

Е.В. Слуханчук¹, В.О. Бицадзе², А.Г. Тянь¹,
 Д.Х. Хизроева², М.В. Третьякова³, А.Г. Солопова²,
 М. Муян², И. Элалами^{2, 4}, Ж.-К. Гри^{2, 5},
 С. Ай^{2, 6}, А.Д. Макацария²



¹ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
 (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ ООО «Лечебный Центр», Москва, Российская Федерация

⁴ Медицинский Университет Сорбонна, Госпиталь Тенон, Париж, Франция

⁵ Университет Монпелье, Париж, Франция

⁶ Клиническое отделение гематологии и гемостазиологии, Университетская клиника внутренней медицины,
 Венский медицинский университет, Вена, Австрия

Факторы риска тромбозов у онкологических больных

Многочисленными исследованиями последних лет доказано, что онкологический процесс является независимым фактором риска тромбоза. В течение длительного периода и в настоящий момент продолжают исследования, изучающие патогенез развития протромботического состояния у онкологических больных. Показано, что на степень риска влияют такие показатели, как гистологический тип опухоли, стадия развития заболевания, хирургическое вмешательство, продолжительность и вид анестезии, химиотерапия, гормональная терапия, возраст, наличие центральных венозных катетеров, иммобилизация, наследственная тромбофилия, тромбозы в анамнезе, инфекции. Тромбоз у онкологических больных запускается тромбогенными факторами, связанными с опухолью, пациент-ассоциированными и факторами внешней среды. Опухолевая клетка влияет на баланс гемостаза путем высвобождения прокоагулянтных субстанций, профибринолитической, пропротеолитической и проагрегантной активностью, экспрессией молекул адгезии, секрецией провоспалительных и проангиогенных цитокинов, также выявлены новые участники процесса. Исследованиями подтвержден тот факт, что воспаление и тромбообразование неразрывно связаны друг с другом и играют важную роль в прогрессировании заболевания и метастазировании у онкологических пациентов. Все это открывает новые горизонты для разработки современных инновационных стратегий лечения онкологических больных и увеличения выживаемости.

Ключевые слова: тромбоз, факторы риска, онкологический процесс, метастазирование, патогенез тромбоза

Для цитирования: Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Тянь А.Г., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Солопова А.Г., Муян М., Элалами И., Гри Ж.-К., Ай С., Макацария А.Д. Факторы риска тромбозов у онкологических больных. *Вестник РАМН*. 2021;76(5):465–475. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1459>

465

E.V. Slukhanchuk¹, V.O. Bitsadze², A.G. Tyan¹, J.H. Khizroeva², M.V. Tretyakova², A.G. Solopova²,
 M. Muiyang², I. Elalamy^{2, 4}, J.-C. Gris^{2, 5}, C. Ay^{2, 6}, A.D. Makatsariya²

¹ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ “Medical Center” LLC, Moscow, Russian Federation

⁴ Medicine Sorbonne University, Thrombosis Center, Tenon University Hospital, Paris, France

⁵ Université de Montpellier, Montpellier, France

⁶ Department of Medicine, Clinical Division of Hematology and Hemostaseology,
 Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Risk Factors in Cancer Patients

Numerous studies in recent years have proven that the oncological process is an independent risk factor for thrombosis. For a long period of time and at the moment, research is continuing on the pathogenesis of a prothrombotic state in cancer patients. It was shown that the degree of risk is influenced by such indicators as the histological type of tumor, the stage of development of the disease, surgery, duration and type of anesthesia, chemotherapy, hormonal therapy, age, the presence of central venous catheters, immobilization, thrombophilia, history of thrombosis, infections. Thrombosis in cancer patients is triggered by thrombogenic factors associated with the tumor, patient-associated factors and environmental factors. The tumor cell affects the balance of hemostasis by releasing procoagulant substances, profibrinolytic, proproteolytic and proaggregant activity, expression of adhesion molecules, secretion of proinflammatory and proangiogenic cytokines; new participants in the process have also been identified. Studies have confirmed the fact that inflammation and thrombosis are inextricably linked with each other and play an important role in the progression of the disease and metastasis. All this opens up new horizons for the development of modern innovative strategies for treating cancer patients and increasing survival.

Keywords: thrombosis, risk factors, oncological process, metastasis, pathogenesis of thrombosis

For citation: Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Tyan AG, Khizroeva JH, Tretyakova MV, Solopova AG, Muiyang M, Elalamy I, Gris J-C, Ay C, Makatsariya AD. Risk Factors in Cancer Patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(5):465–475. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1459>

Эпидемиология

На протяжении 200 лет человечеству известно, что тромбоз осложняет течение онкологического процесса. Труссо был первым, кто выявил строгую зависимость между раком и развитием венозных тромбоэмболических осложнений. Впоследствии многочисленные ретроспективные и наблюдательные проспективные исследования многократно подтвердили его гипотезу.

Примерно у 1/5 всех онкологических пациентов имеются тромботические осложнения [1]. Помимо венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у них отмечаются и другие тромботические осложнения, такие как артериальные тромбозы, эндокардиты, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), мигрирующий поверхностный тромбофлебит (синдром Труссо). Онкологические заболевания увеличивают риск тромбоза в 4–7 раз, а при некоторых опухолях — в 28 раз. В целом при опухолях поджелудочной железы, желудка, мозга, яичников риск ВТЭ выше, чем при опухолях головы и шеи, молочной железы, предстательной железы и пищевода. Самый высокий риск тромбозов имеют онкогематологические пациенты. У больных с множественной миеломой (ММ) в 10% случаев тромбозы осложняют течение заболевания. Такой же высокий риск отмечается при лейкозах и лимфомах [1]. Однако, учитывая, что распространенность рака легких, кишечника, предстательной железы и молочной железы больше, абсолютные значения ВТЭ выше у этих заболеваний.

На риск ВТЭ влияют гистологический тип и распространенность опухоли. Например, аденокарцинома легкого более тромбогенна, чем плоскоклеточная карцинома легкого. При метастазировании риск ВТЭ также выше, чем при отграниченной опухоли. Прогрессирование и метастазирование опухолей всех типов увеличивают исходный риск тромбозов в 4–12 раз.

У одного и того же онкологического пациента риск ВТЭ меняется в процессе развития заболевания в связи с различными внешними и внутренними факторами, такими как стадия заболевания, хирургическое вмешательство, продолжительность и вид анестезии, химиотерапия, гормональная терапия, возраст, наличие центральных венозных катетеров, иммобилизация, наследственная тромбофилия, тромбозы в анамнезе, инфекции (рис. 1).

Взаимосвязь рака и тромбоза имеет двойную направленность. ВТЭ, особенно идиопатические, могут явиться первым симптомом скрытого онкологического процесса. Популяционные наблюдательные исследования доказали высокий риск онкопроцесса после первого эпизода идиопатического ВТЭ. Этот риск растет в первые 6 мес после тромбоза с последующим медленным снижением в течение 1 года после. Особую значимость эта зависимость имеет для заболеваний поджелудочной железы, яичников, печени и мозга. К сожалению, диагностический поиск, который стартует сразу после тромбоза, не всегда повышает выживаемость, так как к этому моменту опухоли обычно уже метастазировали.



Рис. 1. Факторы риска тромбоза у онкологических больных

Исследования показали значительное снижение 5-летней выживаемости у пациентов со всеми видами злокачественных опухолей при присоединении ВТЭ. Выживаемость в течение 1 года у онкологических больных с тромбозом в 3 раза ниже, чем без тромбоза. Аналогичная статистика отмечена для бессимптомных ТЭЛА. Были также выявлены резкое повышение маркеров генерации тромбина и худший прогноз у пациентов с агрессивным течением заболевания без симптомов ВТЭ [2]. Несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, риск тромбоза у онкологических пациентов выше в 3,2 раза, чем у пациентов без рака. Частота массивных кровотечений у онкологических больных также в 2,2 раза выше.

Патогенез

В патогенезе рак-ассоциированного тромбоза много факторов. Условно их можно разделить на три группы: опухоль-ассоциированные, пациент-ассоциированные и факторы внешней среды.

Тромбогенные факторы, связанные с опухолью

Опухолевый рост, прогрессия и метастазирование неразрывно связаны с активацией гемостаза, генерацией тромбина и воспалением. На риск тромботических осложнений, как уже было сказано, влияют гистологический тип опухоли, стадия и наличие метастазов. Опухолевая клетка может нарушать баланс реакций гемостаза несколькими путями, в том числе выработкой прокоагулянтных субстанций, профибринолитической, пропротеолитической и проагрегантной активностью, экспрессией молекул адгезии, секрецией провоспалительных и проангиогенных цитокинов, также выявлены новые участники процесса [3].

Только опухолевая клетка экспрессирует опухолевый прокоагулянт — *цистеиновую протеазу*, который способен непосредственно активировать X фактор независимо от VII фактора, а также активировать тромбоциты.

Тканевой фактор представляет собой трансмембранный гликопротеин субэндотелиального слоя клеток сосудов. В норме тканевой фактор не контактирует с кровью, за исключением случаев повреждения сосуда либо стимуляции его высвобождения триггерами воспаления. Многие клетки опухолей, например панкреатической аденокарциномы и рака яичников, экспрессируют тканевой фактор в большом количестве. Тканевой фактор способен экспрессировать клетки микроокружения опухоли. После экспрессии тканевой фактор активирует факторы X и IX, способствует формированию тромбина и в итоге фибринового тромба. С тканевым фактором помимо активации гемостаза связываются процессы канцерогенеза, метастазирования, прогрессии опухоли и ангиогенеза [4]. Исследования выявили зависимость между степенью дифференцировки опухоли и количеством определяемого в ней тканевого фактора. В низкодифференцированных опухолях его оказалось больше. На основании этих результатов был сделан вывод о том, что локальная активация гемостаза может регулировать рост и прогрессию опухоли.

В плазме крови онкологических больных значительно повышено содержание факторов свертывания V, VIII, IX и XI, биомаркеров генерации тромбина, таких как фрагменты протромбина 1 + 2 и D-димер. Помимо этого, опухолевые клетки выделяют различные белки — участники фибринолиза, такие как активаторы плазминогена уроки-

назного и тканевого типов (tPA и uPA), а также ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1).

PAI-1 — основной ингибитор фибринолиза, повышение концентрации которого снижает фибринолитическую активность, повышая таким образом риск тромбоза. Исследование, проведенное в 1992 г., выявило экспрессию PAI-1 клетками опухоли поджелудочной железы в сочетании с повышенным протромботическим статусом пациентов. В ряде исследований было показано, что бевацизумаб повышает концентрацию PAI-1, при этом повышенный риск тромбозов у пациентов, принимающих бевацизумаб, снижается при использовании ингибиторов PAI-1 [5].

На фоне онкологического процесса отмечается дефицит естественных антикоагулянтов — *антитромбина III, протейна С, протейна S*.

Опухолевая клетка оказывает влияние на систему гемостаза в том числе и путем взаимодействия с *клетками иммунной системы*, макрофагами и моноцитами, приводя к активации тромбоцитов и факторов X и XII.

Опухолевая клетка выделяет *провоспалительные цитокины*, а также стимулирует их выработку лейкоцитами и эндотелиальными клетками. Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и сосудистознотелиальный фактор роста (СЭФР), гранулоцит колоний стимулирующий фактор роста (Г-КСФ), способствуют продукции эндотелием и моноцитами тканевого фактора, стимулируют выработку PAI-1 и снижают выработку естественного антикоагулянта — тромбомодулина — клетками эндотелия. Провоспалительные цитокины непосредственно повреждают клетки эндотелия, приводя к формированию протромботической основы на его поверхности. К белкам острой фазы, высвобождающимся на фоне влияния провоспалительных цитокинов, относятся фактор Виллебранда (ФВ), фактор VIII, фибриноген. Опухолевая клетка способна неферментным путем активировать фактор X благодаря фрагментам сиаловой кислоты муцина, продуцируемого аденокарциномами.

Лейкоцитоз характерен для онкологических больных. Выраженность его коррелирует с прогнозом заболевания [6] и риском ВТЭ [7]. При опухолевом процессе лейкоцитоз представлен преимущественно зрелыми нейтрофилами. Было показано, что выделение NETs (neutrophil extracellular trap) зрелыми нейтрофилами сопутствует развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания и прокоагулянтного состояния [8].

Опухолевые клетки запускают агрегацию тромбоцитов, секретируют важные *индукторы агрегации*, такие как тромбин и аденозин дифосфат (АДФ). АДФ запускает активацию и агрегацию тромбоцитов посредством влияния на P2Y1- и P2Y12-рецепторы.

Микрочастицы, выделяемые опухолевыми клетками, также поддерживают протромботическое состояние. Они представляют собой небольшие мембранные везикулы (0,1–1,0 мкм в диаметре), которые отделяются от клеток в состоянии апоптоза, здоровых клеток или покоящихся опухолевых клеток. Ранее исследования показали, что при раке молочной железы и гепатосаркомке линии клеток как *in vivo*, так и *in vitro* демонстрируют прокоагулянтный потенциал, обусловленный влиянием выделяемых опухолю микрочастиц. Не так давно при нескольких видах опухолей было продемонстрировано влияние циркулирующих микрочастиц на процессы формирования тромба *in vivo* [9]. Прокоагулянтная активность микрочастиц связана с экспрессией на их

поверхности активного тканевого фактора, а также с присутствием фосфатидилсерина, представляющего собой отрицательно заряженную поверхность для сборки комплексов коагуляционных факторов [10]. K. Stark et al. показали, что экстернализация фосфатидилэтаноламина на поверхности микрочастиц опухолевой клетки поджелудочной железы является важным звеном патогенеза развития рак-ассоциированного тромбоза глубоких вен [11]. J.E. Geddings et al. продемонстрировали повышенную активацию тромбоцитов и высокую частоту тромбоза у мышей циркулирующими микрочастицами, несущими на поверхности тканевой фактор [9]. У человека тромбогенность несущих тканевой фактор микрочастиц доказана только при раке поджелудочной железы [12].

Микрочастицы могут выделяться также и активированными клетками хозяина — эндотелиальными клетками и моноцитами при наличии онкологического процесса. Воспалительные цитокины, экспрессируемые опухолевыми клетками, приводят к активации клеток эндотелия и моноцитов, стимулируя синтез микрочастиц, содержащих тканевой фактор. Этот процесс является одной из составных частей непрямого механизма развития рак-ассоциированных тромбозов.

Рак-ассоциированные фибробласты экспрессируют белок *подопланин*, ответственный за активацию и агрегацию тромбоцитов путем взаимодействия с С-типом лектиновых рецепторов 2 (C-type lectin receptor 2, CLEC-2) [13]. Экспрессия *подопланина* была выявлена в нескольких линиях клеток рака поджелудочной железы HPAF-II, HPAC и PL45 [14], а также VxRC-3. В эксперименте снижение количества CLEC-2 рецепторов на поверхности

тромбоцитов приводило к снижению тромбообразования, эффект нивелировался введением неизменных тромбоцитов. При этом концентрация *подопланина* в сосудистой стенке коррелировала с выраженностью тромбоза [15]. При раке поджелудочной железы и колоректальном раке в крови пациентов были выявлены микрочастицы, несущие на своей поверхности *подопланин* [16] (рис. 2).

Активация тромбоцитов сопровождается выделением Р-селектина и тромбоцитарного фактора 4, а также микрочастиц, содержащих тканевой фактор. Тромбоциты предоставляют фосфолипидную поверхность для активации факторов свертывания и формирования комплексов коагуляционных факторов. Помимо этого, тромбоциты, взаимодействуя с лейкоцитами, приводят к формированию *нейтрофильных внеклеточных ловушек* (NETs). Известно, что не все, а лишь 20–25% нейтрофилов способны генерировать NETs. Максимальное количество NETs производят так называемые нейтрофилы низкой плотности. Активированные тромбоциты инициируют мощный выброс NETs нейтрофилами, тем самым обеспечивая создание каркаса для отложения фибрина и стабилизации тромба [17] (см. рис. 2).

Формирование NETs при раке поджелудочной железы не так давно было продемонстрировано в экспериментах *in vitro* [18]. Они представляют собой смесь ДНК, гистонов и протеаз нейтрофилов. Ранее роль NETs ограничивали антимикробным влиянием [19]. Однако, по последним данным, их роль велика также и в процессах тромбообразования, как было показано в экспериментальных моделях венозного и артериального тромбоза у мышей [20–22].

468

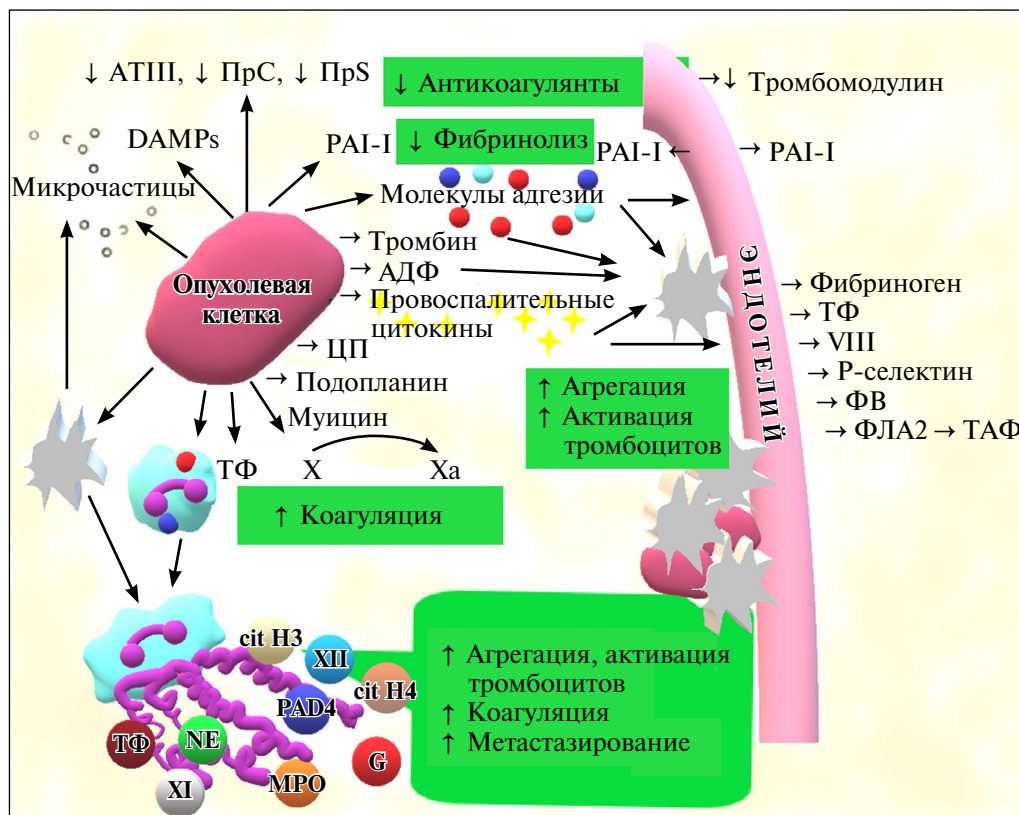


Рис. 2. Молекулярные механизмы тромбоза опухолевой клетки: АТIII — антитромбин III; ПрС — протеин С; ПрS — протеин S; PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1; ТФ — тканевой фактор; ФВ — фактор Вилебранда; ФЛА2 — фосфолипаза А2; ТАК — тромбоцит-активирующий фактор; ЦП — цистеиновая протеаза; АДФ — аденозин дифосфат; NE — эластаза нейтрофилов; citH3 — гистон H3; cit H4 — гистон H4; G — катепсин G; PAD4 — пептидил аргинин деиминаза 4; DAMPs — молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями

После активации нейтрофилы теряют гетерохроматические области ядра, ядерная оболочка распадается на везикулы, мембраны гранул и митохондрий разрушаются, что приводит к смешению цитоплазмы, кариоплазмы и антибактериальных пептидов. Белки гранул адсорбируются на отрицательно заряженных фибриллах конденсированного хроматина, который служит скелетом для ловушки. В итоге клеточная мембрана разрывается, содержимое клетки выбрасывается наружу и разворачивается в пространстве, образуя сеть [23]. V. Brinkmann et al. показали, что выделяемые в составе NETs структуры представлены нитями ДНК, сплетенными в сети с гистонами, пептидил аргинин деиминазой 4 (PAD4), эластазой нейтрофилов (NE), миелопероксидазой (МРО) и катепсином G. Гистоны, входящие в состав NETs, активируют клетки эндотелия и приводят к высвобождению фактора Виллебранда [24]. NETs и сами по себе являются основой для непосредственной агрегации и активации тромбоцитов [25, 26]. Попадая в участок повреждения, NETs привлекают с собой ряд белков, а также факторы свертывания, участвующие в тромбообразовании, такие как фактор Виллебранда (ФВ), фактор XII, фибриноген и фибронектин. Кроме того, NETs способны индуцировать активацию эндотелия, активацию и агрегацию тромбоцитов и генерацию тромбина.

Механизм влияния гистонов NETs на гемостаз многокомпонентный. Они способствуют агрегации тромбоцитов, генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме в отсутствие тканевого фактора или тромбомодулина. Гистоны запускают выброс тромбоцитами неорганических полифосфатов, экспозицию мембран-связанного фосфатидилсерина, вызывают активацию V фактора, тем самым увеличивая активность протромбиназного комплекса. Гистоны вмешиваются в тромбомодулин-опосредованную активацию протеина C, приводя к синтезу тромбина в бедной тромбоцитами плазме в присутствии тромбомодулина. Наибольшим прокоагулянтным эффектом обладают гистоны H3 и H4.

По данным L.M. Mauracher et al., циркуляция цитруллинового гистона H3 (биомаркера формирования NETs) связана с повышением частоты тромбозов у онкологических больных, другие биомаркеры (свободная ДНК и нулеосомы) чувствительны к повышению риска тромбозов в течение 3–6 мес [27]. За последние годы множество исследований, проведенных на экспериментальных моделях опухолей, а также у пациентов с онкологическими заболеваниями, показали значительный вклад NETs в развитие рак-ассоциированных венозных и артериальных тромбозов, а также влияние на рост опухоли и ее метастазирование [28]. Привлечение нейтрофилов в преме-тастатический участок опухоли играет критическую роль в запуске процесса метастазирования [29].

Á. Teijeira et al. в своем исследовании продемонстрировали, как опухолевые клетки меняют работу нейтрофилов и способствуют выработке ими NETs. NETs, в свою очередь, окутывают опухолевые клетки, делая их недоступными для T- и NK-клеток [30]. Авторы указывают, что именно хемокины, секретируемые опухолевыми клетками, стимулируют синтез NETs. Модель была продемонстрирована на примере хемокиновых рецепторов CXCR1 и CXCR2. Ингибиторы данных рецепторов, такие как репариксин и токсин коклюша, или блокирующие антитела к рецептору CXCR1, препятствуют синтезу NETs. Для оценки взаимодействий авторы использовали опухолевые клетки толстой кишки. Опухолевые клетки вызывали синтез NETs, который подавлялся при введении

репариксина. При добавлении NK-клеток опухолевые клетки в присутствии NETs демонстрировали большую выживаемость, чем те, которые были ранее обработаны ДНКазой с целью удаления с их поверхности NETs.

Защитные функции NETs в отношении опухолевой ткани были продемонстрированы *in vivo* у мышей с метастазами рака молочной железы, которым проводилась терапия ДНКазой или PAD4-ингибиторами GSK484 (ингибиторами нетоза), на фоне чего отмечалось снижение числа микрометастазов. Однако у мышей терапия была неэффективна, у них отсутствовали T- и NK-клетки, что свидетельствует о том, что NETs защищают опухолевые клетки именно от них. В дальнейших исследованиях было показано, что NETs уменьшают физический контакт между опухолевыми клетками и цитотоксичными лимфоцитами [31].

Lu-Yu Yang et al. в своем исследовании [32] продемонстрировали сочетание гепатоцеллюлярной карциномы с повышенным содержанием NETs, особенно при метастатических формах заболевания. Было показано, что NETs окутывают клетки гепатоцеллюлярной карциномы и далее обеспечивают выживаемость опухолевых клеток и повышают их инвазивный потенциал для метастазирования. Это происходит через внедрение NETs в захваченные клетки опухоли и активацию Toll-подобных рецепторов TLR4/9-COX2. При блокировке этих рецепторов влияние NETs нивелируется. Комбинация ДНКазы, непосредственно разрушающей NETs с противовоспалительными препаратами аспирином или гидроксихлорином, как было показано, эффективно снижала метастазирование гепатоцеллюлярной карциномы у мышей [33].

Онкологический процесс характеризуется накоплением нейтрофилов в развивающейся опухоли и повышением риска тромбоза [34]. В исследовании на различных животных моделях было показано, что повышение количества нейтрофилов и выработка ими NETs повышают риск венозных тромбозов в опухолевых тканях. Этот процесс имеет системный характер и запускается опухолевым гранулоцит-колоний-стимулирующим фактором и другими составляющими микросреду опухоли, такими как IL-8 и экзосомы [22].

Внутри опухоли тканевой фактор, связанный с NETs, запускает процессы тромбоза и некроза опухоли, а также может активировать неоангиогенез, обеспечивая метаболическую поддержку быстро растущим опухолевым клеткам. Более того, опухолевые NETs, являясь источником ТФ, могут запускать и системные тромбозы. Опухолевые клетки повышают агрегацию тромбоцитов, стимулируя синтез ФВ эндотелием, который сам по себе способен связываться к NETs, способствуя тромбозу [22]. В одном из исследований было показано, что рак-ассоциированный тромбоз запускался нейтрофилами низкой плотности, генерирующими формирование NETs при участии комплемента. Проспективное наблюдательное исследование, в которое вошли 1000 пациентов с впервые выявленным раком и пациенты с прогрессией после ремиссии, показало, что уровни CitH3 и выраженность формирования NETs были независимыми биомаркерами развития венозного тромбоза (ВТЭ) [35].

Опухолевые клетки экспрессируют специфические молекулы адгезии, обеспечивающие фиксацию их к стенке кровеносного сосуда, взаимодействие с другими клетками организма, прежде всего эндотелием, лейкоцитами и тромбоцитами (см. рис. 2). Взаимодействие

с эндотелием принципиально важно для старта процессов тромбообразования. В этом процессе участвует несколько молекул адгезии, таких как E-селектин (для клеток карциномы HT-29M), молекула адгезии сосудистой клетки-1 (для A375M клеток 29M). В плазме крови онкологических больных повышена концентрация P-селектина. Этот белок выделяется активированными тромбоцитами и клетками эндотелия. На мышинных моделях при системном прокоагулянтном состоянии было отмечено резкое повышение концентрации P-селектина, при этом его ингибирование снижало вероятность тромбоза на мышинных моделях рака поджелудочной железы [36]. Было показано, что и у онкологических пациентов P-селектин является предиктором высокого риска ВТЭ [37]. Опухолевые клетки взаимодействуют с тромбоцитами путем связывания с интегрином $\alpha V/\beta$, интегрином $\alpha IIb/\beta 3$ или посредством взаимодействия P-селектина с гликопротеином s-Le(x) на муцин-продуцирующих карциномах или сульфатидами, выделяемыми некоторыми опухолевыми клетками. Взаимодействие между опухолевыми клетками, тромбоцитами и клетками эндотелия приводит к формированию клеточных агрегатов в просвете сосудов, которые сами по себе усиливают тромбообразование и окклюзию.

Некоторые виды опухолевых тканей представляют собой муцин-продуцирующие карциномы с абберантной экспрессией и нарушенным гликозилированием нескольких муцинов [38]. Гликозилированные фрагменты муцинов играют роль лигандов для селектинов, после взаимодействия с которыми происходит запуск тромбообразования опухолевой клеткой. Сами по себе муцины, выделенные из опухоли, не способны активировать тромбоциты *in vitro*, однако муцины, инкубированные с цельной кровью, активируют тромбоциты, что связано с их взаимодействием с лейкоцитарным L-селектином. При внутривенном введении муцинов мышам в эксперименте происходило массивное формирование тромбоцитарных тромбов. В своем исследовании В. Shao et al. показали, что в результате реципрокных взаимодействий между тромбоцитами и нейтрофилами с участием L-селектина P-селектин гликопротеин лиганда-1 на нейтрофилах и P-селектин тромбоцитов происходит выброс катепсина G нейтрофилами, известного агониста тромбоцитарной агрегации [39].

Опухоль формирует вокруг себя микроокружение с высоким уровнем гипоксии, которая сама по себе способствует развитию эндотелиальной дисфункции [40]. В ответ на гипоксию клетки эндотелия в большом количестве продуцируют фосфолипазу A2, что способствует повышению концентрации простагландинов и синтезу тромбоцит-активирующего фактора (ТАФ). ТАФ при этом не только является агонистом тромбоцитов, но и активирует нейтрофилы, усиливая их адгезию на стенке эндотелия. Кроме того, гипоксия приводит к экзцитозу телец Weibel-Palade, выделению фактора Виллебранда и P-селектина. Помимо этого, гипоксическое состояние повышает синтез АДФ опухолью, поддерживая прокоагулянтное состояние [41].

Молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями (DAMPs) (см. рис. 2), выделяются опухолевыми клетками в процессе гибели или других стрессовых реакций, не всегда приводящих к ней. В настоящее время их роль активно изучается [42]. DAMPs представляют собой гетерогенную группу молекул — сюда входят гистоны, HMGB1 (High Mobility Group Box 1), S100 протеины, белки острой фазы и др. Наибольшей прокоагулянтной

способностью из них обладают гистоны и HMGB1, учитывая их способность повышать активацию и агрегацию тромбоцитов [43] и активировать нейтрофилы, способствуя выделению NETs [44].

Пациент-ассоциированные факторы

На риск тромбоза при онкологическом процессе влияют различные факторы, связанные непосредственно с пациентом. Возраст старше 65 лет является одним из таких факторов для госпитализированных пациентов [45]. Также один из важных факторов — раса, например, для афроамериканцев риск ВТЭ выше, чем для азиатов. Следует учитывать и сопутствующие заболевания, такие как ожирение, хронические заболевания почек и т.д. Отдельно стоит отметить генетическую предрасположенность к тромбозу — генетические тромбофилии. Из них наибольшее значение в настоящее время уделяют мутации фактора V Лейден, мутации протромбина 20210A, которые в 4 раза повышают риск тромбоза у онкологических больных. Однако в этом вопросе нет однозначного ответа. Например, исследование, проведенное среди пациентов с желудочно-кишечными аденокарциномами, не выявило влияния на риск тромбоза мутации протромбина 20219A и полиморфизма MTHFR C677T. В исследовании, проведенном среди пациенток, находящихся на терапии тамоксифеном в связи с раком молочной железы, не было выявлено зависимости между наследственными тромбофилиями и риском тромбоза.

Факторы внешней среды

Оперативное вмешательство и лучевая терапия. Оперативное вмешательство повышает риск тромбоза у онкологических пациентов в 2 раза больше, чем у остальных больных. У онкологического больного по сравнению с пациентом без рака в 4 раза выше риск получить ТЭЛА в послеоперационном периоде. Такие факторы, как продолжительность оперативного вмешательства и анестезиологического пособия, полноценность циторедукции, длительность иммобилизации, вносят вклад в каждом конкретном случае.

В отличие от хирургического лечения, в отношении лучевой терапии не все так однозначно. Адыювантная лучевая терапия в сочетании с оперативным лечением или химиотерапией повышала риск ВТЭ у пациентов с глиомой или карциномой прямой кишки, при этом, как показали исследования, у пациенток с ранними стадиями рака шейки матки лучевая терапия риск ВТЭ не повышала.

Химио-, иммуно- и гормональная терапия. Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в течение многих лет, нет окончательного понимания механизмов, приводящих к тромбозу у онкологических пациентов при проведении химиотерапии. К возможным механизмам относятся как непосредственная цитотоксичность, повышение тромбогенного прокоагулянтного и снижение антикоагулянтного потенциалов, влияние на фибринолиз, активация тромбоцитов и усиление их агрегационной активности, так и повышение экспрессии тканевого фактора различными путями.

Наиболее изучена тема влияния химиотерапии на риск тромбоза при раке молочной железы. На ранних стадиях заболевания адыювантная химиотерапия повышает риск на 10% от исходных 1–2%. Пациентки в перименопаузе, получающие химиотерапию совместно с тамоксифеном, имеют значительно более высокий риск развития тромбоза, чем пациентки на химиотерапии без тамоксифена

(2,8% против 0,8%). Пациентки в постменопаузе, принимающие химиотерапию и тамоксифен, находятся в большей зоне риска, чем пациентки, использующие только тамоксифен (8% против 2,3%) или просто находящиеся под наблюдением (8% против 0,4%). Ангибиторы ароматазы, такие как анастрозол, обладают меньшим тромбогенным влиянием по сравнению с тамоксифеном.

Исследования показали, что 5-флуороурацил, используемый у пациентов с колоректальным раком, обладает протромботическим эффектом за счет снижения концентрации протеина С, усиления протеолиза фибриногена и цитотоксичности в отношении эндотелия. L-аспарагиназа увеличивает риск тромбозов у пациентов с острым лимфобластным лейкозом с 4 до 14%, снижая при этом концентрацию фибриногена, протеинов С и S, антитромбина, плазминогена, факторов X и XI, а также повышая содержание факторов V и VIII в плазме крови. Платиносодержащие препараты повышают риск тромбоза у пациентов с опухолями яичников, шейки матки и легких. Протромботической активностью обладают также блеомицин, митомицин С и кортикостероиды. Глюкокортикоиды способны повышать концентрацию в крови факторов VII, VIII, XI и фибриногена.

D. Lechner et al. выявили, что цисплатин увеличивает апоптоз клеток эндотелия с повышением концентрации прокоагулянтных эндотелиальных микрочастиц, которые запускают генерацию тромбина в обход тканевого фактора [46].

Еще одним протромботическим механизмом химиотерапии является непосредственная гепатотоксичность, в результате которой в крови снижается концентрация естественных антикоагулянтов, в том числе протеинов С, S, антитромбина. Химиотерапия также ответственна за индукцию апоптоза опухолевых клеток и клеток хозяина, запуск выделения цитокинов, повышающих экспрессию и активность тканевого фактора.

Наряду с химио- и гормональной терапией, иммунотерапия также продемонстрировала свои протромботические свойства у онкологических больных. Так, терапия талидомидом, леналидомидом в сочетании с дексаметазоном сочеталась с выраженным увеличением риска тромботических осложнений. Механизм тромботического влияния до конца не ясен, обсуждаются возможные эндотелиотоксичность, приобретенная резистентность к протеину С, а также дисрегуляция мощного активатора тромбоцитов катепсина G.

Таргетная терапия. Антиангиогенный препарат бевацизумаб представляет собой моноклональное антитело к СЭФР. Препарат используется в онкологии и уже заявил о своих протромботических свойствах в отношении развития артериального и венозного тромбозов, а также кровотечений [47]. Акситиниб — пероральный ингибитор рецептора тирозинкиназы на СЭФР и тромбоцитарных рецепторов фактора роста, который, как показали наблюдения, повышает риск развития мезентериальных тромбозов [48]. В систематическом обзоре было показано, что два других таргетных препарата — санитиниб и сорафениб — повышают риск именно артериальных, но не венозных тромбозов [49].

Гемопоэтические факторы роста. Терапия гемопоэтическими факторами роста имеет огромное значение в ведении онкологических больных. Препараты, стимулирующие эритропоэз (ПСЭ), используют при тяжелой анемии, гранулоцит-колониестимулирующие препараты (Г-КСП) и гранулоцит-макрофаг колониестимулирующие препараты (ГМ-КСП) незаменимы при нейтропении,

однако, как было показано, эти препараты увеличивают риск ВТЭ. Данные систематического обзора, включающего 27 рандомизированных исследований с участием 3287 онкологических пациентов, принимающих дарбепоедин или эпоэтин, демонстрируют повышенную частоту тромботических осложнений по сравнению с контрольной группой [50]. В исследовании на здоровых волонтерах Г-КСП значительно повышали агрегацию тромбоцитов.

Внутривенные катетеры. Давно известна взаимосвязь между внутривенной катетеризацией и тромбозом. Тромбозы у онкологических пациентов, ассоциированные с периферическим или центральным венозным катетером, зачастую могут быть бессимптомными, симптомы развиваются лишь у 12% пациентов [51]. Существует ряд факторов, способствующих развитию катетер-ассоциированных тромбозов у онкологических больных, к ним относятся: размер катетера (чем он больше, тем выше риск тромбоза); количество просветов (у многопросветных риск выше); место установки (чаще в левой половине тела); выбор позиции (выше риск при установке в периферические и центральную вену); материал катетера и способ его введения [52].

Оценка риска тромбоза у онкологических больных

471

По данным A.A. Khorana et al., у 4,1% госпитализированных онкологических пациентов развивается ВТЭ, у 3,4% — тромбоз глубоких вен, у 1,1% — тромбоз эмболия. Как было показано, риск зависел и от происхождения пациента: у афроамериканцев риск ВТЭ был выше (5,1%), у европейцев и испанцев — средний (4%), у азиатов — ниже среднего (3,3%). При раке поджелудочной железы риск достиг 8,1%, далее следовали другие интраабдоминальные неколоректальные раки (6,6%), рак яичников (5,6%), рак почки (5,6%) и миелома (5%). Реже всего ВТЭ отмечалась при заболеваниях головы и шеи (1,4%), раке простаты (1,9%) и раке молочной железы (2,3%). У пациентов на химиотерапии риск составлял 4,9%, без нее — 4%. Сопутствующие инфекционные заболевания, заболевания почек, легких, анемия, а также женский пол и гемотрансфузии повышали риск ВТЭ.

Большинство эпизодов ВТЭ происходит у онкологических пациентов на амбулаторном этапе, в связи с чем вопросы тромбопрофилактики имеют особое значение.

Учитывая повышенный риск тромбозов у пациентов с онкологическими заболеваниями, важна своевременная оценка системы гемостаза с прогнозированием риска. Этот риск строго персонифицирован. В течение последних лет для прогнозирования риска тромбоза у онкологических больных разработаны различные шкалы. Каждая из этих шкал (моделей стратификации риска) включает различные биологические и клинические факторы риска (описанные ранее), по-разному оценивая их клиническую значимость. В некоторых шкалах, таких как Khorana и PROTECT, используются основные клинические и лабораторные данные, в других необходимы сложновыполнимые и нестандартизированные тесты или генетическое тестирование. Примером таких шкал является Vienna с оценкой концентрации P-селектина и D-димера.

На данный момент с целью расчета риска тромбоза используются подсчет количества тромбоцитов (более 350), увеличение количества лейкоцитов (более 11), низкий гемоглобин (ниже 100), повышенная концентрация

Таблица 1. Модель расчета риска рак-ассоциированных тромбозов Khorana у амбулаторных пациентов на химиотерапии

Фактор риска	Балл
Источник опухоли: • очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок) • высокий риск (легкое, лимфома, органы женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, яички)	2 1
Количество тромбоцитов до химиотерапии — более 350 тыс./мкл	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии — более 11 тыс./мкл	1
Концентрация гемоглобина — менее 10 г/дл или использование препаратов стимуляторов гемопоэза	1
Индекс массы тела — более 35 кг/м ²	1

D-димера и фрагментов протромбина 1 + 2, повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ), повышение концентрации в плазме растворимой формы Р-селектина, фактора VIII, ТФ [53].

А.А. Khorana et al. разработали модель стратификации риска ВТЭ с использованием доступных клинических и лабораторных показателей у онкологических больных, принимающих химиотерапию амбулаторно [54] (табл. 1).

В модели учитываются пять факторов: тип или источник опухоли; количество тромбоцитов до начала химиотерапии — 350 тыс./мкл и выше; концентрация гемоглобина — до 10 г/дл; количество лейкоцитов — более 11 тыс./мкл; индекс массы тела (ИМТ) — 35 кг/м² и выше [55]. При подсчете риска 2 балла соответствуют опухолям

с крайне высокими рисками ВТЭ (рак желудка и поджелудочной железы), 1 бал — опухолям с высоким риском (рак легкого, лимфома, раки женских половых органов, яичек и мочевого пузыря), по 1 баллу отводится на каждый пункт в модели. Суммируя баллы, пациентов относят к группам низкого (0 баллов), среднего (1–2 балла) и высокого (3 балла и более) риска [56]. Приемлемость данной модели стратификации риска была позже подтверждена другими исследователями [57]. С. Ау et al. показали, что дополнительная оценка D-димера и Р-селектина повышает точность определения риска с использованием модели Vienna. Ограничением использования данной модели является недоступность в некоторых лабораториях реактивов, например, для определения Р-селектина. Другие модели представлены в табл. 2.

Таблица 2. Модели стратификации риска венозной тромбоземболии у онкологических больных

Шкала	Параметры для расчета
Шкала Khorana [58]	См. выше
Шкала Vienna [57]	Шкала Khorana +: • растворимый Р-селектин > 53,1 нг/л; • D-димер ≥ 1,44 мг/л
Шкала PROTECHT [59]	Шкала Khorana +: • платиносодержащая терапия; • гемцитабин
Шкала CONCO	Источник опухоли: • очень высокий риск — желудок и поджелудочная железа; • высокий риск — легкое, лимфома, органы женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, яички. Количество тромбоцитов до начала химиотерапии ≥ 350 × 10 ⁹ /л. Гемоглобин < 10 г/дл или использование стимуляторов эритропоэза. Количество лейкоцитов до начала химиотерапии > 11 × 10 ⁹ /л. Общесоматический статус ВОЗ ≥ 2
Шкала Tis-ONCO	Источник опухоли: • очень высокий риск — желудок, поджелудочная железа; • высокий риск — легкие, лимфома, органы женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, яички. Генетические факторы риска (герминальные полиморфизмы F5, F13 или SERPINA10). Индекс массы тела > 25 кг/м ² . Отягощенный ВТЭ наследственный анамнез
Шкала ONKOTEV	Шкала Khorana > 2. Метастатический рак. Отягощенный личный анамнез ВТЭ. Объективные признаки сосудистой компрессии или лимфостаз
Шкала COMPASS	Опухоли молочной железы, легких, яичников или колоректальный рак. Рак-ассоциированные факторы риска: • антрациклин или антигормональная терапия при раке молочной железы; • время с момента диагностики заболевания ≤ 6 мес; • центральный венозный катетер; • запущенная стадия рака. Предрасполагающие факторы риска: • сердечно-сосудистые факторы риска (≥ 2 заболевания периферических артерий, ишемический инсульт, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение); • недавняя госпитализация в острой фазе заболевания; • личный анамнез, отягощенный ВТЭ. Концентрация тромбоцитов до начала терапии ≥ 350 × 10 ⁹ /л

У онкологических больных на фоне оперативного лечения риск ВТЭ повышен в 2 раза, а тяжелой тромбоэмболии — в 3 раза по сравнению с неонкологическими пациентами хирургического стационара.

Определение концентрации D-димера в диагностике венозной тромбоэмболии

Повышение концентрации D-димера в сочетании с клиническими критериями Wells без использования инструментальных методов эффективны в диагностике ВТЭ у неонкологических пациентов. Онкологические пациенты имеют исходно повышенные концентрации D-димера, что ограничивает его использование в диагностике ВТЭ, учитывая этот факт, в данный момент диагностика ВТЭ в онкологии прежде всего опирается на радиологические методы [60]. Однако в исследовании F. Posch et al. было показано, что неинформативным является однократное исследование D-димера, оценка этого показателя в динамике дает возможность прогнозировать возможные риски с высокой долей вероятности [61]. У пациентов с низким риском ВТЭ D-димер оставался стабильно повышенным весь период наблюдения, а у пациентов с эпизодами тромботических осложнений отмечался резкий подъем показателя, предшествующий тромбозу.

Заключение

Несмотря на то что связь между онкологическими заболеваниями и тромбозом определена давно, исследования патогенеза тромбоза при раке продолжают. Установлено, что воспаление и тромбообразование играют важную роль в метастазировании у онкологических пациентов.

Все это открывает новые горизонты для разработки современных инновационных стратегий лечения онкологических больных и увеличения выживаемости. Выживаемость у онкологических пациентов во многом зависит от показателей гемостаза в связи не только с возможным метастазированием, но и с риском тромбоза, который у таких пациентов сохраняется на долгие годы.

Таким образом, данная группа пациентов объединена онкологическими заболеваниями, которые аналогично

наследственной тромбофилии являются независимым фактором риска тромбоза и требуют тщательного подбора и длительного проведения противотромботической профилактики и терапии. Идентификация риска тромбоза на основании современных знаний о проблеме у каждого отдельного пациента, использование современных методов для оценки новых показателей, свидетельствующих о повышенном риске, подбор препаратов для пред- и послеоперационной противотромботической профилактики, а также длительной адекватной противотромботической терапии являются основной стратегией, которая, дополняя имеющиеся в арсенале онколога возможности хирургии, химио-, иммуно- и лучевой терапии, позволит повысить выживаемость онкологических больных.

Дополнительная информация

Финансирование работы. Исследования выполнены и их результаты опубликованы за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. Е.В. Слуханчук — анализ и экспертная оценка информации статьи, поиск публикаций по теме статьи, системное изложение данных, систематизация и финальное редактирование обзора; В.О. Бицадзе — анализ и экспертная оценка информации статьи; А.Г. Тянь — поиск публикаций по теме статьи, системное изложение данных, систематизация и финальное редактирование обзора; Д.Х. Хизроева — поиск публикаций по теме статьи, системное изложение данных, поиск публикаций по теме статьи; М.В. Третьякова — поиск публикаций по теме статьи; А.Г. Солопова — поиск публикаций по теме статьи; Мэн Муян — поиск публикаций по теме статьи; И. Элалами — анализ и экспертная оценка информации статьи; Ж.-К. Гри — анализ и экспертная оценка информации статьи; Ай Джихан — поиск публикаций по теме статьи, системное изложение данных, систематизация и финальное редактирование обзора; А.Д. Макацария — анализ и экспертная оценка информации статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Wun T, White RH. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors. *Cancer Invest.* 2009;27 (Suppl 1):63–74. doi: <https://doi.org/10.1080/07357900802656681>
- O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M, et al. Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *J Thromb Haemost.* 2011;9(2):305–311. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04114.x>
- Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2009;27:4848–4857 doi: <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e3283592331>
- Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer.* 2010;102:S2–S9. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605599>
- Chen N, Ren M, Li R, et al. Bevacizumab promotes venous thromboembolism through the induction of PAI-1 in a mouse xenograft model of human lung carcinoma. *Mol Cancer.* 2015;14:140. doi: <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0418-x>
- Granger JM, Kontoyiannis DP. Etiology and outcome of extreme leukocytosis in 758 nonhematologic cancer patients: a retrospective, single-institution study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society.* 2009;115:3919–3923. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.24480>
- Blix K, Jensvoll H, Brækkan SK, Hansen J-B. White blood cell count measured prior to cancer development is associated with future risk of venous thromboembolism—the Tromsø study. *PLoS One.* 2013;8:e73447. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073447>
- Kim J-E, Lee N, Gu J-Y, et al. Circulating levels of DNA-histone complex and dsDNA are independent prognostic factors of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2015;135:1064–1069. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.03.014>
- Geddings JE, Hisada Y, Boulaftali Y, et al. Tissue factor-positive tumor microvesicles activate platelets and enhance thrombosis in mice. *J Thromb Haemost.* 2016;14:153–166. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.13181>

10. Gardiner C, Harrison P, Belting M, et al. Extracellular vesicles, tissue factor, cancer and thrombosis—discussion themes of the ISEV 2014 Educational Day. *J Extracell Vesicles*. 2015;4:26901. doi: <https://doi.org/10.3402/jev.v4.26901>
11. Stark K, Schubert I, Joshi U, et al. Distinct pathogenesis of pancreatic cancer microvesicle-associated venous thrombosis identifies new antithrombotic targets in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:772–786. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310262>
12. Geddings JE, Mackman N. Tumor-derived tissue factor—positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*. 2013;122:1873–1880. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460139>
13. Shindo K, Aishima S, Ohuchida K, et al. Podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts enhances tumor progression of invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Mol Cancer*. 2013;12:168. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-168>
14. Gagliano N, Celesti G, Tacchini L, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic ductal adenocarcinoma: Characterization in a 3D-cell culture model. *World J Gastroenterol*. 2016;22(18):4466–4483. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i18.4466>
15. Payne H, Ponomaryov T, Watson SP, et al. Mice with a deficiency in CLEC-2 are protected against deep vein thrombosis. *Blood*. 2017;129:2013–2020. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-742999>
16. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers*. 2018;10:380. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers10100380>
17. Chrysanthopoulou A, Kambas K, Stakos D, et al. Interferon lambda1/IL-29 and inorganic polyphosphate are novel regulators of neutrophil-driven thromboinflammation. *The Journal of Pathology*. 2017;243:111–122. doi: <https://doi.org/10.1002/path.4935>
18. Abdol Razak N, Elaskalani O, Metharom P. Pancreatic cancer-induced neutrophil extracellular traps: A potential contributor to cancer-associated thrombosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):487. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18030487>
19. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303:1532–1535. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
20. Von Brühl M-L, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209(4):819–835. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20112322>
21. Brill A, Fuchs T, Savchenko A, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost*. 2012;10:136–144. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x>
22. Leal AC, Mizurini DM, Gomes T, et al. Tumor-derived exosomes induce the formation of neutrophil extracellular traps: Implications for the establishment of cancer-associated thrombosis. *Sci Rep*. 2017;7:1–12. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06893-7>
23. Brinkmann V. Neutrophil extracellular traps in the second decade. *J Innate Immun*. 2018;10:414–421. doi: <https://doi.org/10.1159/000489829>
24. Lam FW, Cruz MA, Parikh K, et al. Histones stimulate von Willebrand factor release in vitro and in vivo. *Haematologica*. 2016;101:e277. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.140632>
25. McDonald B, Davis RP, Kim S-J, et al. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood*. 2017;129:1357–1367. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-741298>
26. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:1777–1783. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.242859>
27. Mauracher LM, Posch F, Martinod K, et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2018;16:508–518. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.13951>
28. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med*. 2018;10(436):eaan8292. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan8292>
29. Schedel F, Mayer-Hain S, Pappelbaum KI, et al. Evidence and impact of neutrophil extracellular traps in malignant melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2020;33:63–73. doi: <https://doi.org/10.1111/pcmr.12818>
30. Teixeira Á, Garasa S, Gato M, et al. Cxcr1 and cxcr2 chemokine receptor agonists produced by tumors induce neutrophil extracellular traps that interfere with immune cytotoxicity. *Immunity*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.001>
31. Khizroeva J, Makatsariya A, Bitsadze V, et al. Laboratory monitoring of COVID-19 patients and importance of coagulopathy markers. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14:132–147. doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.141>
32. Yang L-Y, Luo Q, Lu L, et al. Increased neutrophil extracellular traps promote metastasis potential of hepatocellular carcinoma via provoking tumorous inflammatory response. *Journal of Hematology & Oncology*. 2020;13:1–15. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0836-0>
33. Makatsariya A, Slukhanchuk E, Bitsadze V, et al. COVID-19, neutrophil extracellular traps and vascular complications in obstetric practice. *J Perinat Med*. 2020;48(9):985–994. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0280>
34. White C, Noble SI, Watson M, et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDEN): A prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol*. 2019;6:e79–e88. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30215-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30215-1)
35. Grilz E, Mauracher LM, Posch F, et al. Citrullinated histone H3, a biomarker for neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of mortality in patients with cancer. *Br J Haematol*. 2019;186:311–320. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.15906>
36. Meier TR, Myers Jr DD, Wroblewski SK, et al. Prophylactic P-selectin inhibition with PSI-421 promotes resolution of venous thrombosis without anticoagulation. *Thromb Haemostas*. 2008;99:343–351. doi: <https://doi.org/10.1160/TH07-10-0608>
37. Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood*. 2008;112:2703–2708. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-142422>
38. Kaur S, Kumar S, Momi N, et al. Mucins in pancreatic cancer and its microenvironment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:607–620. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.120>
39. Shao B, Wahrenbrock MG, Yao L, et al. Carcinoma mucins trigger reciprocal activation of platelets and neutrophils in a murine model of Trousseau syndrome. *Blood*. 2011;118:4015–4023. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-368514>
40. Muz B, de la Puente P, Azab F, et al. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia*. 2015;3:83. doi: <https://doi.org/10.2147/HP.S93413>
41. Di Virgilio F, Adinolfi E. Extracellular purines, purinergic receptors and tumor growth. *Oncogene*. 2017;36:293–303. doi: <https://doi.org/10.1038/onc.2016.206>
42. Hernandez C, Huebener P, Schwabe RF. Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword. *Oncogene*. 2016;35:5931–5941. doi: <https://doi.org/10.1038/onc.2016.104>
43. Yang X, Wang H, Zhang M, et al. HMGB1: a novel protein that induced platelets active and aggregation via Toll-like receptor-4, NF-κB and cGMP dependent mechanisms. *Diagn Pathol*. 2015;10:134. doi: <https://doi.org/10.1186/s13000-018-0747-3>
44. Tadie J-M, Bae H-B, Jiang S, et al. HMGB1 promotes neutrophil extracellular trap formation through interactions with Toll-like receptor 4. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;304(5):L342–L349. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00151.2012>

45. Khorana AA. The NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease: Strategies for improving VTE prophylaxis in hospitalized cancer patients. *Oncologist*. 2007;12(11):1361–1370. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-11-1361>
46. Lechner D, Kollars M, Gleiss A, et al. Chemotherapy-induced thrombin generation via procoagulant endothelial microparticles is independent of tissue factor activity. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2445–2452. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02788.x>
47. Keefe D, Bowen J, Gibson R, et al. Noncardiac vascular toxicities of vascular endothelial growth factor inhibitors in advanced cancer: A review. *Oncologist*. 2011;16:432. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0271>
48. Rugo HS, Herbst RS, Liu G, et al. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: Pharmacokinetic and clinical results. *J Clin Oncol*. 2005;23:5474–5483. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.192>
49. Choueiri TK, Schutz F, Je Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2280–2285. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.2757>
50. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: Results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(7):489–498. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji087>
51. Shivakumar SP, Anderson DR, Couban S. Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. *J Clin Oncol*. 2009;27:4858–4864. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.6126>
52. Verso M, Agnelli G, Kamphuisen PW, et al. Risk factors for upper limb deep vein thrombosis associated with the use of central vein catheter in cancer patients. *Intern Emerg Med*. 2008;3(2):117–122. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-008-0125-3>
53. Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119:648–655. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.27772>
54. Khorana AA. Cancer and coagulation. *Am J Hematol*. 2012;87 (Suppl 1):S82–S87. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.23143>
55. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902–4907. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V104.11.2586.2586>
56. Khorana AA. Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(7):789–797. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V104.11.2586.2586>
57. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116:5377–5382. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270116>
58. Khorana AA, Francis CW. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: appraising the first decade and developing the future. *Thromb Res*. 2018;164:S70–S76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.036>
59. Verso M, Agnelli G, Barni S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: The Protecht score. *Intern Emerg Med*. 2012;7:291. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0784-y>
60. Sohne M, Kruij M, Nijkeuter M, et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1042–1046. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0784-y>
61. Posch F, Riedl J, Reitter E-M, et al. Dynamic assessment of venous thromboembolism risk in patients with cancer by longitudinal D-Dimer analysis: A prospective study. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1348–1356. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14774>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Слуханчук Екатерина Викторовна, к.м.н. [*Ekaterina V. Slukhanchuk*, MD, PhD];

адрес: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2 [address: 2, Abrikosovsky pereulok, 119991, Moscow, Russia];

e-mail: beloborodova@rambler.ru, SPIN-код: 7423-8944, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>

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

Тян Анатолий Геннадьевич, к.м.н. [*Anatoly G. Tyan*, MD, PhD], e-mail: tag-75@mail.ru, SPIN-код: 6960-9405, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1659-4256>

Хизроева Джемалия Хизроевна, д.м.н., профессор [*Jamilya H. Khizroeva*, MD, PhD, Professor]; e-mail: jamatotu@gmail.com, SPIN-код: 8225-4976, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>

Третьякова Мария Владимировна, к.м.н. [*Maria V. Tretyakova*, MD, PhD]; e-mail: tretyakova777@yandex.ru, SPIN-код: 1463-0065, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>

Солопова Антонина Григорьевна, д.м.н., профессор [*Antonina G. Solopova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: antoninasolopova@yandex.ru, SPIN-код: 5278-0465, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>

Муян Мен, аспирант [*Meng Muyang*, PhD Student]; e-mail: mmy88888@163.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8326-556X>

Элалами Исмаил, д.м.н., профессор [*Ismail Elalamy*, MD, PhD, Professor]; e-mail: ismail.elalamy@aphp.fr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>

Гри Жан-Кристоф, профессор [*Gris Jean-Christophe*, MD, PhD, Professor]; e-mail: jean.christophe.gris@chu-nimes.fr; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>

Ай Сухан, профессор [*Cihan Ay*, MD, Professor]; e-mail: cihan.ay@hotmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2607-9717>

Макацария Александр Давидович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Alexander D. Makatsariya*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: gemostasis@mail.ru, SPIN-код: 7538-2966, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>