

<https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-127-137>



Оригинальная статья / Original article

## Маркеры активации гемостаза и повреждения эндотелия у пациентов с активным онкологическим заболеванием

А.Б. Добровольский<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>, [abdobrovolsky@inbox.ru](mailto:abdobrovolsky@inbox.ru)

Ю.А. Федоткина<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>, [juliafedotkina@mail.ru](mailto:juliafedotkina@mail.ru)

Е.В. Титаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>, [evlti@mail.ru](mailto:evlti@mail.ru)

О.О. Фролкова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>, [olga.o.frolkova@yandex.ru](mailto:olga.o.frolkova@yandex.ru)

Е.П. Панченко<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

<sup>2</sup> Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26

### Резюме

**Введение.** Основными факторами, провоцирующими активацию свертывания крови у онкологических больных, считаются повышенная экспрессия тканевого фактора клетками опухоли, образование прокоагулянтных микрочастиц и секреция провоспалительных цитокинов, активирующих лейкоциты и клетки эндотелия.

**Цель исследования** – изучить особенности маркеров активации гемостаза и повреждения эндотелия у пациентов с активным онкологическим заболеванием.

**Материалы и методы.** В исследование включались пациенты с активным онкологическим заболеванием. Определялись следующие биомаркеры: фибриноген (Fg), фактор фон Виллебранда (vWF), D-димер (D-d), фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15), фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A).

**Результаты.** В исследование было включено 22 пациента с активным раком. Медиана наблюдения за больными составила 180 дней (минимум 90, максимум 240). Наличие метастатического поражения обнаружено у 62% пациентов. По завершении периода наблюдения (через 6 мес.) ремиссия основного заболевания отмечена у 45,5% пациентов, а у 54,5% констатировано прогрессирование онкопроцесса. Уровень GDF-15 варьировал в пределах от 1486 до 11 722 пкг/мл и у всех больных был выше нормальных значений. Значительная вариабельность была выявлена и по уровню VEGF-A – от 1 до 2944 пкг/мл, и только у 7 (32%) пациентов его уровень соответствовал нормальным значениям (0–66 пкг/мл). Высокие уровни Fg (> 3,6 г/л), D-d (> 500 нг/мл) и vWF (> 160%) были выявлены у 19 (86%), 18 (82%) и 17 (77%) больных соответственно.

**Выводы.** Проведенное пилотное исследование демонстрирует выраженную активацию системы свертывания крови и повреждения эндотелия у больных активным раком, получающих химиотерапию и имеющих высокий риск венозных тромбозмимических осложнений. Обнаруженная взаимосвязь маркеров, характеризующих активацию свертывания крови (D-d) и повреждение эндотелия (vWF), с прогрессированием онкопроцесса диктует необходимость их дальнейшего изучения у данной категории больных.

**Ключевые слова:** активация свертывающей системы крови, маркеры гемостаза, маркеры повреждения эндотелия, рак-ассоциированные венозные тромбозы, химиотерапия

**Благодарности:** работа проводилась при поддержке компании «Пфайзер», финансирование из средств договора пожертвования для поддержки исследовательского проекта ФГБУ «НМИЦ кардиологии» от 26 ноября 2019 г., выделенных ООО «Пфайзер Инновации».

**Для цитирования:** Добровольский А.Б., Федоткина Ю.А., Титаева Е.В., Фролкова О.О., Панченко Е.П. Маркеры активации гемостаза и повреждения эндотелия у пациентов с активным онкологическим заболеванием. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):127–137. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-127-137>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Markers of hemostasis activation and endothelial damage in patients with active cancer

Anatoly B. Dobrovolsky<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>, [abdobrovolsky@inbox.ru](mailto:abdobrovolsky@inbox.ru)

Yulia A. Fedotkina<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>, [juliafedotkina@mail.ru](mailto:juliafedotkina@mail.ru)

Elena V. Titaeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>, [evlti@mail.ru](mailto:evlti@mail.ru)

Olga O. Frolkova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>, [olga.o.frolkova@yandex.ru](mailto:olga.o.frolkova@yandex.ru)

Elizaveta P. Panchenko<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

<sup>2</sup> Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia

## Abstract

**Introduction.** Increased expression of tissue factor by tumor cells, formation of procoagulant microparticles and secretion of proinflammatory cytokines that activate leukocytes and endothelial cells are considered to be the main factors provoking blood coagulation activation in cancer patients.

**The aim of the investigation** was to study the peculiarities of hemostasis activation markers and endothelial damage in patients with active cancer.

**Materials and methods.** Patients with active cancer were included in the study. We determined the following biomarkers: fibrinogen (Fg), von Willebrand factor (vWF), D-dimer (D-d), growth differentiation factor 15 (GDF-15), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A).

**Results.** Twenty-two patients with active cancer were included in the study. The median follow-up of the patients was 180 days (minimum 90, maximum 240). The presence of metastatic lesion was found in 62% of patients. At the end of the follow-up period (after 6 months) remission of the underlying disease was observed in 45.5% of patients, and 54.5% of patients were found to have progressed oncoprocess. GDF-15 levels ranged from 1486 to 11,722 pg/ml and were above normal values in all patients. Significant variability was also revealed in the level of VEGF-A - from 1 to 2944 pg/ml, and only in 7 (32%) patients its level corresponded to normal values (0–66 pg/ml). High levels of Fg (>3.6 g/L), D-d (>500 ng/ml), and vWF (>160%) were detected in 19 (86%), 18 (82%), and 17 (77%) patients, respectively.

**Conclusions.** The pilot study demonstrates a pronounced activation of the blood coagulation system and endothelial damage in patients with active cancer receiving chemotherapy and having a high risk of venous thromboembolic complications. The detected relationship of markers characterizing blood coagulation activation (D-d) and endothelial damage (vWF) with the progression of oncoprocess necessitates their further study in this category of patients.

**Keywords:** coagulation system activation, hemostasis markers, endothelial damage markers, cancer-associated venous thrombosis, chemotherapy

**Acknowledgments:** the work was carried out with the support of Pfizer, funded from the donation agreement to support the research project of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Cardiology dated November 26, 2019, allocated by Pfizer Innovations LLC.

**For citation:** Dobrovolsky A.B., Fedotkina Yu.A., Titaeva E.V., Frolkova O.O., Panchenko E.P. Markers of hemostasis activation and endothelial damage in patients with active cancer. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):127–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-127-137>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Онкологическое заболевание – один из наиболее значимых факторов риска тромботических осложнений. Прежде всего это венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен и тромбоемболию легочной артерии, которые часто осложняют течение злокачественных новообразований, особенно в условиях медикаментозного и хирургического противоопухолевого лечения. Основными факторами, провоцирующими активацию системы свертывания крови у онкологических больных, считаются повышенная экспрессия тканевого фактора клетками опухоли, образование

прокоагулянтных микрочастиц и секреция провоспалительных цитокинов, активирующих лейкоциты и клетки эндотелия [1–4].

К настоящему времени накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о том, что тромбин, образующийся в результате активации системы свертывания крови, обеспечивает не только образование тромбов, но и участвует в регуляции проницаемости эндотелия, воспаления и регенерации тканей – процессов, играющих важную роль в патогенезе многих заболеваний, включая онкологические. Направленность действия тромбина и возможность выполнения им функций с противоположной

(пато) физиологической значимостью определяются местом действия, от которого зависит доступность субстратов, модуляторов его активности (кофакторов) и ингибиторов, конкурирующих друг с другом за связывание с экзосайтами тромбина. Основным регулятором действия тромбина является эндотелий. В области повреждения стенки сосуда тромбин проявляет прокоагулянтные и провоспалительные активности, а при контакте с неповрежденным эндотелием он связывается с тромбомодулином и активирует протеин С, обладающий антикоагулянтными и противовоспалительными активностями [5].

Клеточные эффекты тромбина и других протеаз системы свертывания крови реализуются через активируемые протеазами рецепторы (Protease-activated receptors, PAR), которых идентифицировано 4 типа (PAR 1–4). Наиболее изученным является PAR-1, который экспрессируется практически всеми клетками крови (за исключением эритроцитов), стенками сосудов и опухолей. Механизм активации PAR-рецепторов заключается в отщеплении N-концевого пептида от внеклеточной части рецептора, что приводит к экспозиции нового N-конца, который связывается со второй внеклеточной петлей рецептора и таким образом инициирует передачу сигналов внутрь клетки. Физиологическая направленность передаваемых сигналов определяется участком расщепления и взаимодействием PAR-рецепторов с другими рецепторами на мембране и белками, участвующими во внутриклеточной сигнализации [6].

Расщепление PAR-1 тромбином по Arg-41 активирует провоспалительные реакции – повышает проницаемость эндотелия, секрецию фактора фон Виллебранда (vWF) и Р-селектина, что способствует связыванию циркулирующих в крови

клеток с субэндотелиальным матриксом. Связывание тромбоцитов с опухолевыми клетками предохраняет их в кровотоке от повреждений, вызванных силой сдвига, и разрушений клетками иммунной системы. Кроме этого, при активации тромбоциты секретируют трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), которые стимулируют рост опухолевых клеток и образование метастазов. С другой стороны, расщепление PAR-1 активированным протеином С по Arg-46 стабилизирует эндотелий и ингибирует провоспалительные реакции, что может ограничивать рост опухолей и образование метастазов [6, 7].

Важная роль компонентов системы гемостаза в патогенезе онкологических заболеваний подтверждается и данными клинических исследований. У больных, находящихся на длительной терапии варфарином или аспирином, частота выявления рака ниже, а у носителей протромботических мутаций – выше, чем в популяции [8–11].

**Целью** нашего исследования явились изучение особенностей маркеров активации гемостаза и повреждения эндотелия у пациентов с активным онкологическим заболеванием и поиск взаимосвязи изученных биомаркеров с исходами пациентов на протяжении 6 мес. наблюдения.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование включались пациенты с активным онкологическим заболеванием, которым планировался курс химиотерапевтического лечения (ХТ), перед началом курса ХТ проводился забор образцов крови для определения биомаркеров. Протокол предусматривал наблюдение за пациентами в течение 6 мес. В исследование включались пациенты старше 18 лет с активным

онкозаболеванием с локализацией первичной опухоли в поджелудочной железе, легких, колоректальной области кишечника, яичниках, яичках или опухолевые заболевания лимфойдной ткани (лимфомы различной локализации) 1–4-й стадии роста и инвазии опухоли по системе TNM (Tumor, Node, Metastasis – опухоль, узел, метастазы).

*Критериями включения* также были следующие признаки: высокий риск развития ВТЭО ( $\geq 3$  баллов по шкале Хорана), прогноз жизни  $\geq 6$  мес., количество тромбоцитов  $\geq 80$  тыс. в 1 мкл, клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин.

В исследование *не включались* больные с симптомным или бессимптомным ВТЭО, метастатическим поражением головного мозга, а также с наличием показаний к терапии антикоагулянтами (фибрилляция предсердий, ВТЭО, искусственные клапаны сердца), с острым коронарным синдромом, активным кровотечением, беременностью.

### АНАЛИЗИРУЕМЫЕ БИОМАРКЕРЫ

Для изучения были выбраны биомаркеры, заинтересованность которых при активном раке была продемонстрирована в экспериментальных, а также ряде пилотных клинических исследований. Фибриноген (Fg) определяли по методу Клауса, vWF – иммунотурбидиметрическим методом с использованием диагностикумов STA-Fg и Liatest vWF производства Stago. Измерения выполнялись на автоматическом анализаторе STA-compact. Все остальные маркеры определялись ручным иммуноферментным анализом с использованием следующих диагностикумов: D-димер (D-d) – Asserachrom D-Di производства Stago; фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15) – Human GDF-15/MIC-1 ELIZA производства BioVendor; фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) – Human VEGF-A ELISA kit производства ThermoFisher Scientific.

### Статистическая обработка

Статистический анализ данных проводили с использованием статистических программ STATISTICA 12 и MedCalc. Уровни исследуемых маркеров представлены в виде медианы (Me), в скобках указан интерквартильный размах (ИКР). Межгрупповые различия оценивались с использованием U-критерия Манна – Уитни. Достоверными считались значения  $p < 0,05$ . Для оценки предсказательной значимости исследуемых маркеров на прогрессирование онкозаболевания использовался ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с определением площади (AUC) под кривой ошибок (ROC-кривой), а также модель логистической регрессии.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 22 пациента. В зависимости от локализации первичной опухоли пациенты разделились следующим образом: желудочно-кишечный тракт – 15 (68,2%), легкие – 6 (27,3%), у 1 пациента (4,5%) была В-клеточная лимфома.

Медиана наблюдения за больными составила 180 дней (минимум 90, максимум 240). Медиана возраста – 59 лет (54–66). Большинство больных (76,0%) были мужского пола. Индекс массы тела (ИМТ) составил  $24 \text{ кг/м}^2$  (21–31). Наличие метастатического поражения обнаружено у 62% пациентов. Большинство больных (77%) имели T3 и T4 стадии роста и инвазии опухоли по системе TNM. У 18% пациентов до начала курса ХТ было проведено хирургическое лечение опухоли.

Все пациенты, вошедшие в исследование, имели высокий риск ВТЭО (сумма баллов по шкале Хорана составила 3 (ИКР 3–4)), поэтому всем пациентам в течение периода наблюдения проводилась медикаментозная профилактика апиксабаном (2,5 мг

2 раза в день). Венозных тромбозов за период наблюдения зафиксировано не было. За время наблюдения было одно фатальное кровотечение у пациента с раком легкого.

По завершении 6-месячного периода наблюдения ремиссия основного заболевания отмечена у 45,5% пациентов, а у 54,5% констатировано прогрессирование онкопроцесса. Среди пациентов с прогрессированием

онкопроцесса один пациент с раком легкого умер по причине легочного кровотечения из эрозированного сосуда при распаде опухоли. Клиническая характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

Из исследованных биомаркеров у онкологических больных наибольшие отклонения от нормальных значений были выявлены по уровням GDF-15, VEGF-A и D-d (*табл. 2*).

Уровень GDF-15 варьировал в пределах от 1486 до 11 722 пкг/мл и у всех больных был выше нормальных значений. Значительная вариабельность была выявлена и по уровню VEGF-A – от 1 до 2944 пкг/мл, и только у 7 (32%) пациентов его уровень соответствовал нормальным значениям (0–66 пкг/мл). Высокие уровни Fg (> 3,6 г/л), D-d (> 500 нг/мл) и vWF (> 160%) были выявлены у 19 (86%), 18 (82%) и 17 (77%) больных соответственно.

В наибольшей степени исследованные показатели зависели от локализации первичной опухоли. У больных с поражением легких уровни Fg, GDF-15 и VEGF-A были достоверно выше, чем у пациентов с поражением желудочно-кишечного тракта.

За период наблюдения у 10 больных отмечена ремиссия, а у 12 – прогрессирование онкопроцесса. У пациентов с прогрессированием заболевания уровень D-d был в 2,6 раза выше ( $p = 0,015$ ), чем у больных с ремиссией и наблюдалась тенденция к более высоким значениям vWF ( $p = 0,15$ ), чем у больных с ремиссией. Проведение ROC-анализа дало возможность определить пороговые значения для D-d > 1121 нг/мл и vWF > 189%, позволяющие с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью оценивать вероятность прогрессирования онкопроцесса (*рис. 1, 2*). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,755 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,52–0,93), чувствительность – 81,8%, специфичность – 70,0%.

**ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика пациентов с активным онкопроцессом**  
**TABLE 1. Clinical characteristics of patients with active cancer process**

Показатель	Значение, n (%)
Пол: • мужчины; • женщины	16 (76,0%) 6 (28,6%)
Возраст, Me (min – max), лет	59 (54–66)
ИМТ, Me (min – max) кг/м <sup>2</sup>	24 (21–31)
Локализация первичной опухоли: • желудочно-кишечный тракт; • легкие; • лимфома	15 (68,2) 6 (27,3) 1 (4,5)
Наличие метастатического поражения	12 (54,4%)
Стадии роста опухоли: • T2; • T3; • T4	5 (23%) 7 (32%) 10 (45%)
Хирургическое лечение опухоли до включения в исследование	4 (18%)
Гемоглобин ≤ 100 г/л	6 (28%)
Тромбоциты ≥ 350 × 10 <sup>9</sup> /л	14 (63,6%)
Лейкоциты > 11 × 10 <sup>9</sup> /л	10 (45,45%)
Сахарный диабет	2 (9,5%)
Ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз	4 (18,1%)
Артериальная гипертония	3 (13,6%)

**ТАБЛИЦА 2. Исследованные биомаркеры у пациентов с активным онкопроцессом и высоким риском венозных тромбозных осложнений**  
**TABLE 2. Investigated markers in patients with active cancer process and high risk of venous thromboembolic complications**

Биомаркеры	Все больные, n = 22 (1)	Первичная локализация опухоли		Метастатические поражения		Клинические исходы онкозаболевания		P
		ЖКТ, n = 15 (2)	Легкие, n = 6 (3)	Да (+), n = 13 (4)	Нет (-), n = 9 (5)	Прогрессирование, n = 12 (6)	Ремиссия, n = 10 (7)	
D-димер, нг/мл	1417 (578–1646)	1121 (580–1783)	1518 (1184–1683)	1449 (766–1827)	580 (399–1529)	1479 (1439–1870)	570 (300–1487)	P(2–3) = 0,31 P(4–5) = 0,065 P(6–7) = 0,015
Фибриноген, г/л	4,5 (3,94–4,99)	4,15 (3,65–4,68)	5,22 (4,5–6,25)	4,1 (3,6–4,7)	4,6 (4,3–6,0)	4,7 (3,9–5,3)	4,2 (3,6–4,9)	P(2–3) = 0,02 P(4–5) = 0,15 P(6–7) = 0,41
Фактор фон Виллебранда, %	199 (160–285)	190 (147–310)	228 (185–347)	190 (145–216)	254 (181–360)	205 (168–351)	181 (165–203)	P(2–3) = 0,28 P(4–5) = 0,27 P(6–7) = 0,15
Фактор дифференцировки роста 15, пкг/мл	4813 (2335–6527)	3463 (2123–5638)	7392 (5356–9915)	4138 (2572–6619)	4158 (1833–6402)	4485 (2572–5996)	3821 (1573–6766)	P(2–3) = 0,010 P(4–5) = 0,72 P(6–7) = 0,59
Фактор роста эндотелия сосудов А, нг/мл	96,1 (57,5–182)	90,5 (34,9–114)	191 (109–371)	149 (86,8–216)	119 (73,2–213)	107 (66,0–190)	85,2 (29,8–109)	P(2–3) = 0,03 P(4–5) = 0,76 P(6–7) = 0,39

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала Ме (ИКР).

К концу периода наблюдения частоты прогрессирования онкопроцесса в группах больных с уровнями D-d и vWF, превышающими определенные ROC-анализом отрезные значения, составили соответственно 75,0 и 83,3%. По данным логистического регрессионного анализа, вероятность прогрессирования онкопроцесса при превышении пороговых уровней как D-d, так и vWF повышается в 10 раз. Это позволяет рассматривать данные показатели в качестве независимых коагуляционных предикторов прогрессирования онкопроцесса (рис. 1, 2).

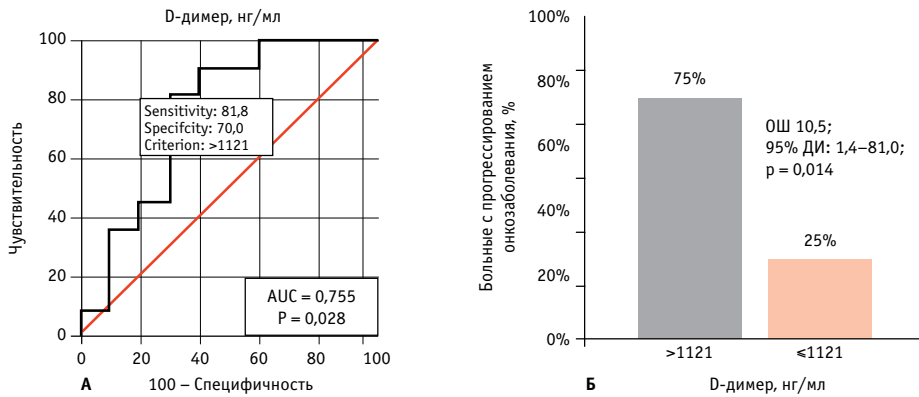
Анализ корреляции не выявил значимой зависимости между уровнями D-d и vWF ( $p = 0,83$ ). Это позволило включить их в многофакторный регрессионный анализ, который показал, что обе переменные независимо

связаны с прогрессированием онкопроцесса. Статистическая мощность модели, включающая указанные два фактора, оказалось высокой:  $\chi^2 5,9$ , отношение шансов для обеих переменных 2,2 (95% ДИ: 1,36–81,0;  $p = 0,014$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наша работа была выполнена как пилотный проект, направленный на поиск перспективных биомаркеров, которые смогут помочь в определении риска ВТЭО и прогрессирования онкопроцесса. В исследование включались пациенты с активным онкологическим заболеванием и высоким риском ВТЭО в соответствии с существующим определением, что сделало необходимым назначение профилактической дозы апиксабана на весь период проведения химиотерапевтического

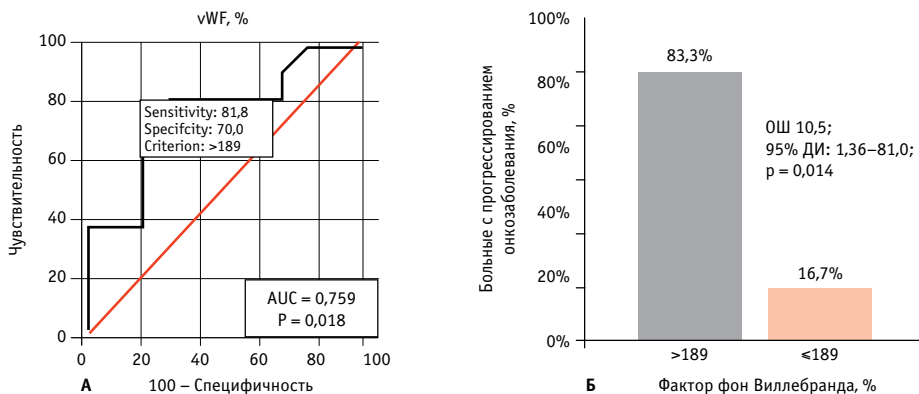
**РИСУНОК 1. D-димер и прогрессирование онкозаболевания (результаты ROC-анализа)**  
**FIGURE 1. D-dimer and cancer progression (results of ROC analysis)**



А) поиск отрезного значения уровня D-димера, характеризующего высокий риск прогрессирования онкопроцесса, Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность, Criterion – отрезное значение;

Б) частота прогрессирования онкозаболевания в группах больных с высоким (> 1121) и низким (≤ 1121) уровнем D-димера.

**РИСУНОК 2. Фактор фон Виллебранда и прогрессирование онкопроцесса (результаты ROC-анализа)**  
**FIGURE 2. Von Willebrand factor and progression of cancer (ROC analysis)**



А) поиск отрезного значения уровня фактора фон Виллебранда, характеризующего высокий риск прогрессирования онкопроцесса, Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность, Criterion – отрезное значение;

Б) частота прогрессирования онкозаболевания в группах больных с высоким (> 189%) и низким (≤ 189%) уровнем фактора фон Виллебранда.

лечения. Несмотря на исходно высокий риск ВТЭО как по клиническим характеристикам, так и по уровню таких общеизвестных маркеров гиперкоагуляции, как D-d, Fg и vWF, эпизодов ВТЭО в течение 6 мес. наблюдения выявлено не было. Возможно, это связано с небольшим количеством больных, но мы полагаем, что основной причиной послужило назначение профилактической дозы аписабана, тем более что подобные данные были получены в исследовании AVERT [12]. Особенностью пациентов с активным раком является наличие клинических исходов (прогрессирование заболевания) у значительной части (половины) больных.

Наши данные подтверждают наличие взаимосвязи между системой свертывания крови и онкопроцессом. Уровень D-d – важнейшего маркера активации системы свертывания крови – у пациентов с активным раком был повышен в несколько раз. Более того, обнаружено, что у 10 больных с ремиссией онкопроцесса в течение 6 мес. исходный уровень D-d оказался ниже, чем у 12 пациентов с прогрессированием заболевания. Уровень Fg у пациентов с активным раком также оказался существенно выше нормы: наиболее высоким он был у пациентов с онкопроцессом в легких. Даже на таком небольшом материале нам удалось найти отрезную точку значения D-d ( $> 1121$  нг/мл), наличие которой повышает шанс прогрессирования онкопроцесса в 10 раз.

Общедоступный маркер повреждения эндотелия vWF также был повышен у больных с активным раком, наиболее высокие значения отмечались у больных с раком легких и у пациентов с прогрессированием онкозаболевания. Проведение ROC-анализа позволило определить, что значение, превышающее 189%, повышает шанс прогрессирования онкозаболевания в 10 раз. Включение

D-d и vWF в многофакторный регрессионный анализ сохранило их одновременную значимость в прогрессировании онкопроцесса.

У всех обследованных больных выявлено значительное повышение уровня GDF-15, который является одним из представителей суперсемейства TGF- $\beta$  и оказывает аутокринную регуляцию клеток-продуцентов. В норме GDF-15 экспрессируется преимущественно клетками репродуктивных органов, но его синтез может значительно повышаться и в других органах под влиянием разнообразных стимулов, включая нарушения углеводного обмена, активацию окислительного стресса, повышение уровня провоспалительных цитокинов, ангиотензина II и ряда других факторов [13].

Например, в нашем предыдущем исследовании было показано, что у больных фибрилляцией предсердий, имеющих сопутствующую ишемическую болезнь сердца, среднее содержание GDF-15 составило 1270 (953–1778) пкг/мл, и его уровень коррелировал с величиной индекса SYNTAX II, распространенностью атеросклеротических поражений, уровнями D-d и глюкозы [14]. У онкологических больных концентрация GDF-15 может повышаться в сотни раз, и в ряде работ была показана корреляция его уровня с прогрессированием заболевания [15]. В нашем исследовании наиболее высокие значения GDF-15 определялись у больных с поражением легких. Также обращало на себя внимание, что у пациентов с наступившей на фоне терапии ремиссией онкологического заболевания уровень GDF-15 был несколько ниже, чем у пациентов с прогрессированием заболевания (3821 против 4485 пг/мл), но различия не достигали уровня статистической значимости.

Основной функцией VEGF-A является образование кровеносных сосудов, что необходимо для нормального роста тканей



и заживления ран, но также он может играть важную роль и в патогенезе различных заболеваний. Особое внимание уделялось изучению роли VEGF-A в образовании злокачественных опухолей, так как именно формирование новой системы кровоснабжения требуется для адекватного обеспечения клеток опухоли компонентами, необходимыми для ее роста [16]. Большинство обследованных нами больных имели повышенный уровень VEGF-A, а наибольшие значения определялись у больных с онкопроцессом в легких.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о наличии множественных и двунаправленных взаимосвязей между компонентами системы гемостаза и развитием раковых опухолей. С одной стороны, раковые клетки экспрессируют на своей поверхности тканевой фактор, что приводит к активации образования тромбина, который повышает проницаемость эндотелия и таким образом

способствует связыванию циркулирующих в крови клеток с субэндотелиальным матриксом. С другой стороны, связывание тромбоцитов, vWF и Fg с раковыми клетками предохраняет их от разрушения иммунной системой. Это подтверждается данными ряда клинических исследований, в которых была показана связь маркеров активации системы гемостаза не только с тромботическими осложнениями, но и с риском прогрессирования онкопроцесса [17–20].

Наше пилотное исследование демонстрирует выраженную активацию системы свертывания крови и повреждения эндотелия у больных активным раком, получающих химиотерапию и имеющих высокий риск ВТЭО. Обнаруженная взаимосвязь маркеров, характеризующих активацию свертывания крови и повреждение эндотелия, с прогрессированием онкопроцесса диктует необходимость их дальнейшего изучения у данной категории больных.

Поступила / Received 27.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.05.2022

Принята в печать / Accepted 14.05.2022

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sørensen H.T., Mellekjaer L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343(25):1846–1850. <https://doi.org/10.1056/nejm200012213432504>.
2. Blom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindiër M.J., Osanto S., van der Meer F.J., Rosendaal F.R. Incidence of venous thrombosis in large cohort of 66,329 cancer patients: results of a recordlinkage study. *J Thromb Haemost.* 2006;4(3):529–535. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x>.
3. Otten H.M., Mathijssen J., ten Cate H., Soesan M., Inghels M., Richel D.J., Prins M.H. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med.* 2004;164(2):190–194. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.2.190>.
4. Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost.* 2017;117(2):219–230. <https://doi.org/10.1160/TH16-08-0615>.
5. Siller-Matula J.M., Schwameis M., Blann A., Mannhalter C., Jilka B. Thrombin as a multi-functional enzyme. Focus on in vitro and in vivo effects. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):1020–1033. <https://doi.org/10.1160/TH10-11-0711>.
6. Isermann B. Homeostatic effects of coagulation protease-dependent signaling and protease activated receptors. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1273–1284. <https://doi.org/10.1111/jth.13721>.
7. Wang S., Li Z., Xu R. Human Cancer and Platelet Interaction, a Potential Therapeutic Target. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):1246. <https://doi.org/10.3390/ijms19041246>.

8. Haaland G.S., Falk R.S., Straume O., Lorens J.B. Association of Warfarin Use With Lower Overall Cancer Incidence Among Patients Older Than 50 Years. *JAMA Intern Med.* 2017;177(12):1774–1780. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.5512>.
9. Rothwell P.M., Price J.F., Fowkes F.G., Zanchetti A., Roncaglioni M.C., Tognoni G. et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet.* 2012;379(9826):1602–1612. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61720-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61720-0).
10. Liu Y., Liao X.W., Qin Y.Z., Mo X.W., Luo S.S. Identification of *F5* as a Prognostic Biomarker in Patients with Gastric Cancer. *Biomed Res Int.* 2020;9280841. <https://doi.org/10.1155/2020/9280841>.
11. Wang J., Peng Y., Guo H., Li C. PAI-1 Polymorphisms Have Significant Associations With Cancer Risk, Especially Feminine Cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2021;20:15330338211037813. <https://doi.org/10.1177/15330338211037813>.
12. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R., Tagalakis V., Shivakumar S., Schattner A. et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):711–719. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468>.
13. Assadi A., Zahabi A., Hart R.A. GDF15, an update of the physiological and pathological roles it plays: a review. *Pflugers Arch.* 2020;472(11):1535–1546. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02459-1>.
14. Кривошеева Е.Н., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П. Ростовой фактор дифференцировки-15 и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4457. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4457>.  
Krivosheeva E.N., Kropacheva E.S., Dobrovolsky A.B., Titaeva E.V., Panchenko E.P. Growth differentiation factor 15 and the risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation after elective percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4457. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4457>.
15. Ünal B., Alan S., Başsorgun C.İ., Karakaş A.A., Elpek G.Ö., Çiftçioğlu M.A. The divergent roles of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in benign and malignant skin pathologies. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(7):551–557. <https://doi.org/10.1007/s00403-015-1546-2>.
16. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw.* 2009;20(4):158–163. <https://doi.org/10.1684/ecn.2009.0170>.
17. Giaccherini C., Marchetti M., Masci G., Verzeroli C., Russo L., Celio L. et al. Thrombotic biomarkers for risk prediction of malignant disease recurrence in patients with early stage breast cancer. *Haematologica.* 2020;105(6):1704–1711. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.228981>.
18. Ma M., Cao R., Wang W., Wang B., Yang Y., Huang Y. et al. The D-dimer level predicts the prognosis in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2021;16(1):243. <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01618-4>.
19. Lin Y., Liu Z., Qiu Y., Zhang J., Wu H., Liang R. et al. Clinical significance of plasma D-dimer and fibrinogen in digestive cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(10):1494–1503. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.052>.
20. Obermeier H.L., Riedl J., Ay C., Koder S., Quehenberger P., Bartsch R. 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. <https://doi.org/10.1002/rth2.12197>.

#### Информация об авторах:

**Добровольский Анатолий Борисович**, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; Scopus ID: 57208095773; Researcher ID: AAN-1918-2020; [abdobrovolsky@inbox.ru](mailto:abdobrovolsky@inbox.ru)

**Федоткина Юлия Александровна**, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [juliafedotkina@mail.ru](mailto:juliafedotkina@mail.ru)

**Титаева Елена Владимировна**, к.б.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; Scopus ID: 6701595355; Researcher ID: AAN-1972-2020; [evlti@mail.ru](mailto:evlti@mail.ru)

**Фролкова Ольга Олеговна**, заведующая отделом медицинской статистики, врач-кардиолог, Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; [olga.o.frolkova@yandex.ru](mailto:olga.o.frolkova@yandex.ru)  
**Панченко Елизавета Павловна**, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)

**Information about the authors:**

**Anatoly B. Dobrovolsky**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; Scopus ID: 57208095773; Researcher ID: AAN-1918-2020; [abdobrovolsky@inbox.ru](mailto:abdobrovolsky@inbox.ru)

**Yulia A. Fedotkina**, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [juliafedotkina@mail.ru](mailto:juliafedotkina@mail.ru)

**Elena V. Titaeva**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; Scopus ID: 6701595355; Researcher ID: AAN-1972-2020; [evlti@mail.ru](mailto:evlti@mail.ru)

**Olga O. Frolkova**, Head of the Department of Medical Statistics, Cardiologist, Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia; [olga.o.frolkova@yandex.ru](mailto:olga.o.frolkova@yandex.ru)

**Elizaveta P. Panchenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)