

А.Д. Макасария<sup>1\*</sup>, I. Elalamy<sup>1,2</sup>, А.В. Воробьев<sup>1</sup>, А.С. Бахтина<sup>1</sup>, М. Meng<sup>1</sup>,  
В.О. Бицадзе<sup>1</sup>, Д.Х. Хизроева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Университет Сорбонна, Париж, Франция

## Тромботическая микроангиопатия у онкологических больных

*Тромботическая микроангиопатия (ТМА) — редкий феномен, тяжелейшая патология, в основе которой лежит системный тромбоз микрососудов. ТМА характеризуется тромбоцитопенией и наличием признаков микроангиопатической гемолитической анемии. В обзоре представлен современный взгляд на патогенез опухолюассоциированной тромботической микроангиопатии, рассматриваются вопросы взаимодействия различных эффекторов, связанных с ростом и метастазированием опухоли (активация иммунной системы, формирование эндотелиопатии, применение химиотерапевтических агентов и таргетной терапии), в патогенезе различных форм ТМА. Взаимодействие между опухолевой тканью, системой гемостаза и иммунной системой происходит по типу каскада взаимной активации, тем самым приводя к формированию порочного круга, результатом чего являются повреждение эндотелия, провоспалительный статус и тромбозы в микроциркуляторном русле, т.е. развитие ТМА. Усиленная экспрессия белков комплемента и/или активация комплемента на фоне химиотерапии и инфекционно-воспалительных осложнений также могут спровоцировать развитие ТМА. Действия ряда химиотерапевтических агентов, особенно ингибиторов сосудисто-эндотелиального фактора роста и тирозинкиназы, оказывающих в том числе и прямое токсическое действие на эндотелий, связано с развитием ТМА. Механизмы, обуславливающие развитие ТМА, рассматриваются как компоненты системы гемостаза, ведущие к развитию хронических, длительно существующих нарушений функции системы гемостаза (хронический ДВС-синдром), и связаны с высокой частотой тромботических осложнений. Механизмы реализации абсолютного или относительного дефицита ADAMTS13 остаются недостаточно изученными, так как клинические проявления возникают не у всех пациентов с дефицитом металлопротеиназы. Требуется дальнейшее изучение патогенеза ТМА у онкологических больных.*

**Ключевые слова:** тромботическая микроангиопатия, онкологические заболевания, химиотерапия, нарушения гемостаза, ADAMTS13.

(Для цитирования: Макасария А.Д., Elalamy I., Воробьев А.В., Бахтина А.С., Meng M., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Тромботическая микроангиопатия у онкологических больных. Вестник РАМН. 2019;74(5):323–332. doi: 10.15690/vramn1204)

323

### Введение

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) — редкий феномен, представляющий собой тяжелейшую патологию, в основе которой лежит системный тромбоз

микрососудов. ТМА характеризуется тромбоцитопенией (уменьшение количества тромбоцитов менее 150 тыс./мл, или уменьшение количества тромбоцитов на 30% от исходных показателей), наличием признаков микроангиопатической гемолитической анемии, а также полиорган-

A.D. Makatsariya<sup>1</sup>, I. Elalamy<sup>1,2</sup>, A.V. Vorobev<sup>1</sup>, A.S. Bakhtina<sup>1</sup>, M. Meng<sup>1</sup>,  
V.O. Bitsadze<sup>1</sup>, D.Kh. Khizroeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sorbonne University, Paris, France

## Thrombotic Microangiopathy in Cancer Patients

*Thrombotic microangiopathy (TMA) is a rare phenomenon, which is severe pathology based on systemic microvascular thrombosis. TMA is characterized by thrombocytopenia and signs of microangiopathic hemolytic anemia. The review presents a modern data on the pathogenesis of tumor-associated thrombotic microangiopathy, considers the interaction of various effectors related to both tumor growth and metastasis process — immune system activation, endotheliopathy formation, use of chemotherapeutic agents and targeted therapy in the pathogenesis of various forms of TMA. The interaction between the tumor tissue, hemostasis and immune systems are of the type of cascade of mutual activation, thus leading to the formation of a vicious circle, resulting in damage to endothelium and thrombosis in the microcirculatory channel, that is, the development of TMA. The formation of thromboembolism, which includes tumor tissue in the microvessels of the lungs, contributes to the development of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM). Cancer patients have higher vWF levels and lower ADAMTS13 levels or/and activity than the general population, often also depending on the stage of cancer: vWF and ADAMTS13 have been shown to be associated with thrombotic complications in cancer patients, and ADAMTS13 shows prognostic potential. Increased expression of complement proteins and/or activation of complement during chemotherapy, infectious and inflammatory complications may also cause TMA development. Pathogenesis of thrombotic microangiopathy also is associated with numerous chemotherapeutic agents, such as mitomycin C, gemcitabine, cisplatin, carboplatin and Bevacizumab, an inhibitor of VEGF. This may be the result of both the direct toxic effect of the drug on endothelium and damage of it by immune complexes caused by expression of the VEGF-antibodies. Usage of number of chemotherapeutic agents, especially anti-VEGF and tyrosine kinase inhibitors, which have a direct toxic effect on endothelium, are associated with the development of TMA. Mechanisms causing the development of TMA are considered as components of the hemostasis system, leading to the development of chronic, long-lasting disorders of the hemostasis system (chronic DIC syndrome) and are associated with high incidence of thrombotic complications.*

**Keywords:** thrombotic microangiopathy, cancer, chemotherapy, hemostasis, ADAMTS13 protein.

(For citation: Makatsariya AD, Elalamy I, Vorobev AV, Bakhtina AS, Meng M, Bitsadze VO, Khizroeva DKh. Thrombotic microangiopathy in cancer patients. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(5):323–332. doi: 10.15690/vramn1204)

ной недостаточностью, связанной с системной блокадой микрососудов [1].

Впервые ТМА, проявляющаяся как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, была описана Е. Moschowitz в 1923 г. [2]. Проводилось наблюдение 16-летней пациентки, которую беспокоили лихорадка, петехиальные кровоизлияния, анемия и затем развились паралич и коматозное состояние. На аутопсии были найдены гиалиновые тромбы в микрососудистом русле [2].

Непосредственно термин «тромботическая микроангиопатия» был предложен W. Summers в 1952 г. [3]. Ученый описал ТМА как системное поражение сосудов (главным образом артериол и капилляров), сопровождающееся утолщением их стенок, отеком сосудистой стенки и отслоением эндотелиальных клеток от базальной мембраны, образованием тромбоцитарных сгустков и частичной или полной обструкцией просвета пораженного сосуда. При этом образующиеся тромбы состояли почти исключительно из тромбоцитов и отсутствовало периваскулярное воспаление. Тромбоз и обструкция просвета сосудов приводили к ишемии и инфарктам органов и, как следствие, к полиорганной недостаточности.

Термин «гемолитико-уремический синдром» как еще одно проявление ТМА ввел в 1955 г. С. Gasser и соавт., наблюдая 5 детей с острой почечной недостаточностью, сопровождавшейся гемолитической анемией и тромбоцитопенией [4].

В 1960 г. I. Schulman и соавт. [5] и в 1978 г. J. Upshaw [6] описали рецидивирующую форму тромботической тромбоцитопенической пурпуры с преимущественным поражением почек у детей. Впоследствии было показано, что синдром Апшо–Шульмана связан с выраженным наследственным дефицитом металлопротеиназы ADAMTS13.

Тромботическая микроангиопатия может проявляться такими синдромами и патологическими процессами [7, 8], как:

- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП);
- гемолитико-уремический синдром (ГУС);
- врожденный дефицит металлопротеиназы ADAMTS13 (синдром Апшо–Шульмана);
- приобретенный дефицит ADAMTS13, связанный с тяжелыми патологическими состояниями — тяжелой преэклампсией, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, септическими состояниями;
- врожденный или приобретенный атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС);
- гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсинпродуцирующей *Escherichia coli* (STEC-ГУС);
- комплементопосредованные мутации генов *CFH* (фактор Н), *CFI*, *CFB*, *C3*, *CD46* и др., приводящие к неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента; наличие антител, ингибирующих активность *CFH* — фактора Н комплемента;
- метаболизм-опосредованные гомозиготные мутации (метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия тип С), метаболические нарушения, обусловленные как врожденными, так и приобретенными дефектами кобаламинового пути;
- нарушения функции системы гемостаза по типу тяжелой формы ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание);

- ТМА, вызванная действием лекарственных препаратов с прямым токсическим эффектом на эндотелий (химиотерапия);
- лекарственные препараты, ведущие к иммуноопосредованному повреждению эндотелия.

Для тромботической тромбоцитопенической пурпуры как одного из проявлений ТМА характерны следующие симптомы: тромбоцитопения, микроангиопатическая анемия, лихорадка, поражение почек и неврологическая симптоматика. Для ГУС также характерны тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия, но с преимущественным поражением почек [9].

Основным и обязательным звеном в патогенезе ТТП является дефицит активности металлопротеиназы ADAMTS13, возникающий из-за наличия антител или дефекта ее синтеза. В результате не происходит расщепления мультимеров фактора Виллебранда (ultra-large von Willebrand factor, ULvWF), которые активируют агрегацию тромбоцитов к эндотелию, соединяясь с гликопротеинами на поверхности тромбоцитов. Возникающие тромбоцитарные тромбы в микрососудистом русле вызывают повреждение эндотелия (микроангиопатия) и эритроцитов (гемолиз) [10]. С ТТП связаны более 70 мутаций гена *ADAMTS13* [11]. ТТП может быть обусловлена снижением активности ADAMTS13 под влиянием антител в условиях антифосфолипидного синдрома (рис. 1).

Существует также ТТП-подобный синдром, который диагностируется у тяжелобольных пациентов и сопровождается сходными с ТТП клиническими проявлениями. В основе его возникновения лежит активация системы комплемента, а именно C5b-9 комплекс провоцирует эндотелиопатию за счет образования каналов в мембране эндотелиоцитов. Подобные повреждения стимулируют как дальнейшее развитие воспаления, так и тромботические явления (а именно высвобождение vWF). В отличие от классической тромботической тромбоцитопенической пурпуры, ТТП-подобный синдром сопровождается поражением таких органов, как легкие и печень, в результате повреждения эндотелия в их сосудах [12].

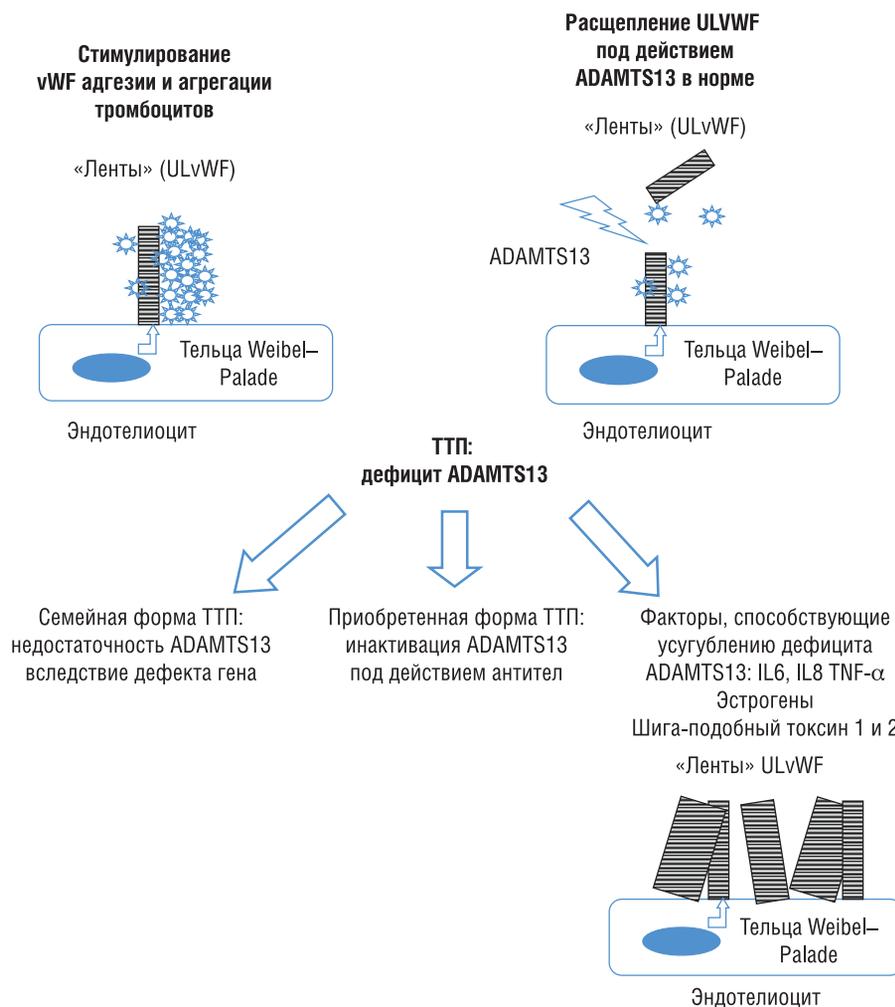
В ряде исследований также была отмечена связь ТМА с аутоиммунными воспалительными процессами, такими как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, гломерулонефрит. ТМА также может быть ассоциирована с трансплантацией костного мозга и солидных органов.

Хотя патофизиология вышеуказанных синдромов различна, для всех характерны утолщение стенок капилляров и артериол, отек и повреждение клеток эндотелия, образование тромбоцитарных сгустков и обструкция пораженных сосудов. Результатом нарушения микроциркуляции на большой площади является развитие ишемии и инфаркта органов [13, 14].

### Тромботическая микроангиопатия у онкологических больных

#### Патогенез ТМА в условиях опухолевого роста

Частота возникновения ТМА в целом точно неизвестна. По данным Т. Torok и соавт. [15], которые оценивали частоту ТТП в период с 1968 по 1991 г., заболеваемость в США составляла 3,7 случая на 100 000 населения. При этом по неясным причинам с 1970–1980-х гг. наблюдается неуклонный рост заболеваемости ТТП. До конца не выяснено, связано ли это с реальным увеличением заболеваемости или объясняется лучшей диагностикой этого состояния.



**Рис. 1.** Патогенетические механизмы развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры

*Примечание.* Происходит секреция длинных ультравысокомолекулярных «лент», состоящих из мультимеров фактора Виллебранда (ULvWF) в тельцах Вайбеля–Паладе (Weibel–Palade) в активированных эндотелиоцитах. В условиях кровотока к мультимерам vWF адгезируются тромбоциты, после чего происходит их активация и запускается каскад агрегации тромбоцитов. При нормальном уровне и активности металлопротеиназы ADAMTS13 происходит контролируемое расщепление ULvWF, что предотвращает гиперагрегацию и образование тромботических тромбов. В условиях тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), при дефиците или нарушении активности ADAMTS13 или наличии антител к ней, процесс расщепления ULvWF нарушается. Дефицит ADAMTS13 усиливается под действием провоспалительных цитокинов (IL6, IL8, TNF α), бактериальных токсинов (шига-подобный токсин 1 и 2), которые являются важнейшим патогенетическим звеном в развитии инфекционно-обусловленной формы гемолитико-уремического синдрома, эстрогенов (например, на фоне применения оральных контрацептивов или во время беременности), что может стимулировать ТТП у лиц с пограничными уровнями ADAMTS13 в плазме крови.

Вопрос изучения тромботической микроангиопатии у онкологических больных берет свое начало с работы К. Antman и соавт., которые в 1979 г. в обзоре, посвященном микроангиопатической гемолитической анемии при раке, предположили, что гемолиз и тромбоцитопения были вызваны главным образом механической обструкцией сосудистого просвета опухолевыми эмболами [16].

При раке яичников большинство случаев ТМА описано у пациентов с муциноproduцирующей аденокарциномой и у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями [17]. Считается, что заболеваемость ТМА в этой группе населения колеблется от 0,25 до 0,45 человека на 1 млн [18]. Проспективное исследование Н. Lohmann и соавт. показало, что у 5,7% пациентов с метастатической карциномой развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия [19]. Аденокарцинома как гистотип также в серьезной степени связана с ТМА, ассоциированной с раком. В исследова-

нии К. Lechner и Н. Obermeier карцинома желудка была наиболее распространенной (26,2%), далее по убывающей ТМА встречалась при карциноме молочной железы (21,4%), простаты (13,7%) и раке легких (9,5%) [20]. Также сообщалось о связи ТМА с аденокарциномой поджелудочной железы, лимфомой и другими злокачественными новообразованиями [21].

В основе патогенеза роста, развития и распространения злокачественной опухоли лежит активация системы гемостаза [22], в результате чего для онкологических больных характерно развитие макро- и микротромбозов [23]. Опухолевая прогрессия обеспечивается маскировкой злокачественных клеток от эффекторов иммунной системы за счет формирования раковотромбоцитарных микротромбов или эмболов и формированием барьера из фибрина. Активация системы гемостаза и угнетение функции фибринолитической системы в микроокружении опухоли реализуется за счет ряда механизмов:

- 1) нарушения структурной целостности и функциональной стабильности эндотелия непосредственно опухолевыми клетками и цитокинами;
- 2) активации тромбоцитов опухолевыми клетками посредством экспрессии тканевого фактора и других эффекторов, приводящей к их повышенной адгезии и агрегации;
- 3) непосредственно синтеза прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза опухолевыми клетками;
- 4) прокоагулянтной активности опухоляссоциированных макрофагов и активированных моноцитов периферической крови, в результате чего происходит активация экспрессии провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor, TNF  $\alpha$ ), интерлейкинов (IL) 1, 6, 8 и других активных молекул [24–27].

Кроме того, возникновение тромбоза считается фактором негативного прогноза, поскольку тромботические осложнения являются маркером снижения выживаемости [28]. В целом определяющую роль играет взаимодействие между опухолевой тканью, системой гемостаза и иммунной системой. Однако, взаимодействуя с системой гемостаза и получая стимуляцию от опухолевых клеток, иммунный ответ может спровоцировать развитие тромбоза и тромбоемболии мелких сосудов [29].

Взаимодействие между опухолевой тканью, системой гемостаза и иммунной системой происходит по типу каскада взаимной активации, тем самым приводя к формированию порочного круга. Прикрепляясь к сосудистому эндотелию, опухолевые клетки, активируют коагуляци-

онный каскад напрямую посредством тканевого фактора, а также индукции воспалительных цитокинов [22, 25, 26]. Активация тромбином активируемых протеазами рецепторов может привести к пролиферации субинтимы эндотелия и гладких мышц. В частности, такие медиаторы воспаления, как IL1b и TNF  $\alpha$ , обладают прокоагулянтным эффектом *in vivo* и вызывают экспрессию тканевого фактора, а также снижают уровень антикоагулянта тромбомодулина на поверхности клеток *in vitro*. В свою очередь тканевой фактор, интенсивно экспрессирующийся опухолевой тканью, кроме инициации коагуляции обладает еще и провоспалительной активностью [30]. Повреждение ткани, вызванное действием цитокинов, запускает процесс активации коагуляции — экспрессии тромбина и фактора Ха, которые во взаимодействии с PARs-рецепторами (рецепторы, активируемые протеазами) дополнительно активируют продукцию провоспалительных цитокинов [31, 32] и способствуют пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, что дополнительно сужает их просвет [33–36].

Все вышеперечисленные факторы способствуют повреждению эндотелия и развитию тромбозов в микроциркуляторном русле, т.е. развитию ТМА. Формирование тромбоемболов, в которые включаются опухолевые ткани, в микрососудах легких способствуют развитию опухолевой тромботической микроангиопатии легких (pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, PTM) [37–42]. Сообщается, что опухолевая тромботическая микроангиопатия легких обнаруживается в 0,3–3,3% при патологоанатомических исследованиях у онкологических больных [43] (рис. 2).

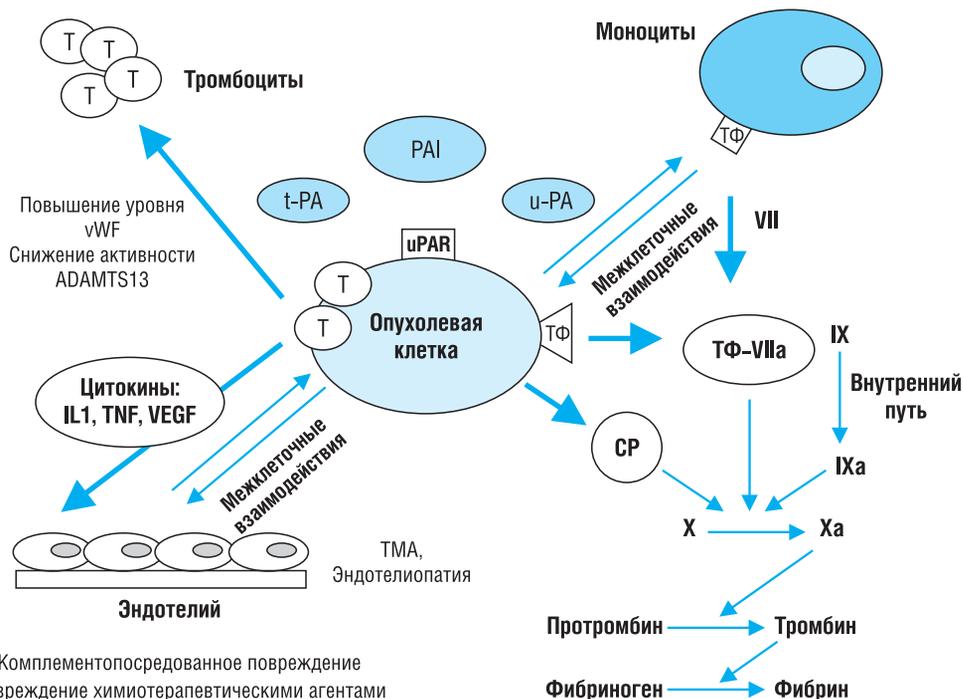


Рис. 2. Патогенетические механизмы активации системы гемостаза в условиях опухолевого роста

**Примечание.** Опухолевые клетки экспрессируют: (а) раковые прокоагулянты, активирующие каскад свертывания — тканевой фактор (ТФ), цистеиновую протеазу (СР); (б) активаторы и ингибиторы фибринолиза, а также их рецепторы — урокиназный активатор плазминогена (u-PA), тканевой активатор плазминогена (t-PA), ингибитор активатора плазминогена (PAI), рецепторы урокиназного активатора плазминогена (u-PAR); (в) цитокины, взаимодействующие с эндотелием, которые путем его повреждения активируют прокоагулянтные свойства эндотелиоцитов — IL1, TNF  $\alpha$ , сосудисто-эндотелиальный фактор роста. Повышенный уровень vWF, характерный для онкологических больных вследствие врожденного или приобретенного дефицита ADAMTS13, способствует усилению агрегации тромбоцитов и образованию опухолевотромботических эмболов. Эндотелиопатия, обусловленная комплементопосредованным повреждением или токсическим действием химиотерапевтических агентов, способствует развитию тромботической микроангиопатии (ТМА), что в свою очередь обуславливает системное нарушение кровотока в микрососудах и в целом активирует систему гемостаза.

В дополнение к деградации фибриногена повышенная генерация тромбина индуцирует активацию и агрегацию тромбоцитов, что в свою очередь приводит к образованию тромбоцитарных тромбов, богатых фибрином. Кроме того, активированные тромбоциты экспрессируют сосудисто-эндотелиальный фактор роста, что является дополнительным фактором патогенеза опухолевой тромбоцитарной микроангиопатии легких.

Снижение уровня или активности ADAMTS13, возможно, через образование аутоантител против ADAMTS13, способствует развитию ТМА. Фрагментация эритроцитов из-за прямого контакта с внутрипросветным фибриновым тромбом или опухолевым тромбоемболом в сосудах микроциркуляции может привести к развитию микроангиопатической гемолитической анемии [44]. Влияние муцина на эндотелиальную дисфункцию также было предложено в качестве механизма развития ТМА [45].

Было показано, что онкологические больные имеют более высокие уровни vWF и более низкие уровни ADAMTS13, чем у населения в целом, часто также в зависимости от стадии рака: было показано, что vWF и ADAMTS13 связаны с возникновением тромбоцитарных осложнений у онкологических больных, а ADAMTS13 демонстрирует прогностический потенциал. Пациенты с тромбоцитарными осложнениями или ТМА в анамнезе неоднократно демонстрировали более высокие уровни vWF [46]. Даже если не принимать во внимание случаи первичной ТМА, вызванной врожденным дефицитом ADAMTS13, или вторичной, вызванной наличием аутоантител, можно предположить, что при злокачественных новообразованиях изменение пропорционального соотношения ADAMTS13/vWF может быть результатом избыточного потребления металлопротеиназы из-за избыточной экспрессии ULvWF активированным раковыми клетками эндотелием; степень активации, в свою очередь, напрямую коррелирует со степенью распространения опухоли. Другими словами, по мере прогрессии опухоли развивается функциональный дефицит ADAMTS13, обусловленный ее интенсивным потреблением. Подобный механизм был описан при системных воспалительных заболеваниях [47–50], сепсисе и ДВС-синдроме [51]. Также предполагается, что наряду с аномальным ангиогенезом в костном мозге агрессивный рост опухолей и вторичный миелофиброз могут повреждать слизистую оболочку эндотелиальных клеток сосудистой системы костного мозга путем прямой инвазии. Это может привести к выпуску сверхбольших vWF-мультивомеров, что в условиях абсолютного или относительного (при наличии антител) дефицита ADAMTS13 дополнительно активирует агрегацию тромбоцитов и образование опухолевотромбоцитарных эмболов. Влияние муцина, который интенсивно экспрессируется при ряде опухолей, в частности при раке яичников, на эндотелиальную дисфункцию также было предложено в качестве механизма развития ТМА [52].

#### **Роль системы комплемента в развитии тромбоцитарной микроангиопатии**

В дополнение к активации каскада коагуляции опухолевая ткань может активировать систему комплемента. Развитие злокачественной опухоли, в частности рака яичников на месте эндометриальной ткани, связано с повышенной экспрессией генов комплемента [53]. Кроме того, была продемонстрирована активация генов системы комплемента у пациентов с тромбозами по сравнению с онкологическими пациентами, у которых тромбоцитарных осложнений не развивалось [54].

Белки комплемента C3a и C5a являются ключевыми для опухолевого неоангиогенеза, так как инициируют экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста клетками эндотелия [55, 56]. В свою очередь дополнительная экспрессия сосудисто-эндотелиального фактора роста опухолевыми клетками будет способствовать патогенетическому каскаду ТМА.

Усиленная экспрессия белков комплемента и/или активация комплемента на фоне химиотерапии и инфекционно-воспалительных осложнений у онкологических больных также может вызвать развитие ТМА. Генерация тромбина также непосредственно влияет на кливаж C5, в результате чего образуются терминальные комплексы комплемента и C5a. C5a, являясь мощным провоспалительным и протромботическим фрагментом комплемента [57, 58], провоцирует дополнительное высвобождение различных цитокинов, включая IL6, IL8 и TNF. C5a также связывается с рецептором C5aR на моноцитах, чтобы вызвать дополнительную экспрессию тканевого фактора. TNF и IL6 в свою очередь усиливают экспрессию тканевого фактора моноцитами и клетками эндотелия, что в конечном итоге ведет к образованию тромбов в микроциркуляторном русле [59]. C5a также связывается с C5aR на тромбоцитах, индуцируя их активацию и агрегацию [60]. Блокада активации комплементарного Iq приводит к снижению как тканевого фактора, так и IL6, что было продемонстрировано в эксперименте [61].

Таким образом, неконтролируемая активация комплемента приводит к непрерывному эндотелиальному повреждению, развитию ТМА и полиорганной недостаточности. В литературе не описаны отдельные случаи развития ГУС или аГУС у взрослых, страдающих онкологическими заболеваниями, что в некоторой степени связано с невозможностью разделить случаи развития комплементопосредованной ТМА (аГУС) и ТМА, опосредованной химиотерапией, так как их патогенез во многом идентичен [62–64].

#### **Тромбоцитарная микроангиопатия на фоне химиотерапии**

Возникновение тромбоцитарной микроангиопатии ассоциируется с многочисленными химиотерапевтическими агентами, включая митомицин С [65], гемцитабин [66, 67], дисплатин [68], карбоплатин [69–71] и ингибитор сосудисто-эндотелиального фактора роста бевацизумаб [72, 73]. Кроме того, ингибиторы тирозинкиназы, такие как сунитиниб [74], дазатиниб [75] и иматиниб [76], могут вызывать синдромы, подобные ТП/аГУС. Это может быть связано как с прямым токсическим действием препарата на эндотелий или образованием антител к сосудисто-эндотелиальному фактору роста, так и с повреждением эндотелия иммунными комплексами. Отмечалось пониженное формирование эндотелиального простаглицлина как реакция на митомицин С, а также ингибиторов сосудисто-эндотелиального фактора роста на культуре эндотелиальных клеток человека [65].

Простаглицлин является важным физиологическим ингибитором сосудистого тонуса и агрегации тромбоцитов. Таким образом, дефицит простаглицлина будет способствовать агрегации тромбоцитов и сужению сосудов. В случаях, когда ТМА связана с митомицином С, повышаются уровни тромбомодулина в плазме, усиливаются признаки эндотелиальной активации, повышаются уровни тканевого активатора плазминогена (tPA) и ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), и эти показатели аналогичны наблюдаемым при аГУС [7, 65].

Зачастую развитие ТМА связано с кумулятивным накоплением химиотерапевтического агента и может проявляться через 4–8 нед после введения последней дозы. Многие случаи ТМА регистрируются через 6–12 мес после курсов химиотерапии. Пациенты, находясь в стадии ремиссии, могут умереть из-за ее осложнений [41], смертность при этом составляет до 72% [77].

Случаи острого некардиогенного отека легких, синдрома дыхательной недостаточности у взрослых могут быть результатом развития ТМА на фоне применения митомицина С [65]. Механизм развития отека легких неясен, но наиболее вероятно, что он является результатом токсического действия на эндотелий микрососудов легких. Может возникать легочное кровотечение, как при аГУС [62].

Гемцитабин также может вызывать ТМА, и это тоже может являться результатом кумулятивной токсичности. Обычно это происходит через 6–8 мес после лечения при общей дозе 22,5 ( $\pm$ 14) мг/дл [67, 68]. В отличие от случаев, обусловленных применением митомицина С, для ТМА, связанной с гемцитабином, характерно развитие почечной недостаточности. Возникновение или усугубление системной гипертензии, протеинурии и микрогематурии наблюдаются у 66% пациентов [67, 68]. При биопсии почек обнаруживаются утолщение стенок капилляров, фибриновые тромбы, некроз эндотелиальных клеток, гранулярные отложения и отложения комплемента С3. В ряде недавно опубликованных отчетов, в которых зафиксировано успешное применение ингибиторов комплемента при ТМА, связанной с гемцитабином, обосновано значительное в этом случае влияние активации комплемента [64, 67, 68].

Лечение ингибиторами сосудисто-эндотелиального фактора роста и тирозинкиназы также ассоциируются с развитием синдромов, подобных аГУС [72–76]. При этом внутриклубочковая ТМА возникала намного чаще при применении ингибиторов сосудисто-эндотелиального фактора роста, чем при применении ингибиторов тирозинкиназы [73, 76]. В свою очередь, ингибиторы тирозинкиназы более часто вызывали повреждения подоцитов, как при нефропатии или очаговом гломерулосклерозе [75, 76]. Фибриновые и тромбоцитарные тромбы и фрагментированные эритроциты обнаруживались редко или полностью отсутствовали. Иногда выявлялись иммунные комплексы [75, 76]. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста стимулирует выработку оксида азота и простагландина эндотелиальными клетками, что вызывает изменения сосудистого тонуса, зависящие от эндотелиальных клеток. Блокада сосудисто-эндотелиального фактора роста может привести к вазоконстрикции. Возникновению или ухудшению системной гипертензии может предшествовать возникновение ТМА, связанной с химиотерапией [37, 41, 75]. Ингибирование сосудисто-эндотелиального фактора роста в гломерулярном микроциркуляторном русле может таким образом препятствовать формированию и поддержанию здорового, фенестрированного эндотелия, и это может нарушать барьер клубочковой фильтрации, что приведет к возникновению гипертензии и почечной недостаточности [73, 74].

Хотя отмечались редкие случаи дефицита ADAMTS13 и наличия ингибиторов ADAMTS13, у большинства пациентов с ТМА на фоне химиотерапии уровни ADAMTS13 обычно увеличиваются на 5–10%, что более характерно для аГУС, нежели чем для ТТП [62, 64]. ТМА на фоне химиотерапии демонстрирует очень слабый ответ на прекращение применения агента, а также плазмозамещение

[61, 63, 64]. У пациентов, у которых наблюдались неблагоприятные исходы после прекращения применения химиотерапевтического агента и плазмозамещения, регрессия ТМА достигалась с помощью ингибирования комплемента, что указывает на значимость активации комплемента при этом синдроме [64].

## Обсуждение

Поскольку патогенез различных форм злокачественных новообразований, механизмов роста и метастазирования опухоли имеет множество взаимодействующих между собой факторов, то и в случае развития опухоляссоциированной ТМА невозможно выделить какой-то ведущий или первичный механизм [77].

Одним из факторов патогенеза ТМА у онкологических больных будет активация эндотелия опухолевыми клетками (опосредованная тканевым фактором, цистеиновой протеазой и другими эффекторами), что ведет к высвобождению мультимеров vWF, активации ADAMTS13, а затем, вследствие интенсивного потребления, к истощению уровня и активности ADAMTS13 [78].

Другой механизм развития ТМА у онкологических больных будет реализовываться посредством воздействия эффекторов опухолевой клетки на иммунную систему, что, с одной стороны, может обусловить развитие комплементопосредованной ТМА по типу аГУС [55, 56], с другой — интерлейкины, активированные макрофаги и моноциты будут оказывать эндотелиотоксическое действие, приводящее к развитию эндотелиопатии [22].

Дополнительным фактором, который следует принимать во внимание как одну из специфических для онкологических больных патогенетических причин ТМА, является применение различных химиотерапевтических агентов [65–76]. Развитие ТМА в таком случае опосредуется как за счет прямого токсического действия на эндотелий, так и за счет повреждения эндотелия иммунными комплексами. Другими словами, эндотелиопатия и провоспалительный статус, характерные для онкологических больных, вероятнее всего, и являются основными патогенетическими факторами, ведущими к развитию ТМА.

В ряде работ показана патогенетическая роль антифосфолипидных антител не только в развитии тромботических осложнений у онкологических больных, но и патогенетическая связь заболеваний, связанных с циркуляцией антифосфолипидных антител (осложнения беременности), с последующим обнаружением у этих больных злокачественных новообразований [79–81]. На настоящий момент нет работ, однозначно указывающих на связь антифосфолипидных антител и антител к ADAMTS13, однако имеются данные, что при наличии циркулирующих антифосфолипидных антител реализуются механизмы, ведущие к развитию ТМА за счет участия антифосфолипидных антител в формировании эндотелиопатии [82, 83]. Однако эти вопросы остаются предметом дальнейшего изучения.

В настоящее время активно обсуждается роль тромбофилии не только как фактора патогенеза тромбоза у онкологических больных, но и как фактора канцерогенеза [84–86]. При тромбофилии будет активироваться каскад коагуляции, агрегации тромбоцитов и, как результат, эндотелиопатии, т.е. тромбофилия также будет являться фактором риска развития опухоляссоциированной ТМА [87].

Таким образом, только в случае наличия врожденного дефицита ADAMTS13 (синдром Апшо–Шульмана)

мы можем говорить о первичном ТМА. В остальных же случаях выделить первичное пусковое звено патогенеза опухоляссоциированного ТМА не представляется возможным.

Следует особо отметить, что при увеличении уровня и активности vWF даже нормальные и субнормальные уровень и активность ADAMTS13 не будут способны в достаточной мере скомпенсировать повышенную активность vWF. Другими словами, важным фактором патогенеза ТМА является не только увеличение уровня vWF и снижение ADAMTS13 в абсолютных цифрах, но именно соотношение ADAMTS13/vWF, дисбаланс которого возникает у онкологических больных, и это может служить одним из прогностических факторов [78].

### Заключение

Проблема тромботической микроангиопатии у онкологических больных стала активно изучаться в последнее время. Механизмы, обуславливающие развитие ТМА, рассматриваются как компоненты системы гемостаза, ведущие к развитию хронических, долговременно существующих нарушений функции системы гемостаза (хронический ДВС-синдром), и связаны с высокой частотой тромботических осложнений у онкологических больных, а также с высокой смертностью от таких осложнений и полиорганной недостаточности.

Следует отметить, что ТМА, связанная с раком, независимо от того, вызвана ли она самим заболеванием, наличием врожденной или приобретенной (циркуляция антифосфолипидных антител) тромбофилии или химиотерапевтическим лечением, имеет в целом неблагоприятный прогноз. Кроме того, при проведении химиотерапии, вероятнее всего, именно ТМА является механизмом развития клинически выраженного тромбоза, особенно у пациентов, получающих лечение в амбулаторных усло-

виях, что обусловлено кумулятивным эффектом химиопрепарата.

Механизмы реализации абсолютного или относительного дефицита ADAMTS13 остаются недостаточно изученными, так как клинические проявления возникают не у всех пациентов с дефицитом металлопротеиназы. Таким образом, требуется дальнейшее изучение патогенеза ТМА у онкологических больных.

Растущее понимание, своевременное распознавание и лечение этих заболеваний может снизить сопутствующие заболеваемость и смертность. Дальнейшее совершенствование принципов диагностики, прогнозирования и методологии профилактики развития тромботической микроангиопатии и тромботических осложнений у онкологических больных с использованием антикоагулянтной терапии, рациональное сопровождение химиотерапии представляет собой крайне актуальную задачу.

### Дополнительная информация

**Источники финансирования.** Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов:** Макацария А.Д., Elalamy I. — анализ и экспертная оценка информации статьи; Бахтина А.С., Meng M. — поиск публикаций по теме статьи; Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. — системное изложение проблемы тромботической микроангиопатии; Воробьев А.В. — систематизация и финальное редактирование обзора. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию рукописи до публикации.

329

### ЛИТЕРАТУРА

1. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323–335. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.
2. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. 1925. *Mt Sinai J Med.* 2003;70(5):352–355. doi: 10.1001/archinte.1925.00120130092009.
3. Symmers WS. Thrombotic microangiopathic haemolytic anemia (thrombotic microangiopathy). *Br Med J.* 1952;2(4790):897–903. doi: 10.1136/bmj.2.4790.897.
4. Gasser C, Gautier E, Steck A, et al. [Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. (In German).] *Schweiz Med Wochenschr.* 1955;85(38–39):905–909.
5. Schulman I, Pierce M, Lukens A, Currimbhoy Z. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production: chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood.* 1960;16(1):943–957. doi: 10.1182/blood.v16.1.943.943.
6. Upshaw JD Jr. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1978;298(24):1350–1352. doi: 10.1056/NEJM197806152982407.
7. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med.* 2002;347(8):589–600. doi: 10.1056/NEJMra020528.
8. George JN, Nestor CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371(7):654–666. doi: 10.1056/NEJMra1312353.
9. Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Гадаева З.К., Макацария А.Д. Значение тромботической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений // *Акушерство, гинекология и репродукция.* — 2015. — Т.9. — №2. — С. 62–71. [Akinshina SV, Bitsadze VO, Gadaeva ZK, Makatsariya AD. Thrombotic microangiopathy in the pathogenesis of obstetric complications. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2015;9(2):62–71. (In Russ).] doi: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.062-71.
10. Doello K, Amezcua V, Delgado A. [Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with metastatic lung cancer. *Med Clin (Barc).* 2019;153(7):e33–e34. (In English, Spanish).] doi: 10.1016/j.medcli.2019.01.020.
11. Chang JC. TTP-like syndrome: novel concept and molecular pathogenesis of endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease. *Thromb J.* 2018;16:20. doi: 10.1186/s12959-018-0174-4.
12. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Акиншина С.В. *Тромботические микроангиопатии в акушерской практике.* — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 304 с. [Makatsariya AD, Bitsadze VO, Khizroyeva DKh, Akin'shina SV. *Tromboticheskiye mikroangiopatii v akusherskoy praktike.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 304 p. (In Russ).]

13. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(1):482. doi: 10.1007/s11926-014-0482-z.
14. Makatsariya A, Bitsadze V, Khizroeva D. The acquired form of ADAMTS-13 deficiency as the cause of thrombotic microangiopathy in a pregnant woman with recurrent cerebral circulation disorders, venous thromboembolism, preeclampsia and fetal loss syndrome. *Case Rep Perinatal Med.* 2017;6(2). doi: 10.1515/crpm-2017-0023.
15. Torok TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States: analysis of national mortality data, 1968–1991. *Am J Hematol.* 1995;50(2):84–90. doi: 10.1002/ajh.2830500203.
16. Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine (Baltimore).* 1979;58(5):377–384. doi: 10.1097/00005792-197909000-00004.
17. Hotta M, Ishida M, Kojima F, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by lung adenocarcinoma: case report with review of the literature. *Oncol Lett.* 2011;2(3):435–437. doi: 10.3892/ol.2011.270.
18. Zwicker JJ, Liebman HA, Neuberger D, et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):6830–6840. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0371.
19. Lohrmann HP, Adam W, Heymer B, Kubanek B. Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma. Report of eight cases. *Ann Intern Med.* 1973;79(3):368–375. doi: 10.7326/0003-4819-79-3-368.
20. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia. Clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(4):195–205. doi: 10.1097/MD.0b013e3182603598.
21. Mungall S, Mathieson P. Hemolytic uremic syndrome in metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(6):1334–1336. doi: 10.1053/ajkd.2002.36929.
22. Воробьев А.В., Макацария А.Д., Бреннер Б. Синдром Труссю: забытое прошлое или актуальное настоящее? // *Акушерство и гинекология.* — 2018. — №2. — С. 27–34. [Vorobyev AV, Makatsariya AD, Brenner B. Trousseau's syndrome: The forgotten past or actual present? *Akush Ginekol.* 2018;(2):27–34. (In Russ.)] doi: 10.18565/aig.2018.2.27-34.
23. Langer F, Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis. Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with focus on tissue factor. *Hamostaseologie.* 2012;32(2):95–104. doi: 10.5482/ha-1160.
24. Yeh ET, Chang HM. Cancer and clot: between a rock and a hard place. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):939–941. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.719.
25. Palacios-Acedo AL, Mège D, Crescence L, et al. Platelets, thrombo-inflammation, and cancer: collaborating with the enemy. *Front Immunol.* 2019;10:1805. doi: 10.3389/fimmu.2019.01805.
26. Sharma BK, Flick MJ, Palumbo JS. Cancer-associated thrombosis: a two-way street. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(6):559–568. doi: 10.1055/s-0039-1693472.
27. Mege D, Aubert M, Lacroix R, et al. Involvement of platelets in cancers. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(6):569–575. doi: 10.1055/s-0039-1693475.
28. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166(4):458–464. doi: 10.1001/archinte.166.4.458.
29. Khorana AA, Francis CW, Menzies KE, et al. Plasma tissue factor may be predictive of venous thromboembolism in pancreatic cancer. *J Thromb Haemost.* 2008;6(11):1983–1985. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03156.x.
30. Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13(10):2870–2875. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2351
31. Шульман С., Макацария А.Д., Воробьев А.В., и др. Злокачественные новообразования и тромбозы. // *Акушерство и гинекология.* — 2019. — Т. 13. — №7. — С. 14–23 [Solopova SAG, Khizroeva KDK, Bitsadze BVO, et al. Malignant neoplasms and thromboses. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;7\_2019:14-23. (in Russ.)] doi: https://doi.org/10.18565/aig.2019.7.14-23
32. Zacharski LR. Malignancy as a solid-phase coagulopathy: implications for the etiology, pathogenesis, and treatment of cancer. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(3):239–246. doi: 10.1055/s-2003-40962.
33. Tran LK, Gross LM, Hagley P, Minkin R. Pulmonary hypertension in metastatic breast cancer: a case of pulmonary tumour thrombotic microangiopathy. *BMJ Case Rep.* 2019;12(9). pii: e229715. doi: 10.1136/bcr-2019-229715.
34. Siriratnam P, Boolell V. Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy: a rare but underappreciated complication of malignancy. *Med J Aust.* 2019;211(6):257–257. doi: 10.5694/mja2.50305.
35. Price LC, Wells AU, Wort SJ. Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(5):421–428. doi: 10.1097/MCP.0000000000000297.
36. Raptis A, De Landsheere F, Verscheure S, et al. [Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy associated with a gastric adenocarcinoma. (In French).] *Rev Med Liege.* 2019;74(7–8):431–435.
37. Godbole RH, Sagar R, Kamangar N. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Pulm Circ.* 2019;9(2):2045894019851000. doi: 10.1177/2045894019851000.
38. Carter CA, Scicinski JJ, Lybeck HE, Oronsky BT. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a new paraneoplastic syndrome? *Case Rep Oncol.* 2016;9(1):246–248. doi: 10.1159/000446064.
39. Sato N, Tasaki T, Noguchi H, et al. The pathological challenge of establishing a precise diagnosis for pulmonary tumour thrombotic microangiopathy: identification of new diagnostic criteria. *Histopathology.* 2019;74(6):892–901. doi: 10.1111/his.13813.
40. Suffredini DA, Lee JM, Peer CJ, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy and pulmonary veno-occlusive disease in a woman with cervical cancer treated with cediranib and durvalumab. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):112. doi: 10.1186/s12890-018-0681-x.
41. Price LC, Wort SJ. Earlier diagnosis and international registries may improve outcomes in pulmonary tumour thrombotic microangiopathy. *Eur Respir J.* 2016;47(2):690–691. doi: 10.1183/13993003.01736-2015.
42. Hutchinsonson JC, Fulcher JW, Hanna J, Ward ME. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: case report and review of literature. *Am J Forensic Med Pathol.* 2018;39(1):56–60. doi: 10.1097/PAF.0000000000000369.
43. Patrignani A, Purcaro A, Calcagnoli F, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: the challenge of the antemortem diagnosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2014;15(11):828–833. doi: 10.2459/JCM.0b013e328354e473.
44. Werner TL, Agarwal N, Carney HM, et al. Management of cancer-associated thrombotic microangiopathy: what is the right approach? *Am J Hematol.* 2007;82:295–298. doi: 10.1002/ajh.20783.
45. Catalan SR, Yang S, Wu H. The use of ADAMTS13, platelet count and serum creatinine to differentiate acquired TTP and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;157(4):501–503. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09032.x.
46. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost.* 2005;3(7):1432–1436. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01436.x.
47. Karim F, Adil SN, Afaq B, Ul Haq A. Deficiency of ADAMTS-13 in pediatric patients with severe sepsis and impact on in-hospital mortality. *BMC Pediatr.* 2013;13:44. doi: 10.1186/1471-2431-13-44.

48. Fukushima H, Nishio K, Asai H, et al. Ratio of von Willebrand factor propeptide to ADAMTS13 is associated with severity of sepsis. *Shock*. 2013;39(5):409–414. doi: 10.1097/SHK.0b013e3182908ea7.
49. Peigne V, Azoulay E, Coquet I, et al. The prognostic value of ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13) deficiency in septic shock patients involves interleukin-6 and is not dependent on disseminated intravascular coagulation. *Crit Care*. 2013;17(6):R273. doi: 10.1186/cc13115.
50. Hyseni A, Kemperman H, de Lange DW, et al. Active von Willebrand factor predicts 28-day mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Blood*. 2014;123(14):2153–2156. doi: 10.1182/blood-2013-08-508093.
51. Habe K, Wada H, Ito-Habe N, et al. Plasma ADAMTS13, von Willebrand factor (VWF) and VWF propeptide profiles in patients with DIC and related diseases. *Thromb Res*. 2012;129(5):598–602. doi: 10.1016/j.thromres.2011.10.011.
52. Suryawanshi S, Huang X, Elishaev E, et al. Complement pathway is frequently altered in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6163–6174. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1338.
53. Seguin-Devaux C, Plessier JM, Verschueren C, et al. FHR4-based immunoconjugates direct complement-dependent cytotoxicity and phagocytosis towards HER2-positive cancer cells. *Mol Oncol*. 2019. doi: 10.1002/1878-0261.12554.
54. Khan MA, Assiri AM, Broering DC. Complement and macrophage crosstalk during process of angiogenesis in tumor progression. *J Biomed Sci*. 2015;22:58. doi: 10.1186/s12929-015-0151-1.
55. Krisinger MJ, Goebeler V, Lu Z, et al. Thrombin generates previously unidentified C5 products that support the terminal complement activation pathway. *Blood*. 2012;120(8):1717–1725. doi: 10.1182/blood-2012-02-412080.
56. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med*. 2006;12(6):682–687. doi: 10.1038/nm1419.
57. Geller A, Yan J. The role of membrane bound complement regulatory proteins in tumor development and cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:1074. doi: 10.3389/fimmu.2019.01074.
58. Roumenina LT, Daugan MV, Noé R, et al. Tumor cells hijack macrophage-produced complement c1q to promote tumor growth. *Cancer Immunol Res*. 2019;7(7):1091–1105. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0891.
59. Fishelson Z, Kirschfink M. Complement C5b-9 and cancer: mechanisms of cell damage, cancer counteractions, and approaches for intervention. *Front Immunol*. 2019;10:752. doi: 10.3389/fimmu.2019.00752.
60. Magalhães Filho M, Aguiar Junior PN, Adashek JJ, De Mello RA. How complement activation via a C3a receptor pathway alters CD4+ T lymphocytes and mediates lung cancer progression?—future perspectives. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 3):S210–S211. doi: 10.21037/jtd.2019.02.21.
61. Okrój M, Potempa J. Complement activation as a helping hand for inflammophilic pathogens and cancer. *Front Immunol*. 2019;9:3125. doi: 10.3389/fimmu.2018.03125.
62. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood*. 2017;129(21):2847–2856. doi: 10.1182/blood-2016-11-709865.
63. Nanjappa S, Singh V, Uttamchandani S, Pabbathi S. Thrombotic microangiopathy in a patient treated with gemcitabine. *Cancer Control*. 2017;24(1):54–56. doi: 10.1177/107327481702400108.
64. Zanchelli F, Tampieri E, Gozzetti F, et al. [Atypical hemolytic uremic syndrome related to Oxalyplatin cancer chemotherapy responsive to Eculizumab. (In Italian).] *G Ital Nefrol*. 2017;34(1). pii: gin/34.1.5.
65. Kasper S, Neurath MF, Huber C, et al. Protein A immunoadsorption therapy for refractory, mitomycin C-associated thrombotic microangiopathy. *Transfusion*. 2007;47(7):1263–1267. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01266.x.
66. Grangé S, Coppo P; Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT). Thrombotic microangiopathies and antineoplastic agents. *Nephrol Ther*. 2017;13 Suppl 1:S109–S113. doi: 10.1016/j.nephro.2017.01.016.
67. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, et al. Gemcitabine induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3038–3045. doi: 10.1093/ndt/gfl507.
68. Zupancic M, Shah PC, Shah-Khan F. Gemcitabine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Oncol*. 2007;8(7):634–641.
69. Thurnher D, Kletzmayer J, Formanek M, et al. Chemotherapy related hemolytic-uremic syndrome following treatment of a carcinoma of the nasopharynx. *Oncology*. 2001;61(2):143–146. doi: 10.1159/000055365.
70. Walker RW, Rosenblum MK, Kempin SJ, Christian MC. Carboplatin-associated thrombotic microangiopathic hemolytic anemia. *Cancer*. 1989;64(5):1017–1020. doi: 10.1002/1097-0142(19890901)64:5<1017::aid-cnrc2820640508>3.0.co;2-n.
71. Nuver J, De Haas EC, Van Zweeken M, et al. Vascular damage in testicular cancer patients: a study on endothelial activation by bleomycin and cisplatin in vitro. *Oncol Rep*. 2010;23(1):247–253.
72. Izzedine H, Escudier B, Lhomme C, et al. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): an 8-year observational study at a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(24):333–339. doi: 10.1097/MD.0000000000000207.
73. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1129–1136. doi: 10.1056/NEJMoa0707330.
74. Choi MK, Hong JY, Jang JH, Lim HY. TTP-HUS associated with sunitinib. *Cancer Res Treat*. 2008;40(4):211–213. doi: 10.4143/crt.2008.40.4.211.
75. Martino S, Daguindau E, Ferrand C, et al. A successful renal transplantation for renal failure after dasatinib-induced thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with imatinib-resistant chronic myelogenous leukaemia on nilotinib. *Leuk Res Rep*. 2013;2(1):29–31. doi: 10.1016/j.lrr.2013.02.003.
76. Ojeda-Urbe M, Merieau S, Guillon M, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in two patients with Philadelphia-positive hematological malignancies treated with imatinib mesylate. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(2):361–370. doi: 10.1177/1078155214568580.
77. Weitz IC. Thrombotic microangiopathy in cancer. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(4):348–353. doi: 10.1055/s-0039-1687893.
78. Obermeier HL, Riedl J, Ay C, et al. The role of ADAMTS-13 and von Willebrand factor in cancer patients: results from the vienna cancer and thrombosis study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(3):503–514. doi: 10.1002/rth2.12197.
79. De Meis E, Brandão BC, Capella FC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome in cancer patients: an Interaction of clotting, autoimmunity and tumor growth? *Isr Med Assoc J*. 2014;16(9):544–547.
80. Charach R, Sheiner E, Beharier O, et al. Recurrent pregnancy loss and future risk of female malignancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(4):781–787. doi: 10.1007/s00404-018-4868-4.
81. Gris JC, Mousty È, Bouvier S, et al. Increased incidence of cancer in the follow-up of obstetric antiphospholipid syndrome within the the NOH-APS cohort. *Haematologica*. 2019. pii: haematol.2018.213991. doi: 10.3324/haematol.2018.213991.
82. Yee Y, Angkodjojo S, Tan PH. Chronic thrombotic microangiopathy secondary to antiphospholipid syndrome, presenting with severe hypertension and chronic renal impairment. *BMJ Case Rep*. 2019;12(9). pii: e231434. doi: 10.1136/bcr-2019-231434.
83. Kello N, Khoury LE, Marder G, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):74–83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005.

84. Remiker AS, Palumbo JS. Mechanisms coupling thrombin to metastasis and tumorigenesis. *Thromb Res.* 2018;164 Suppl 1:S29–S33. doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.020.
85. D'Andrea E, Lagerberg T, De Vito C, et al. Correction: Patient experience and utility of genetic information: a cross-sectional study among patients tested for cancer susceptibility and thrombophilia. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(9):1398. doi: 10.1038/s41431-018-0186-3.
86. Eischer L, Kammer M, Traby L, et al. Risk of cancer after anticoagulation in patients with unprovoked venous thromboembolism: an observational cohort study. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1368–1374. doi: 10.1111/jth.13702.
87. Ueda Y, Mohammed I, Song D, et al. Murine systemic thrombophilia and hemolytic uremic syndrome from a factor H point mutation. *Blood.* 2017;129(9):1184–1196. doi: 10.1182/blood-2016-07-728253.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

\**Макацария Александр Давидович*, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [*Alexander D. Makatsariya*, MD, PhD, Professor]; адрес: 109004, Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1 [address: 62 bld. 1 Zemlyanoy val street, 109004 Moscow, Russia]; e-mail: gemostasis@mail.ru, SPIN-код: 7538-2966, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>

*Ismail Elalamy*, MD, PhD, Professor, e-mail: [ismail.elalamy@aphp.fr](mailto:ismail.elalamy@aphp.fr); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>

*Воробьев Александр Викторович*, к.м.н., доцент [*Alexander V. Vorobev*, MD, PhD]; e-mail: [alvorobev@gmail.com](mailto:alvorobev@gmail.com), SPIN-код: 5806-7062, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>

*Бахтина Ангелина Сергеевна* [*Angelina S. Bakhtina*]; e-mail: [angelinabakhtina@yandex.ru](mailto:angelinabakhtina@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6985-5635>

*Muyang Meng*; e-mail: [mmy88888@163.com](mailto:mmy88888@163.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8326-556X>

*Бицадзе Виктория Омаровна*, д.м.н., профессор, профессор РАН [*Victoria O. Bitsadze*, MD, PhD, Professor]; e-mail: [vikabits@mail.ru](mailto:vikabits@mail.ru), SPIN-код: 5930-0859, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>

*Хизроева Джамия Хизриевна*, д.м.н., профессор [*Jamilya Kh. Khizroeva*, MD, PhD, Professor]; e-mail: [totul@yandex.ru](mailto:totul@yandex.ru), SPIN-код: 8225-4976, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>