



Оригинальная статья / Original article

Маркеры повреждения эндотелия, активации гемостаза и неоангиогенеза у больных активным раком и мультифокальным атеросклерозом: общие черты и особенности

Ю.А. Федоткина¹, juliafedotkina@mail.ru, А.Л. Комаров¹, А.Б. Добровольский¹, Е.Н. Кривошеева¹, О.О. Фролкова², Е.В. Титаева¹, Т.В. Балахонова¹, Е.П. Панченко¹

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

²Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26

Резюме

Введение. Тромботические осложнения (ТО) в различных сосудистых бассейнах определяют судьбу больных высокого риска. В кардиологической практике наиболее уязвима группа – больные с распространенным атеросклеротическим поражением (МФА). Злокачественное новообразование (ЗНО) является одним из наиболее значимых факторов риска ТО, особенно в условиях медикаментозного противоопухолевого лечения. Наличие существенных различий в механизмах тромбообразования при ЗНО и атеросклерозе определяет целесообразность проведения сравнительного исследования маркеров активации свертывания крови и повреждения эндотелия для выявления общих признаков и особенностей, характерных для каждой патологии.

Цель. Изучить маркеры активации свертывания крови и факторы роста при активном раке и распространенном атеросклеротическом поражении, найти их общие черты и особенности, характерные для каждой патологии.

Материалы и методы. В исследование было включено 22 пациента с ЗНО (группа 1) и 58 больных с МФА (группа 2). Определялись биомаркеры: фактор фон Виллебранда (ФВ), Д-димер, фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) и фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A).

Результаты. У пациентов с ЗНО повышается вероятность прогрессирования заболевания в течение 6 мес. при уровне Д-димера > 1121нг/мл (ОШ = 10,5; 95% ДИ 1,4–81,0, p = 0,014), или ФВ > 189% (ОШ 10,5; 95% ДИ 1,36–81,0, p = 0,014); вероятность смерти за два года наблюдения при уровне Д-димера > 1121нг/мл (ОШ = 7,0; 95% ДИ 0,97–50,57, p = 0,04), или ФВ > 203% (ОШ = 10,5; 95% ДИ 1,36–81,06, p = 0,014). У больных МФА вероятность развития прогноз-определяющих событий за год наблюдения определяется повышением уровней ФВ > 157% (ОШ = 9,2, 95% ДИ 1,02–82,8, p = 0,048) и GDF-15 > 1548 пг/мл (ОШ = 5,7; 95% ДИ 1,09–29,5, p = 0,04).

Выводы. У больных ЗНО повреждение эндотелия и активация свертывания крови выражены в большей степени, чем у пациентов с МФА. Связь с исходами у больных ЗНО была обнаружена с уровнями Д-димера и ФВ, а у больных с МФА – ФВ и GDF-15.

Ключевые слова: активный рак, мультифокальный атеросклероз, Д-димер, GDF-15, VEGF-A, прогноз-определяющие исходы

Благодарности. Исследование проведено при поддержке ООО «Пфайзер Инновации».

Для цитирования: Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.В., Фролкова О.О., Титаева Е.В., Балахонова Т.В., Панченко Е.П. Маркеры повреждения эндотелия, активации гемостаза и неоангиогенеза у больных активным раком и мультифокальным атеросклерозом: общие черты и особенности. *Атеротромбоз*. 2022;12(2):64–78. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-64-78>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Markers of coagulation and inflammation and adverse events in patients with active cancer and atherosclerosis: common features and differences

Yulia A. Fedotkina¹, juliafedotkina@mail.ru, Andrey L. Komarov¹, Anatoly B. Dobrovolsky¹, Elena N. Krivosheeva¹, Olga O. Frolkova², Elena V. Titaeva¹, Tatyana V. Balakhonova¹, Elizaveta P. Panchenko¹

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

²Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Moscow Region, 143423, Russia

Abstract

Introduction. Thrombotic complications (TC) in different vascular systems dictate the fate of high-risk patients. In cardiological practice, patients with advanced atherosclerotic vascular disease (MFA) represent the most vulnerable group. Malignant neoplasm (MN) is one of the most significant risk factors for developing TCs, especially in the context of antineoplastic therapy. The presence of significant

differences in the mechanisms of thrombogenesis in malignant neoplasms and atherosclerosis determines the appropriateness of a comparative study of markers of coagulation activation and endothelial damage in order to identify common features and differences specific to each pathology.

Aim. To examine markers of coagulation activation and growth factors in active cancer and advanced atherosclerotic vascular disease, to identify their common features and differences specific to each pathology.

Materials and methods. A total of 22 patients with MN (Group 1) and 58 patients with MFA (Group 2) were enrolled in the study. The assessed biomarkers included: von Willebrand factor (VWF), D-dimer, growth differentiation factor-15 (GDF-15) and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A).

Results. Patients with MN had an increased likelihood of disease progression within 6 months at D-dimer level > 1121 ng/mL (OR = 10.5; 95% CI 1.4–81.0, $p = 0.014$) or VWF $> 189\%$ (OR 10.5, 95% CI 1.36–81.0, $p = 0.014$); the likelihood of death within two years of follow-up at D-dimer level > 1121 ng/mL (OR = 7.0; 95% CI 0.97–50.57, $p = 0.04$), or VWF $> 203\%$ (OR = 10, 5, 95% CI 1.36–81.06, $p = 0.014$). In patients with MFA, the likelihood of prognosis determining events within one-year of follow-up was determined by increased levels of VWF $> 157\%$ (OR = 9.2, 95% CI 1.02–82.8, $p = 0.048$) and GDF-15 > 1548 pg/ml (OR = 5.7; 95% CI 1.09–29.5, $p = 0.04$).

Conclusions. Endothelial damage and coagulation activation are more pronounced in patients with MN than in patients with MFA. In patients with malignant neoplasms, the outcomes were associated with D-dimer and VWF levels, and in patients with MFA – with VWF and GDF-15 levels.

Keywords: active cancer, multifocal atherosclerosis, D-dimer, GDF-15, VEGF-A, prognosis determining outcomes

Acknowledgments. The study was conducted with support from Pfizer Innovations LLC.

For citation: Fedotkina Yu.A., Komarov A.L., Dobrovolsky A.B., Krivosheeva E.N., Frolkova O.O., Titaeva E.V., Balakhonova T.V., Panchenko E.P. Markers of coagulation and inflammation and adverse events in patients with active cancer and atherosclerosis: common features and differences. *Atherothrombosis*. 2022;12(2):64–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-64-78>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тромботические осложнения (ТО) в различных сосудистых бассейнах определяют судьбу различных категорий больных высокого риска. В кардиологической практике одна из наиболее уязвимых групп представлена больными с распространенным атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов (т. н. мультифокальный атеросклероз – МФА). Рутинное ультразвуковое обследование церебральных артерий и артерий нижних конечностей позволяет выявить мультифокальный атеросклероз почти у 40% больных ИБС. Клиническая значимость такого распространенного поражения определяется высокой частотой ТО – инфаркта миокарда и инсульта, являющихся во многих случаях непосредственной причиной смерти. Так, за три года наблюдения в регистре REACH каждый пятый больной с МФА перенес то или иное обострение атеротромбоза [1]. Есть свидетельства тому, что наличие МФА может ассоциироваться не только с артериальными (см. выше), но и с венозными тромбозами. Столь высокая частота ТО у больных

с МФА объясняется выраженной активацией внутрисосудистого тромбообразования, которое нарастает пропорционально распространенности атеротромбоза (один, два или несколько сосудистых бассейнов). Один из таких маркеров – Д-димер – традиционно рассматривается в качестве коагуляционно-предиктора ТО.

Важно, что клинические факторы риска тромбозов и кровотечений тесно взаимосвязаны. Соответственно, больные, имеющие высокий риск ишемических событий, одновременно характеризуются и высоким риском кровотечений. Интересно, что и лабораторные маркеры, связанные, на первый взгляд, с «бременем» атеротромботического процесса, обладают весьма неплохой прогностической ценностью в отношении геморрагических осложнений [2–4].

Наличие онкологического заболевания является одним из наиболее мощных факторов риска венозных тромбозов, особенно в условиях медикаментозного и хирургического противоопухолевого лечения. Ежегодная частота венозных

тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов, которым проводится курс химиотерапии, составляет около 10,9% [5].

Помимо традиционных факторов риска ВТЭО, к которым относят возраст, расу, наличие сопутствующих заболеваний, врожденные тромбофилии, при активном раке есть специфические факторы риска, связанные с локализацией и гистологией опухоли, стадией онкозаболевания, использованием препаратов для коррекции последствий химиотерапии (факторы роста эритроцитов, лейкоцитов), длительным использованием центральных венозных катетеров, массивной операцией, сопровождающейся выделением большого количества тканевого фактора (ТФ). В генезе развития ТО при раке рассматривают прокоагуляционный эффект самой опухоли, угнетение эндогенного фибринолиза и повышение агрегации тромбоцитов, а также прямой токсический эффект некоторых химиопрепаратов на эндотелий. Ключевую роль в патофизиологии тромбообразования при активном раке играет ТФ, воспалительные цитокины и тромбоциты. Опухолевые клетки могут активировать свертывание крови посредством множества механизмов, включая прокоагулянтную, проагрегационную активность, высвобождение провоспалительных и проангиогенных цитокинов [6, 7].

По данным регистра GARFIELD-VTE, у онкологических больных, имеющих ВТЭО, частота кровотечений составляет около 2% в год. Кровотечения чаще возникают у больных с раком верхних отделов ЖКТ, легких и могут быть индуцированы ростом опухоли в просвет органа, а также специфической терапией рака, сопровождающейся уменьшением количества тромбоцитов и эритроцитов. Кровотечения также могут быть следствием назначения антикоагулянтной терапии [8].

Нет сомнений, что онкологическое заболевание сопровождается повреждением

сосудистой стенки и активацией системы гемостаза. Для оценки данных процессов может дополнительно использоваться лабораторная панель, включающая практически те же маркеры, что и при атеротромбозе. При этом внимание привлекают как «традиционные» маркеры тромбообразования (Д-димер), так и показатели, характеризующие процессы воспаления и неоангиогенеза (GDF-15 и VEGF-A) [9–16].

Итак, активный рак и МФА чрезвычайно тромбогенны, поражение эндотелия присутствует при обоих заболеваниях и является одним из ведущих механизмов, приводящих к тромбообразованию. Принимая во внимание, что механизмы поражения эндотелия при обозначенных патологиях различаются, **целью** нашего пилотного проекта было изучить маркеры активации свертывания крови и факторы роста при активном раке и распространенном атеросклеротическом поражении, найти их общие черты и особенности, характерные для каждой патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач было сформировано две группы больных. Группу 1 составили 22 больных с активным злокачественным новообразованием (ЗНО), имеющих высокий риск венозных тромбозов по шкале Khorana. Включались пациенты с наиболее тромбогенными раками (опухоль поджелудочной железы, легких, колоректальный рак, рак яичников, яичек и опухолевые заболевания лимфоидной ткани); со стадиями роста и инвазии опухоли по системе TNM 1–4. Все пациенты группы 1 должны были получать химиотерапевтическое лечение и иметь высокий риск развития ВТЭО (≥ 3 баллов по шкале Khorana), прогноз жизни не менее 6 мес., количество тромбоцитов ≥ 80 тыс. в 1 мкл и клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин.

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

В связи с тем что у пациентов был высокий риск тромбоза, всем больным в течение ближайших 6 мес. химиотерапевтического лечения назначалась медикаментозная тромбопрофилактика апиксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки.

Дважды – исходно и через 6 мес. проводилось УЗДС вен нижних конечностей и ЭхоКГ-исследование; исходно бралась кровь на лабораторные маркеры.

Через 6 мес. наблюдения оценивали развитие ВТЭО (подтвержденные тромбоз глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозомболия легочной артерии (ТЭЛА)), геморагические осложнения, тяжесть которых определялась по шкале BARC [17]. Наступление ремиссии или прогрессирование онкозаболевания определялось онкологами на плановых осмотрах по системе RECIST [18].

Наблюдение за пациентами было продолжено до 2 лет, по истечении которых оценивались смертельные исходы от всех причин.

Группу 2 составили 58 больных с МФА. Как правило, все эти пациенты имели многосудистую ИБС с поражением как минимум двух коронарных артерий и сопутствующее атеросклеротическое поражение периферического сосудистого бассейна. Критериями периферического атеросклероза являлись: наличие значимого ($\geq 50\%$) стенозирования сонных артерий и/или артерий нижних конечностей, подтвержденного с помощью любого визуализирующего метода, и/или анамнез реваскуляризации соответствующего сосудистого

бассейна. Критериями исключения являлись: потребность в терапии лечебными дозами антикоагулянтов, недавний период после ОКБ (< 12 мес.) или плановых процедур ЧКВ (< 6 мес.), высокий риск кровотечений, в т. ч. наличие у больного внутричерепного кровоизлияния, ишемического инсульта или другой внутричерепной патологии в анамнезе, недавнего кровотечения из ЖКТ или анемии вследствие потери крови из ЖКТ, другой патологии ЖКТ, ассоциирующейся с повышенным риском кровотечения, печеночной недостаточности, геморрагического диатеза, старческого возраста и синдрома «хрупкости», ХБП, требующая диализа, или СКФ < 15 мл/мин/1,73 м². Также не включались лица с активным ЗНО, а также с другими тяжелыми органическими нарушениями, способными оказать самостоятельное влияние на прогноз.

В соответствии с действующими рекомендациями все больные получали лечение препаратами с доказанным положительным влиянием на прогноз (статины, ингибиторы АПФ, аспирин). Учитывая высокий риск ишемических событий, все больные с МФА имели основание для назначения второго антитромботического препарата в дополнение к аспирину. Принимая во внимание имеющуюся доказательную базу (исследования COMPASS [19] и VOYAGER PAD [20], включавшие больных с периферическим атеросклерозом), был назначен ривароксабан в «сосудистой дозе» 2,5 мг x 2 раза в сутки. Запланированный период лечения составлял 12 мес., в течение которого учитывались тромботические события (острые коронарные синдромы + ишемический инсульт + ВТЭО + сосудистая смерть) и кровотечения (по классификации BARC).

Анализируемые биомаркеры. Взятие образцов крови проводилось на этапе включения в исследование. Цитратную кровь центрифугировали 10 мин при 3 000 оборотах в минуту.

Плазму замораживали в аликвотах и хранили до серийных определений при -70°C . Фактор фон Виллебранда (ФВ) определяли иммуно-турбидиметрическим методом с использованием диагностикумов “Liatest ФВ” производства Stago. Измерения выполнялись на автоматическом анализаторе STA-compart. Все остальные маркеры определялись ручным иммуноферментным анализом (ИФА) с использованием следующих диагностикумов: Д-димер – Asserachrom D-di производства Stago; фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15) – Human GDF-15/MIC-1 ELISA 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 расчета оптимального значения, предсказывающего риск развития конечных точек, использовали ROC-анализ. Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана – Мейера, их сравнение проведено с использованием логарифмического рангового критерия. Однофакторный и многофакторный анализы проводились с помощью метода логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика и исходы у больных с ЗНО (группа 1)

В нашу работу вошло 22 пациента с активным раком, преимущественно мужчины (77%), в возрасте от 54 до 66 лет. Подробная характеристика больных с активными ЗНО дана

в нашей предыдущей статье [21]. Опухоли желудочно-кишечного тракта были у 15 (68,2%), из них опухоль поджелудочной железы – у одного, рак желудка – у 10, колоректальный рак – у четырех пациентов, рак легких отмечался у 6 (27,3%) человек, у одного пациента (4,5%) была В-клеточная лимфома. Метастазы были у 62% пациентов. Большинство больных (77%) имели Т3- и Т4-стадии роста и инвазии опухоли по системе TNM.

У 1/5 (18%) пациентов до начала курса ХТ проведено хирургическое удаление опухоли. Как было отмечено (см. критерии включения), все пациенты, вошедшие в исследование, имели высокий риск ВТЭО (сумма по шкале Khorana составила 3 балла ИКР (3–4)). Основные сердечно-сосудистые факторы риска, часто встречаемые у пациентов группы 2, у больных ЗНО отмечались существенно реже: наличие ИБС было у 18% больных, артериальной гипертензии – у 13,6%, сахарного диабета – у 9,5% пациентов. Пациенты группы 1 были моложе пациентов МФА и имели более низкий индекс массы тела.

Через 6 мес. наблюдения (Me 180 дней [ИКР 90; 240]) не было ни одного ВТЭО. Онкологи зафиксировали ремиссию онкологического заболевания почти у половины (45,5%) пациентов, а у другой половины (54,5%) отмечалось его прогрессирование. За 6 мес. наблюдения было одно фатальное кровотечение (пациент с прогрессированием рака легкого умер от кровотечения из эрозированного сосуда, связанного с распадом опухоли).

За 765 дней наблюдения умерло 11 пациентов (50%). Большинство из них – 8 человек (72,7%) – из-за прогрессирования онкозаболевания, два пациента (18,3%) – из-за кровотечения, один больной (9%) – от осложнений новой инфекции COVID-19. Оставшиеся 11 пациентов (50%) пережили период наблюдения.

Клиническая характеристика и исходы больных с МФА (группа 2)

В группу МФА было включено 58 больных. Медиана возраста составила 65 лет (ИКР 60–71), половина пациентов перенесла инфаркт миокарда, 96,6% – операции реваскуляризации миокарда (АКШ и/или ЧКВ), большинство (89%) имели артериальную гипертонию, 37,9% – сахарный диабет 2-го типа, более половины пациентов (58,6%) имели атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, 93,1% пациентов имели значимые стенозы ($\geq 50\%$) экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Почти 40% пациентов имели компрометацию желудочно-кишечного тракта в виде эрозивного, язвенного поражения, почти 7% перенесли в прошлом (>6 мес. назад) желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Клиническая характеристика больных группы 2 представлена в табл. 1.

Медиана периода наблюдения составила 10 мес. [ИКР 8,0; 12,0]. За этот период частота неблагоприятных событий составила 17,2% (8 кровотечений BARC 2–5 и 2 тромботических осложнения). Большое (BARC 3) кровотечение зарегистрировано у одного пациента, а клинически значимые кровотечения (BARC 2) – у 7 больных. В структуре геморрагических осложнений желудочно-кишечные кровотечения оказались самыми частыми – 50,0% (n = 4), гематурия составила 37% (n = 3), а носовые кровотечения – 13% (n = 1).

Маркеры активации гемостаза, повреждения эндотелия и неоангиогенеза
Результаты определения лабораторных маркеров представлены в табл. 2.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, у больных с активным ЗНО в сравнении с МФА отмечались достоверно более высокие значения всех изученных маркеров.

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика больных с мультифокальным атеросклерозом
TABLE 1. Clinical characteristics of patients with multifocal atherosclerosis

Характеристика больных	Группа МФА, n (%)
Количество пациентов, n	58
Мужчин	42 (72,4)
Возраст, Me (min-max), лет	65 (60–71)
ИМТ кг/м ² , Me (min-max)	29,6 (26,1–31,6)
Сахарный диабет	22 (37,9)
ПИКС	29 (50,0)
Артериальная гипертония	52 (89,7)
Онкозаболевание в анамнезе	2 (3,5%) 1 – лимфома, 1 – лимфогранулематоз
ХСН	13 (22,4)
Атеросклероз артерий нижних конечностей	34 (58,6)
Стеноз БЦА $\geq 50\%$	54 (93,1)
Аневризма аорты	4 (6,9)
Односторонний стеноз почечной артерии $\geq 50\%$	4 (6,9)
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	11 (19,0)
АКШ и/или ЧКВ в анамнезе	56 (96,6)
Анамнез поражения ЖКТ (эрозии-язвы)/ЖКК в анамнезе	22 (37,9) / 4 (6,9)

Наиболее высокими в группе 1, по сравнению с группой 2, оказались уровни Д-димера, GDF-15 и VEGF-A.

Среди всех изученных лабораторных показателей связь с прогрессированием ЗНО была обнаружена для Д-димера и ФВ. Так, исходный уровень Д-димера у больных с прогрессированием заболевания был в 2,6 раза выше, чем у больных с ремиссией через 6 мес. наблюдения (1479 нг/мл [1439–1870] против 570 нг/мл [300–1487] p = 0,015). Наблюдалась тенденция к более высоким значениям ФВ у пациентов

ТАБЛИЦА 2. Изученные маркеры активации гемостаза, воспаления и неоплазии
TABLE 2. Explored markers of hemostasis activation, inflammation and neoplasia

Маркер	ЗНО (группа 1) Ме (ИКР)	МФА (группа 2) Ме (ИКР)	p (1–2)
Маркеры активации гемостаза			
Д-д, нг/мл	1417 [578–1646]	456,4 [315,9; 953,4]	p = 0,0004
ФВ, %	199 [160–285]	157,5 (116,0–205,0)	p = 0,0043
Воспаление и неоплазия			
GDF-15 пг/мл	4813 [2335–6526,5]	1147,7 (882,5–1435,9)	p < 0,0001
VEGF-A, нг/мл	96,1 [57,5–182,1]	19,15 (6,9–35,27)	p = 0,0011

ТАБЛИЦА 3. Лабораторные маркеры и течение онкологического заболевания за 6 и 24 мес. наблюдения
TABLE 3. Laboratory markers and the course of oncological disease within 6- and 24-month periods of follow-up

Маркер	Отрезное значение показателя по результатам ROC-анализа	Площадь под кривой по результатам ROC-анализа	Чувствительность/ специфичность (%)
Прогрессирование ЗНО в течение 6 мес.			
Д-д, нг/мл	>1121	0,755	80/71
ФВ, %	>189	0,759	80/71
Смерть от любых причин в течение 2 лет			
Д-д, нг/мл	>1121	0,755	81,1/70
ФВ, %	>203	0,759	80/63,6

с прогрессированием онкопроцесса, чем у больных с ремиссией (205% [168–351], против 181% [165–203] (p = 0,15)).

Проведение ROC-анализа позволило определить пороговые значения для Д-димера > 1121 нг/мл и ФВ > 189%, позволяющие с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью оценивать вероятность прогрессирования онкопроцесса через 6 мес. (табл. 3).

Были выявлены достоверные отличия в отношении прогрессирования ЗНО за период наблюдения 6 мес. между группами пациентов с высоким (>1121 нг/мл) и низким (≤1121 нг/мл) уровнем Д-димера (75%

против 22,2%, точный критерий Фишера 0,03, p < 0,05). Аналогичные результаты были получены между группами с высоким (>189%) и низким (≤189%) уровнем ФВ (прогрессирование ЗНО у 83,3% против 16,7%, точный критерий Фишера 0,04, p < 0,05).

По данным логистического регрессионного анализа вероятность прогрессирования онкопроцесса при превышении пороговых уровней как Д-димера, так и ФВ повышается в 10 раз. Для Д-димера (>1121 нг/мл) ОШ составило 10,5 (95% ДИ 1,4–81,0, p = 0,014); для ФВ (>189%) ОШ составило 10,5 (95% ДИ 1,36–81,0, p = 0,014). Те же лабораторные маркеры были связаны со смертельными

ТАБЛИЦА 4. Лабораторные маркеры и прогноз-определяющие негативные исходы* у больных с мультифокальным атеросклерозом
TABLE 4. Laboratory markers and prognosis determining negative outcomes* in patients with multifocal atherosclerosis

Маркер	Отрезное значение показателя по результатам ROC-анализа	Площадь под кривой по результатам ROC-анализа	Чувствительность/ специфичность (%)
GDF-15, пг/мл	>1548	0,706	50,0/89,6
ФВ, %	>157%	0,708	90,0/58,3

* Сумма всех кровоточений BARC 2–5 и Т0 в любом сосудистом бассейне.

исходами в течение двух лет наблюдения. При этом отрезные значения, определявшие высокий риск смерти, оказались весьма близкими к отрезным значениям, связанным с прогрессированием ЗНО (табл. 3).

При анализе кривых дожития за два года наблюдения выявлены достоверные отличия в смерти между группами пациентов с высоким (>1121 нг/мл) и низким (\leq 1121 нг/мл) уровнем Д-димера (66,7% против 22,2%, $p = 0,0437$). Вероятность смерти у больных с уровнем Д-димера > 1121 нг/мл увеличивалась в 7 раз: ОШ – 7,0 (95% ДИ 0,97–50,57, $p = 0,04$). Аналогичные данные были получены и для ФВ. При анализе кривых дожития до фатальных исходов выявлены достоверные отличия между группами пациентов с высоким ФВ > 203% и низким ФВ \leq 203% (63,6% против 27%, $\logrank p = 0,0157$). Вероятность смерти у больных с высоким уровнем ФВ увеличивалась более, чем в 10 раз: ОШ – 10,5 (95% ДИ 1,36–81,06, $p = 0,014$).

Наиболее неблагоприятным было сочетание высоких уровней Д-димера и ФВ, которое было выявлено у 27% пациентов с ЗНО. У всех этих пациентов в течение 6 мес. наблюдалось прогрессирование ЗНО, и все они умерли в течение двух лет от его прогрессирования.

У больных с МФА связь с прогноз-определяющими негативными исходами была установлена для двух маркеров – GDF-15 и ФВ. По данным ROC-анализа

значение GDF-15 > 1548 пг/мл и значение ФВ > 157% были ассоциированы с развитием негативных исходов (табл. 4).

При анализе кривых Каплана – Майера выявлены достоверные отличия в отношении прогноз-определяющих негативных исходов между группами пациентов с уровнем GDF-15 более и менее 1548 пг/мл (89,6% против 50% $\logrank p = 0,0008$). Для групп с содержанием ФВ более и менее 157% частота негативных исходов составила 96,6% против 69,0%, $\logrank p = 0,0052$.

Уровни GDF-15 и ФВ оказались связаны друг с другом ($r = 0,32$; $p = 0,0153$). Тем не менее каждый из этих факторов оказывал самостоятельное негативное влияние на прогноз по данным многофакторного логистического регрессионного анализа. Отношение шансов развития неблагоприятных событий, ассоциируемое с высокими уровнями GDF-15 и ФВ, составило, соответственно, 5,7; (95% ДИ 1,09–29,5, $p = 0,0396$) и 9,2 (95% ДИ 1,02–82,8, $p = 0,0477$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наша работа была выполнена как пилотный проект, направленный на поиск перспективных маркеров активации свертывания крови и факторов роста при активном раке и распространенном атеросклеротическом поражении. Обе патологии сопровождаются массивным поражением эндотелия

и являются угрожаемыми в отношении тромботических осложнений. Изученные лабораторные маркеры активации свертывания крови – Д-димер и ФВ, а также факторы, регулирующие функциональные свойства эндотелия, – ростовой фактор дифференцировки (GDF-15) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) – в будущем могут стать кандидатами для определения риска прогноз-определяющих исходов (тромботических осложнений, кровотечений, прогрессирования онкопроцесса и смерти) у пациентов обеих групп.

Д-димер является высокочувствительным маркером образования фибрина, уровень которого повышается при многих заболеваниях, сопровождающихся активацией свертывания крови. Наибольшие значения Д-димера выявляются у больных с венозными тромбозами, что послужило основанием для включения этого маркера в алгоритм диагностики ВТЭО. Большие проспективные исследования, выполненные как в популяциях, так и у разных категорий больных, показали, что повышение Д-димера может быть предиктором развития осложнений [9–14]. Полученные нами данные подтверждают наличие взаимосвязи между системой свертывания крови и онкопроцессом и согласуются с результатами других исследований, показавших, что у онкологических больных повышение Д-димера ассоциируется с прогрессированием заболевания, повышением риска ВТЭО и летальных исходов [22, 23]. Следует подчеркнуть, что в нашей работе уровень Д-димера у пациентов с активным раком был повышен в несколько раз и был значительно выше, чем у больных МФА. Интересно, что у 10 больных с ремиссией онкопроцесса в течение 6 мес. исходный уровень Д-димера оказался ниже, чем у 12 пациентов с прогрессированием заболевания. Даже на таком небольшом материале

нам удалось найти отрезную точку значения Д-димера (>1121 нг/мл), наличие которой повышает шанс прогрессирования онкопроцесса в 10 раз.

В нашем исследовании у больных ЗНО тромботических эпизодов за период наблюдения не зарегистрировано. Возможно, это связано с небольшим количеством больных, но нельзя исключить, что основной причиной отсутствия тромбозов было назначение профилактической дозы апиксабана – 2,5 мг 2 раза в день, который больные принимали в наиболее «тромбогенный» период – активной химиотерапии рака. Эффективность апиксабана в профилактике ВТЭО у больных активным раком, получающих химиотерапию, была продемонстрирована в исследовании AVERT [24]. В группе пациентов со ЗНО за 6-месячный период профилактики ВТЭО апиксабаном случилось одно фатальное кровотечение, что составило 4,5% и было близко к частоте больших кровотечений в исследовании AVERT.

Еще одним предиктором неблагоприятных исходов оказался ФВ. У больных со ЗНО его уровень был связан с прогрессированием заболевания и риском смерти, а у больных МФА – с суммарной частотой кровотечений и ТО. Основной функцией ФВ считается связывание тромбоцитов с коллагеном стенки сосудов в области повреждения эндотелия (первичный гемостаз). Однако к настоящему времени накоплено достаточно много доказательств участия ФВ во многих (патологических) физиологических процессах – воспалении, пролиферации клеток, ангиогенезе, защите раковых клеток в кровотоке от иммунной системы и образовании метастазов [25].

Обследованные нами пациенты с активным ЗНО имели не только высокий риск тромботических осложнений, но и тяжелое основное заболевание, т. к. прогрессирование онкозаболевания за 6 мес. наблюдения отмечалось

у половины больных. Следует подчеркнуть, что все пациенты группы 1 имели активный рак и получали химиотерапию. Сейчас хорошо известно, что химиотерапевтические агенты обладают прямым токсическим действием на эндотелий, поэтому нельзя исключать, что повреждение эндотелия химиопрепаратами и иммунными комплексами может влиять на уровни ФВ и риск развития тромботических осложнений.

Наиболее высокие значения ФВ отмечались у больных с раком легких и у пациентов с прогрессированием онкозаболевания. Несмотря на малочисленность группы больных с ЗНО, нам удалось показать прогностическую значимость Д-димера и ФВ в отношении смерти от всех причин при наблюдении в течение двух лет. Риск смерти у пациентов с уровнем Д-димера >1121 нг/мл возрастал в 7 раз, а с уровнем ФВ $> 203\%$ – в 10,5 раза. Следует особо отметить, что сочетание высоких уровней Д-димера и ФВ отмечалось у 27% пациентов, и у этих больных прогноз был наиболее неблагоприятным (у всех было отмечено прогрессирование онкопроцесса с летальным исходом).

В норме GDF-15 экспрессируется преимущественно клетками репродуктивных органов, но его синтез может значительно повышаться и в других органах в ответ на многочисленные стимулы, такие как повреждение тканей, нарушения углеводного обмена, ишемия и активация воспаления [15, 16]. Уровень GDF-15 значительно повышен у больных со ЗНО, и в ряде исследований была показана корреляция его уровня с агрессивностью и рецидивом опухолей [26, 27].

Основной функцией VEGF-A считается обеспечение ангиогенеза – образование новых кровеносных сосудов из уже существующей сосудистой системы, что необходимо для нормального роста тканей и заживления ран, но он может также играть

роль в патогенезе различных заболеваний, в частности при неопластических процессах. Именно формирование новой системы кровоснабжения позволяет опухоли расти. Различные исследования показали, что высокий уровень VEGF-A в сыворотке ассоциируется с плохим прогнозом у пациентов со злокачественными опухолями, а также коррелирует с повышенным содержанием тромбоцитов. Эти данные явились основой для разработки и внедрения в практику препаратов для антиангиогенной терапии, в которых VEGF-A стал мишенью. Антиангиогенные препараты с успехом используются при лечении раков толстой кишки, легкого и молочной железы [28].

В случае больных с МФА связь с неблагоприятным прогнозом традиционно обсуждается применительно к наиболее часто определяемому маркеру – Д-димеру. Высокий уровень данного показателя является хорошо известным предиктором тромботических осложнений (у лиц с МФА речь идет, прежде всего, о тромботических эпизодах обострения атеротромбоза в коронарном, церебральном или периферическом бассейнах). У включенных в наше исследование больных таких данных получено не было, несмотря на то, что по крайней мере у трети из них уровень Д-димера превышал принятую верхнюю границу в два и более раз. Можно полагать, что назначенная на этапе включения двойная антитромботическая терапия (аспирин + сосудистая доза ривароксабана), достаточно эффективно предотвращала развитие ТО, высокий начальный риск которых был обусловлен как самим фактом распространенного атеросклеротического поражения, так и повышением уровня Д-димера. По нашим данным, в структуре исходов преобладали кровотечения, а не тромбозы, доля которых составила лишь пятую часть от всех зарегистрированных событий.

В нашем исследовании связь с неблагоприятным прогнозом (повторимся, что речь идет в первую очередь о кровотечениях на фоне двойной антитромботической терапии) была установлена для высокого уровня двух других маркеров – фактора фон Виллебранда и GDF-15.

Принято считать, что высокий уровень ФВ, отражающий повреждение эндотелия и активацию тромбоцитов (а, по сути, – «бремя» атеротромботического процесса), является фактором риска ТО, в т. ч. у пациентов с ИБС. Применительно к кровотечениям обычно обсуждалось не повышение, а снижение (значительное!) его концентрации и/или нарушение функции у пациентов с болезнью Виллебранда или синдромом Гейда, развивающегося при критическом стенозе устья аорты. Объяснение парадоксальной, на первый взгляд, связи с кровотечениями может заключаться в том, что повышение уровня ФВ у обследованных больных является следствием повреждения/активации эндотелия, стимулированного медиаторами воспаления. В пользу этого предположения свидетельствует наличие у обследованных больных прямой корреляции между уровнями ФВ и GDF-15. У больных ССЗ повышение GDF-15 является предиктором тромбозомболических осложнений, кардиоваскулярной и общей смертности, а у пациентов, принимающих антикоагулянтные препараты, и с риском кровотечений [15, 16, 29, 30].

Таким образом, наше пилотное исследование демонстрирует выраженную активацию эндотелия и системы свертывания крови в обеих группах больных, но степень активации была существенно выше у больных активным раком. Среди возможных причин, объясняющих обнаруженные различия, следует рассматривать большую степень повреждения эндотелия у больных ЗНО, что может быть связано с тотальным

повреждающим воздействием на эндотелий продуктов, выделяемых опухолью и активирующих систему свертывания крови. Кроме того, пациенты с активным раком получали химиотерапию, поэтому мы не можем также исключить и ее повреждающее воздействие на эндотелий.

Завершая обсуждение полученных результатов, следует отметить, что тромбоз, воспаление и ангиогенез – универсальные патофизиологические механизмы, посредством которых организм реагирует на любое повреждение. По сути, «универсальными» являются и циркулирующие в кровотоке маркеры, характеризующие активность данных процессов. Однако единую для любых заболеваний прогностическую модель, учитывающую тот или иной маркер, создать вряд ли удастся. Значимость каждого из маркеров следует рассматривать применительно к конкретной клинической ситуации и проводимой терапии. Наиболее перспективной представляется модель, сочетающая в себе клинические факторы и лабораторные показатели, что позволит в дальнейшем оптимизировать подходы к лечению различных категорий больных высокого риска.

ВЫВОДЫ

У больных активным раком повреждение эндотелия и активация свертывания крови выражены в большей степени, чем у пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением.

Вероятность прогрессирования заболевания в течение 6 мес. у пациентов с активным раком повышается в 10 раз при уровне Д-димера более 1121нг/мл (ОШ = 10,5; 95% ДИ 1,4–81,0, $p = 0,014$) и фактора фон Виллебранта более 203% (ОШ 10,5; 95% ДИ 1,36–81,0, $p = 0,014$).

Вероятность смерти за два года наблюдения у пациентов с активным раком

определяется повышением уровней Д-димера более 1121нг/мл (ОШ = 7,0; 95% ДИ 0,97–50,57, $p = 0,04$) и ФВ выше 203% пг/мл (ОШ = 10,5; 95% ДИ 1,36–81,06, $p = 0,014$).

У больных МФА вероятность развития прогноз-определяющих событий (кровотечения BARC 2–5, тромботические осложнения)

за год наблюдения определяется повышением уровней ФВ более 157% (ОШ = 9,2, 95% ДИ 1,02–82,8, $p = 0,048$) и GDF-15 выше 1548 пг/мл (ОШ = 5,7; 95% ДИ 1,09–29,5, $p = 0,04$).

Поступила / Received 25.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 09.12.2022
Принята в печать / Accepted 12.12.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Панченко Е.П. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и подходы к их коррекции в начале XXI века (по материалам регистра REACH). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(6):91–94. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-i-podhody-k-ih-korreksii-v-nachale-xxi-veka-po-materialam-registra-reach>|номер=6. Panchenko E.P. Cardiovascular risk factors and their control in early XXI century (reach registry data). *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2006;5(6):91–94. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-i-podhody-k-ih-korreksii-v-nachale-xxi-veka-po-materialam-registra-reach>|номер=6.
2. Шахматова О.О., Комаров А.Л., Коробкова В.В., Титаева Е.В., Добровольский А.Б., Яровая Е.Б. и др. Взаимосвязь уровней Д-димера и фактора Виллебранда с развитием желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по данным регистра длительной анти тромботической терапии REGATA-1). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3022. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3022>. Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Korobkova V.V., Titaeva E.V., Dobrovolskiy A.B., Yarovaya E.B. et al. Relationship between the D-dimer and von willebrand factor levels and the development of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the registry of long-term antithrombotic therapy REGATA-1. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;20(7):3022. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3022>.
3. Christersson C., Wallentin L., Andersson U., Alexander J.H., Ansell J., De Caterina R. et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation – observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1401–1412. <https://doi.org/10.1111/jth.12638>.
4. Siegbahn A., Oldgren J., Andersson U., Ezekowitz M.D., Reilly P.A., Connolly S.J. et al. D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation – prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy. *Thromb Haemost*. 2016;115(5):921–930. <https://doi.org/10.1160/th15-07-0529>.
5. Blom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindijer M.J., Osanto S., van der Meer F.J., Rosendaal F.R. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):529–535. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x>.
6. 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>.
7. Kim A.S., Khorana A.A., McCrae K.R. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res*. 2020;225:33–53. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.06.012>.
8. Ageno W., Farjat A., Haas S., Weitz J.I., Goldhaber S.Z., Turpie A.G.G. et al. Provoked versus unprovoked venous thromboembolism: Findings from GARFIELD-VTE. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(2):326–341. <https://doi.org/10.1002/rth2.12482>.
9. Folsom A.R., Alonso A., George K.M., Roetker N.S., Tang W., Cushman M. Prospective study of plasma D-dimer and incident venous thromboembolism: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thromb Res*. 2015;136(4):781–785. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.08.013>.
10. Folsom A.R., Gottesman R.F., Appiah D., Shahar E., Mosley T.H. Plasma D-dimer and Incident Ischemic Stroke and Coronary Heart Disease the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2016;47:18–23. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.011035>.

11. Di Castelnuovo A., de Curtis A., Costanzo S., Persichillo M., Olivieri M., Zito F. et al.; MOLI-SANI Project Investigators. Association of D-dimer levels with all-cause mortality in a healthy adult population: findings from the MOLI-SANI study. *Haematologica*. 2013;98(9):1476–1480. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.083410>.
12. Morange P.E., Bickel C., Nicaud V., Schnabel R., Rupprecht H.J., Peetz D. et al.; AtheroGene Investigators. Haemostatic factors and the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(12):2793–2799. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000249406.92992.0d>.
13. Komarov A., Panchenko E., Dobrovolsky A., Karpov Y., Deev A., Titaeva E. et al. D-dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur Heart J*. 2002;23(16):1309–1316. <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.3116>.
14. Kremers B., Wübbcke L., Mees B., Ten Cate H., Spronk H., Ten Cate-Hoek A. Plasma Biomarkers to Predict Cardiovascular Outcome in Patients With Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(9):2018–2032. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.314774>.
15. Гизатулина Т.П., Мартыанова Л.У., Петелина Т.И., Зуева Е.В., Широков Н.Е. Ростовой фактор дифференцировки 15 как интегральный маркер клинико-функционального статуса пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3):25–33. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.7.n1588>.
Gizatulina T.P., Martyanova L.U., Lpetelrna T., Zueva E.V., Shirokov N.E. Growth differentiation factor 15 as an integral marker of the clinical and functional status of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3):25–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.7.n1588>.
16. Eddy A.C., Trask A.J. Growth differentiation factor-15 and its role in diabetes and cardiovascular disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;57:11–18. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.11.002>.
17. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L., Gibson C.M., Caixeta A., Eikelboom J. et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–2747. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.009449>.
18. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гладков О.А., Карасева В.В., Сакаева Д.Д. и др. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(3):26–39. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-01>.
Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M., Gladkov O.A., Karaseva V.V., Sakaeva D.D. et al. Practical recommendations on the general principles of anticancer drug therapy. *Malignant Tumours*. 2020;10(3):26–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-01>.
19. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–1330. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709118>.
20. Capell W.H., Bonaca M.P., Nehler M.R., Chen E., Kittelson J.M., Anand S.S. et al. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *Am Heart J*. 2018;199:83–91. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.011>.
21. 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>.
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>.
22. Ay C., Dunkler D., Pirker R., Thaler J., Quehenberger P., Wagner O. et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica*. 2012;97(8):1158–1164. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.054718>.
23. Siddiqui N.A., Malik M., Wijeratne Fernando R., Sreekantan Nair A., Illango J., Gor R., Hamid P. D-Dimer: A Potential Solution to Problems of Cancer Screening, Surveillance, and Prognosis Assessment. *Cureus*. 2021;13(5):e15064. <https://doi.org/10.7759/cureus.15064>.
24. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R., Tagalakis V., Shivakumar S., Schattner A. et al.; AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):711–719. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814468>.

25. Dhami S.P.S., Patmore S., Comerford C., Byrne C., Cavanagh B., Castle J. et al. Breast cancer cells mediate endothelial cell activation, promoting von Willebrand factor release, tumor adhesion, and transendothelial migration. *J Thromb Haemost.* 2022;20:2350–2365. <https://doi.org/10.1111/jth.15794>.
26. Siddiqui J.A., Pothuraju R., Khan P., Sharma G., Muniyan S., Seshacharyulu P. et al. Pathophysiological role of growth differentiation factor 15 (GDF15) in obesity, cancer, and cachexia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022;64:71–83. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.002>.
27. Wischhusen J., Melero I., Fridman W.H. Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint. *Front Immunol.* 2020;11:951. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00951>.
28. Garcia J., Hurwitz H.I., Sandler A.B., Miles D., Coleman R.L., Deurloo R., Chinot O.L. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:102017. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102017>.
29. Zhou J., Kang Z., Liu L., Guo Y., Chen S. Predicting Value of Growth Differentiation Factor 15 and Its Correlations With Atrial Fibrillation. *Heart Surg Forum.* 2020;23(4):E452–E460. <https://doi.org/10.1532/hsf.2355>.
30. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U., Alexander J.H., De Caterina R., Hanna M. et al.; ARISTOTLE Investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation.* 2014;130(21):1847–1858. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.011204>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Федоткина Ю.А., Панченко Е.П., Комаров А.Л.

Концепция и дизайн исследования – Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Кривошеева Е.Н., Фролкива О.О., Добровольский А.Б.

Написание текста – Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.Н.

Сбор и обработка материала – Фролкива О.О., Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Кривошеева Е.Н., Титаева Е.В., Балахонова Т.В., Добровольский А.Б.

Обзор литературы – Федоткина Ю.А., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.Н.

Перевод на английский язык – Добровольский А.Б.

Анализ материала – Федоткина Ю.А., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.Н., Комаров А.Л.

Статистическая обработка – Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Кривошеева Е.Н.

Редактирование – Панченко Е.П., Комаров А.Л., Добровольский А.Б.

Утверждение окончательного варианта статьи – Панченко Е.П., Добровольский А.Б.

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia A. Fedotkina, Elizaveta P. Panchenko, Andrey L. Komarov

Study concept and design – Yulia A. Fedotkina, Andrey L. Komarov, Elena N. Krivosheeva, Olga O. Frolkova, Anatoly B. Dobrovolsky

Text development – Yulia A. Fedotkina, Andrey L. Komarov, Elizaveta P. Panchenko, Anatoly B. Dobrovolsky, Elena N. Krivosheeva

Collection and processing of material – Olga O. Frolkova, Yulia A. Fedotkina, Andrey L. Komarov

Literature review – Yulia A. Fedotkina, Anatoly B. Dobrovolsky, Elena N. Krivosheeva

Translation into English – Anatoly B. Dobrovolsky

Material analysis – Yulia A. Fedotkina, Anatoly B. Dobrovolsky, Elena N. Krivosheeva, Andrey L. Komarov

Statistical processing – Yulia A. Fedotkina, Andrey L. Komarov, Elena N. Krivosheeva

Editing – Elizaveta P. Panchenko, Andrey L. Komarov, Anatoly B. Dobrovolsky

Approval of the final version of the article – Elizaveta P. Panchenko, Anatoly B. Dobrovolsky

Информация об авторах:

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, 3-я Черепковская ул., д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>; Scopus Author ID: 6507425869; juliafedotkina@mail.ru

Комаров Андрей Леонидович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; <https://orcid.org/0000-0001-9141-103X>; Scopus Author ID: 7103383322; andrkomarov@mail.ru

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, 3-я Черепковская ул., д. 15а; <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>; Scopus Author ID: 7003723362; Researcher ID: AAN-1918-2020; abdobrovolsky@inbox.ru

Кривошеева Елена Николаевна, к.м.н., младший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; <https://orcid.org/0000-0003-1146-9974>; Scopus Author ID: 57211216952; lena-4ka@yandex.ru

Фролкова Ольга Олеговна, врач-кардиолог отдела медицинской статистики, Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; <https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>; olga.o.frolkova@yandex.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, 3-я Черепковская ул., д. 15а; <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>; Scopus Author ID: 6701595355; evlti@mail.ru

Балахонова Татьяна Валентиновна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы сосудистых исследований, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>; Scopus Author ID: 6701595355; Researcher ID: AAN-1972-2020; tvdoc@gmail.ru

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>; lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:

Yulia A. Fedotkina, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15а, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>; juliafedotkina@mail.ru

Andrey L. Komarov, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15а, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9141-103X>; andrkomarov@mail.ru

Anatoly B. Dobrovolsky, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15а, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>; abdobrovolsky@inbox.ru

Elena N. Krivosheeva, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15а, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1146-9974>; lena-4ka@yandex.ru

Olga O. Frolkova, Head of the Department of Medical Statistics, Cardiologist, Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Moscow Region, 143423, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>; olga.o.frolkova@yandex.ru

Elena V. Titaeva, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>; evlti@mail.ru

Tatyana V. Balakhonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of the Vascular Research Group, National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>; tvdoc@gmail.ru

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15а, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>; lizapanchenko@mail.ru