде парадоксальной реакции при терапии НФГ и НМГ и проявляется агрегацией и разрушением тромбоцитов [49].

### Заключение

Для помощи пациенту с онкопатологией и тромботическими осложнениями необходима реализация комплексного междисциплинарного подхода с последующим суммированием полученных результатов для улучшения исходов лечения. При лечении пациентов с КАТ необходимо балансировать между возможностью развития рецидива ВТЭО и инициацией геморрагических осложнений, что вызывает сложности

курации этой группы больных. Нельзя не отметить и факт неуклонного роста выявления пациентов с КАТ.

Онкологический процесс активизирует свертывающую систему крови, вследствие чего служит высоким независимым предиктором развития ВТЭО, что приводит к значимому увеличению смертности среди данной когорты пациентов. Несмотря на возрастающее в последние годы число проводимых клинических исследований, остается достаточно вопросов, касающихся профилактики и лечения пациентов с КАТ. При этом не подлежит сомнению, что эффективная профилактика и лечение ВТЭО у онкологических больных значимо повышают их выживаемость.

Проведенные клинические исследования ADAM VTE и CARAVAGGIO, оценивающие лечение пациентов с КАТ препаратом апиксабан, доказали эффективность и безопасность указанной терапии. Наряду с этим данное лечение повышает не только комплаентность АКТ, но и качество жизни пациентов с КАТ, что ожидаемо должно способствовать улучшению прогноза течения онкологического заболевания.

Дальнейшее совершенствование понимания патофизиологических механизмов КАТ будет способствовать модернизации методов профилактики и лечения, а соответственно, и выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Farge D., Frere C., Connors J.M. et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 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
- Сушинская Т.В., Стулков Н.И., Доброхотова Ю.Э. Гемостаз и рак-ассоциированный тромбоз: современная профилактика и лечение. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2018;(4): 64–72. DOI: 1017116/oncolog20187464  
Sushinskaya T.V., Stuklov N.I., Dobrokhotova Yu.E. Hemostasis and cancer-associated thrombosis: modern prevention and treatment. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2018;4:64–72. (In Russ.). DOI: 1017116/oncolog20187464
- Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Проблема тромбоза у пациентов со злокачественными заболеваниями. *Кардиология* 2018;58(9S):19–28. DOI: 10.18087/cardio.2523  
Plokhova E.V., Dundua D.P. Thrombosis in patients with malignancy. *Kardiologiya = Kardiologiya* 2018;58(9S):19–28. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2523
- Piccioli A., Prandoni P. Idiopathic venous thromboembolism as a first manifestation of cancer. *Haemostasis* 2001;31(1):37–9. PMID: 11990473
- Robin P., Carrier M. Revisiting occult cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res* 2018;164(1):7–11. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.024
- Shaib W., Deng Y., Zilterman D. et al. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res* 2010;30(10):4261–4. PMID: 21036750
- Ashrani A.A., Marks R.S., Petterson T.M. et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2014;123(25):3972–8. DOI: 10.1182/blood-2014-01-549733
- Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5(3):632–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
- Barsam S.J., Patel R., Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2013;161(6):764–77. DOI: 10.1111/bjh.12314
- Trousseau A. *Clinique Médicale de L'hôtel-dieu de Paris*. 2<sup>nd</sup> ed. Vol. 3. Phlegmatia alba dolens. Paris, France: J.-B. Baillière et fils, 1865. Pp. 654–712.
- Falanga A., Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hamostaseologie* 2012;32(2):115–25. DOI: 10.5482/ha-1170
- Monreal M., Falga C., Valdes M. et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2006;4(9):1950–6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02082.x
- Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost* 2013;11(2): 223–33. DOI: 10.1111/jth.12075
- Sørensen H.T., Mellekjær L., Olsen L.H. et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343(25):1846–50. DOI: 10.1056/NEJM200012213432504
- Bounameaux H., Haas S., Farjat A.E. et al. Comparative effectiveness of oral anticoagulants in venous thromboembolism:

- GARFIELD-VTE. *Thromb Res* 2020;191:103–12. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.036
16. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90. DOI: 10.3322/caac.20107
  17. Li M., Guo Q., Hu W. Incidence, risk factors, and outcomes of venous thromboembolism after oncologic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019;173:48–56. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.11.012
  18. Mulder F.I., Candeloro M., Kamphuisen P.W. et al. The khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2019;104(6):1277–87. DOI: 10.3324/haematol.2018.209114
  19. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38(5):496–520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461
  20. Blom J.W., Vanderschoot J.P.M., Oostindier M.J. et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4(3):529–35. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x
  21. Ay C., Dunkler D., Marosi C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116(24):5377–82. DOI: 10.1182/blood-2010-02-270116
  22. Rickles F.R. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35(1–2):103–10. DOI: 10.1159/000093551
  23. Agnelli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thromb Res* 2010;125(2):17–20. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70007-4
  24. Khorana A.A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res* 2010;125(6):490–3. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.12.023
  25. Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Блиндарь В.Н. и др. Лечение рак-ассоциированного тромбоза: от рекомендаций к реальной клинической практике. *Современная онкология* 2019;21(1):60–5. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190247  
Somonova O.V., Elizarova A.L., Blindar V.N. et al. Treatment of cancer-related thrombosis: from recommendations to real clinical practice. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2019; 21(1):60–5. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190247
  26. Riedl J., Hell L., Kaider A. et al. Association of platelet activation markers with cancer-associated venous thromboembolism. *Platelets* 2016;27(1):80–5. DOI: 10.3109/09537104.2015.1041901
  27. Falanga A., Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression. *Thromb Res* 2018;164(1):54–61. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.017
  28. Riedl J., Preusser M., Nazari P.M. et al. Podoplanin 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
  29. Rickles F.R. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35(1–2):103–10. DOI: 10.1159/000093551
  30. Demers M., Wagner D.D. Neutrophil extracellular traps: a new link to cancer-associated thrombosis and potential implications for tumor progression. *Oncimmunology* 2013;2(2):e22946. DOI: 10.4161/onci.22946
  31. Rak J., Yu J.L., Luyendyk J. et al. Oncogenes, Trousseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulum of mice and humans. *Cancer Research* 2006;66(22):10643–6. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2350
  32. Prandoni P. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484–8. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0108
  33. Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N. et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61(1):9–82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023
  34. Jara-Palomares L., Otero R., Jimenez D. et al. Development of a risk prediction score for occult cancer in patients with VTE. *Chest* 2017;151(3):564–71. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.025
  35. Zhou M., Zhang L., Ding Y. et al. Extensive screening for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2017;157:147–53. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.07.019
  36. Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R. et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. *Kardiologia Polska* 2016;74(11):1193–233. DOI: 10.5603/KP.2016.0156
  37. Проект клинических рекомендаций Ассоциации флебологов России «Тромбоз глубоких вен конечностей», 2022. <https://phlebounion.ru/recommendations/proyekt-kr-tgv-mz-rf-20>. Draft clinical recommendations of the Association of Phlebologists of Russia “Deep vein thrombosis of extremities”, 2022. <https://phlebounion.ru/recommendations/proyekt-kr-tgv-mz-rf-20>.
  38. Streiff M.B., 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):1181–201. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0047
  39. Carrier M., Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. *Expert Rev Hematol* 2017;10(1):15–22. DOI: 10.1080/17474086.2017.1257935
  40. Vedovati M., Germini F., Agnelli G. et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015;147(2):475–83. DOI: 10.1378/chest.14-0402
  41. Raskob G.E., 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
  42. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017–23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034
  43. McBane R.D. 2nd, Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G. 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
  44. Ageno W., Vedovati M.C., Cohen A. et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the Caravaggio study. *Thromb Haemost* 2021;121(5):616–24. DOI: 10.1055/s-0040-1720975
  45. Stevens S.M., Wöller S.C., Kreuziger L.B. et al. Executive summary: antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2021;160(6):2247–59. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.056
  46. Carrier M., Blais N., Crowther M. et al. Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus. *Curr Oncol* 2018;25(5):329–37. DOI: 10.3747/co.25.4266
  47. Кательницкая О.В., Кит О.И., Кательницкий И.И. и др. Особенности антикоагулянтной терапии венозных тромбозомических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Флебология* 2020;14(2):135–41. DOI: 10.17116/flebo202014021135  
Katelnitskaya O.V., Kit O.I., Katelnitskiy I.I. et al. Features of anticoagulant therapy of venous thromboembolism in patients with cancer. *Flebologiya = Flebologiya* 2020;14(2):135–41. (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo202014021135
  48. Riess H., Prandoni P., Harder S. et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: potential for drug-drug interactions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:169–79. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.09.015
  49. Cuker A., Arepally G.M., Chong B.H. et al. American society of hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;2(22):3360–92. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024489

**Вклад авторов**

Р.А. Бредихин: получение данных и их анализ, концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи, редактирование;

Р.В. Ахметзянов: получение данных и их анализ, написание текста рукописи;

Р.Н. Хайруллин: получение данных и их анализ, написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

R.A. Bredikhin: obtaining data for analysis, analysis of the received data, the concept and design of the study, writing the text of the manuscript, editing;

R.V. Akhmetzyanov: obtaining data for analysis, analysis of the received data, writing the text of the manuscript;

R.N. Khairullin: obtaining data for analysis, analysis of the received data, writing the text of the manuscript.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Р.А. Бредихин / R.A. Bredikhin: <https://orcid.org/0000-0001-7160-3333>

Р.В. Ахметзянов / R.V. Akhmetzyanov: <https://orcid.org/0000-0001-8146-2263>

Р.Н. Хайруллин / R.N. Khairullin: <https://orcid.org/0000-0002-2160-7720>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

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