

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**ПИЩУЛОВ  
КОНСТАНТИН АНАТОЛЬЕВИЧ**

**ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ВЕНОЗНЫХ  
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С  
ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ**

3.1.20. Кардиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Моисеева Ольга Михайловна  
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Эпидемиология опухолей центральной нервной системы .....	13
1.2 Развитие представлений о венозных тромбоэмбологических осложнениях у пациентов с опухолями центральной нервной системы .....	19
1.3 Факторы риска развития и частота встречаемости венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы .....	26
1.4. Существующие модели оценка риска венозных тромбоэмбологических осложнений у хирургических и госпитализированных пациентов .....	33
1.5 Существующие специфические модели оценки риска венозных тромбозов у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы .....	36
1.6 Современные представление о механизмах развития венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с опухолями центральной нервной системы .....	39
1.7. Возможности профилактики венозных тромбозов у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы на стационарном и амбулаторном этапе .....	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	51
2.1 Ретроспективное исследование .....	51
2.2 Проспективное исследование .....	52
2.2.1. Клиническая характеристика группы .....	52
2.2.2. Методы обследования пациентов .....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59

3.1 Ретроспективный анализ частоты и структуры венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы .....	59
3.1.1 Клинико-инструментальная характеристика ретроспективной группы пациентов .....	59
3.1.2 Анализ частоты встречаемости и структуры венозных тромбоэмбологических осложнений в ретроспективной группе .....	66
3.2 Анализ частоты и структуры венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы в проспективной группе наблюдения .....	67
3.2.1 Клинико-инструментальная характеристика проспективной группы пациентов .....	67
3.2.2 Анализ частоты встречаемость венозных тромбоэмбологических осложнений в проспективной группе, а также структуры факторов риска развития венозных тромбозов (весь период наблюдения) .....	79
3.2.3 Анализ частоты встречаемость и структура геморрагических осложнений в проспективной группе .....	80
3.2.4 Выживаемость в зависимости от наличия венозных тромбоэмбологических осложнений .....	83
3.3 Характеристика состояния коагуло-фибринолитической системы у пациентов проспективной группы с глиальными опухолями центральной нервной системы .....	87
3.3.1 Оценка рутинных лабораторных показателей гемограммы и коагулограммы в зависимости от наличия венозных тромбоэмбологических осложнений .....	87
3.3.2 Динамика показателей теста генерации тромбина в зависимости от наличия венозных тромбоэмбологических осложнений .....	91

3.3.3 Оценка активации тромбоцитов в зависимости от факта реализованного венозного тромбоза .....	92
3.4 Разработка модели риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы для стационарного этапа лечения .....	95
3.4.1. Сравнение предиктивной способности шкал Caprini, Improvedd, ImroveVTE и Padue для оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы.....	95
3.4.1. Сравнение предиктивной способности шкал HASBLED, VTE BLEED, PANDWARDS, Improve Bleed Score для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями .....	97
3.4.2 Разработка модели ГлиомаРискТромбоз .....	99
3.4.4 Валидация модели ГлиомаРискТромбоз на проспективной выборке ....	102
3.4.5 Валидация модели ГлиомаРискТромбоз на независимой выборке .....	103
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	105
4.1. Сравнение показателей классического регрессионного анализа с показателями науки о данных (Data Science).....	105
4.2. Роль модели оценки риска венозных тромбозов у пациентов с глиальными опухолями ЦНС на разных этапах ведения данной категории пациентов .....	108
4.3. Выявленные и апробированные факторы риска развития венозных тромбоэмболических событий у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы .....	110
4.4. Роль теста генерации тромбина с бедной плазмы в ведении пациентом с глиальными опухолями центральной нервной системы.....	113

4.5. Роль агрегации тромбоцитов с аденоzinифосфатом в ведении пациентом с глиальными опухолями центральной нервной системы.....	115
4.6. Ограничения исследования.....	119
ВЫВОДЫ .....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	124

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы и степень ее разработанности**

Тромбозы, связанные с онкологическими заболеваниями, представляют собой серьёзную проблему в современной кардиоонкологии. Они приводят к повышению смертности и часто становятся причиной снижения эффективности лечения рака, а иногда и его прекращения. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — это группа заболеваний, которые включают тромбоз поверхностных и глубоких вен, венозную гангрену и тромбоэмболию лёгочной артерии. Они встречаются у 10–20% онкологических пациентов при жизни и обнаруживаются у 30–50% пациентов после смерти. Наиболее тромбогенными являются злокачественные опухоли поджелудочной железы, почек, яичников, лёгких, желудочно-кишечного тракта и головного мозга. Распространённость новообразований в центральной нервной системе (ЦНС) составляет 23,41 случая на 100 000 человек. При этом у женщин этот показатель выше, чем у мужчин: 25,84 против 20,82 на 100 000.

В ходе перспективных исследований был проведён анализ вероятности развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов с опухолями головного мозга. В течение двух лет наблюдения риск развития ВТЭО составил от 10 до 40%, что значительно превышает риск развития ВТЭО у пациентов с онкологическими заболеваниями других локализаций. ВТЭО представляют собой серьёзную проблему в нейрохирургии, особенно в нейроонкологии. Классификация опухолей центральной нервной системы (ЦНС) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 года основана на гистологических и молекулярно-генетических критериях и включает четыре стадии (Grade 1–4). Среди первичных опухолей ЦНС преобладают менингиомы и глиальные опухоли, которые составляют 35,6% и 35,5% соответственно. При этом менингиомы составляют всего 1% среди первичных злокачественных образований

ЦНС, в то время как глиобластомы выявляются в 15,6% случаев и ассоциированы с крайне низкой пятилетней выживаемостью — 6,8%. [1–3].

Механизмы развития венозных тромбоэмбolicких осложнений не до конца изучены. Существует предположение о лидирующей роли гликопротеида подопланина, который через CLEC 2 рецепторы активирует тромбоциты, вызывает их агрегацию и адгезию, провоцируя тем самым развитие бессимптомного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, приводящего к развитию венозных тромбозов [4–7].

Ряд ретроспективных и проспективных исследований оценивает факторы риска развития венозных тромбоэмбolicических осложнений у данной категории пациентов. Классически их можно разделить: на факторы, ассоциированные с пациентом, лечением и опухолью. Однако разные исследования выявляют разные факторы риска и до сих пор не проведена их оценка значимости и оценка порогового уровня для детекции ВТЭО [8–12].

Современные рекомендации не дают четкий ответ о стратегии профилактики венозных тромбоэмбolicических событий. Часть рекомендаций по рак-ассоциированным тромбозам не рассматривает пациентов с опухолями головного мозга как отдельную популяцию и не выделяет для данных пациентов отдельных руководств. Другие же – по-разному оценивают необходимость и сроки инициации профилактической антикоагулянтной терапии, однако большинство рекомендаций сходится к тому, что необходима персонализированная оценка риска ВТЭ в данной категории пациентов [13–17].

### **Цель исследования**

Разработать модель оценки риска развития венозных тромбоэмбolicических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы.

## **Задачи исследования**

1. Оценить частоту развития венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов глиальными опухолями центральной нервной системы в ретроспективной и проспективной группе.
2. Оценить 12-месячную выживаемость пациентов с глиомами в зависимости от наличия венозных тромбоэмбологических осложнений.
3. Оценить предиктивную способность существующих шкал риска развития венозных тромбозов на популяции пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы.
4. Разработать и валидировать модель стратификации риска развития венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиомами.
5. Оценить перспективы использования дополнительных лабораторных маркеров венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиомами, для персонализированного подхода к детекции венозных тромбоэмбологических осложнений.

## **Научная новизна**

Впервые протестированы и валидированы существующие шкалы риска развития венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы. Доказана их низкая информативность для предикции данного типа осложнений.

Получены дополнительные данные, подтверждающие негативное влияние венозных тромбоэмбологических осложнений на общую 12-месячную выживаемость пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы.

Разработана оригинальная модель стратификации риска развития венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы с выделением пациентов низкого, высокого и очень высокого риска.

Впервые проведена валидация теста генерации тромбина с бедной плазмой для детекции венозных тромбоэмбологических осложнений на стационарном этапе на пациентах с глиальными опухолями центральной нервной системы и определены пороговые уровни показателей данной методики

Впервые проведена валидация теста агрегации тромбоцитов с аденоzinифосфатом для детекции венозных тромбоэмбологических осложнений на стационарном этапе у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы и определены пороговые уровни показателей данной методики

### **Теоретическая и практическая значимость**

Продемонстрировано преимущество дополнительного скринингового ультразвукового исследования вен нижних конечностей после микрохирургического удаления глиальной опухоли для улучшения диагностики венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиомами.

Предложен калькулятор «ГлиомаРискТромбоз» для расчета риска развития венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиомами.

### **Методология и методы исследования**

В основу положен ретроспективный анализ полученных данных и проспективное когортное наблюдение. Для достижения поставленной цели научной работы был проведен анализ литературы, лабораторное исследование образцов крови пациентов и использованы современные методы статистической обработки полученных данных. Лабораторные исследования выполнены на высокотехнологичном оборудовании с проведением соответствующих программ контроля качества.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Венозные тромбоэмбolicкие осложнения являются частыми, но малодиагностированными осложнениями у пациентов с опухолями центральной нервной системы влияющие на общую выживаемость. Применение скринингового ультразвукового исследования вен нижних конечностей после микрохирургического удаления глиальной опухоли позволит повысить выявляемость данного типа осложнений.
2. Разработана модель стратификации риска развития венозных тромбоэмбolicких осложнений у пациентов с глиомами, которая позволяет разделить данных пациентов на 3 группы в зависимости от риска развития венозных тромбоэмбolicких осложнений: низкого риска, высокого риска и крайне-высокого риска. Использование дополнительных лабораторных тестов риска развития венозных тромбозов позволяет персонифицировать детекцию данного типа осложнений

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность и обоснованность полученных результатов научной работы обеспечена детальным теоретическим анализом проблемы, репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов, достаточным количеством проведенных исследований и адекватным статистическим анализом полученных данных. Сформированные и обследованные группы больных сопоставимы по полу, возрасту, репрезентативны по количеству, что позволяет использовать их для решения поставленных задач.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на заседании проблемной комиссии.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования используются в учебном процессе на цикле «Некоронарогенные заболевания сердца» в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург) и внедрены в практику работы Кардиологического отделение №6 и 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

## **Личный вклад автора**

Диссертант лично участвовала в планировании и организации научной работы. Автор самостоятельно проводил осмотр пациентов с глиальными опухолями, участвовал в диагностике венозных тромбоэмбологических осложнений. Все материалы, представленные в диссертационном исследовании, получены, обобщены, статистически обработаны и проанализированы автором лично.

## **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, 4 из них в рецензируемых журналах, включённых в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук» и входящих в базу данных RSCI.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов проведенного исследования, обсуждения и выводов. Работа содержит 25 таблиц и 22 рисунка.

Список литературы включает 148 источника, из них 4 – отечественных, 144 – иностранных

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология опухолей центральной нервной системы

В пятом издании Классификации опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) представлена актуальная система разделения опухолей ЦНС, которая является новой версией стандартов по классификации опухолей головного и спинного мозга, опубликованных ранее в 1979, 1993, 2000, 2007 и 2016 году [3,18–21].

Классификация ВОЗ 5 редакции основана на четвертом издании, опубликованном в 2016 году, и включает все новые изменения, возникшие в области классификации и стадирования опухолей ЦНС после 2016 года. Она также была основана на документах Консорциума по молекулярной и практической таксономии опухолей ЦНС (cIMPACT-NOW) [1,2,22–29].

В этом документе есть важные изменения, которые касаются усиления роли молекулярной диагностики и классификации опухолей центральной нервной системы. Однако документ по-прежнему учитывает и другие подходы к характеристике опухолей, включая гистологию и иммуногистохимию. В таблице 1 представлена классификация глиальных опухолей центральной нервной системы ВОЗ, 5-я редакция.

Таблица 1 – Классификация всемирной организации здравоохранения глиальных опухолей центральной нервной системы 2021 года, 5ая версия [30]

«Тип опухоли»	«Поврежденные гены/ молекулярные мишени»
<b>«Глиомы, глионейрональные опухоли, нейрональные опухоли»</b>	
<i>«Диффузные глиомы, взрослый тип»</i>	
«Астроцитома, IDH-мутантный тип, грейд 4»	IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B
«Олигодендроглиома, IDH- мутантный тип, 1p/19q — коделеция»	IDH1, IDH2, 1p/19q, промоутер гена TERT, CIC, FUBP1, NOTCH1

«Глиобластома, IDH-дикий тип»	IDH-дикий тип, промоутер TERT, хромосомы 7/10, EGFR
«Диффузные глиомы низкой степени злокачественности, детский тип»	
«Диффузная астроцитома, альтерацией MYB- или MYBL1»	MYB, MYBL1
«Ангиоцентрическая глиома»	MYB
«Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности молодого возраста»	BRAF, FGFR семейный
«Диффузная глиома низкой степени злокачественности с повреждением МАРК-сигнального пути»	FGFR1, BRAF
«Диффузные глиомы высокой степени злокачественности, детский тип»	-
«Диффузная срединная глиома с повреждением Н3К27»	H3K27, TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP
«Диффузная полушарная глиома, Н3G34-мутантный тип»	H3G34, TP53, ATRX
«Диффузная глиома высокой степени злокачественности, детский тип, Н3-дикий тип и IDH-дикий тип»	IDH-дикий тип, Н3- дикий тип, PDGFRA, MYCN, EGFR (метилом)
«Инфантильная полушарная глиома»	Семейство генов NTRK, ALK, ROS, MET
«Ограниченные астроцитарные глиомы»	-
«Пилоцитарная астроцитома»	KIAA1549-BRAF, BRAF, NF1
«Астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными чертами»	BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B (метилом)
«Плеоморфная ксантоастроцитома»	BRAF, CDKN2A/B
«Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома»	TSC1, TSC2
«Хордоидная глиома»	PRKCA
«Астробластома, с повреждением MN1»	MN1

«Глионейрональные и нейрональные опухоли»	-
«Ганглиоглиома»	BRAF
«Десмопластическая инфантильная ганглиоглиома/ десмопластическая инфантильная астроцитома»	-
«Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль»	FGFR1
«Диффузная глионейрональная опухоль с чертами олигодендроглиомы и ядерными кластерами»	Хромосома 14 (метилом)
«Папиллярная глионейрональная опухоль»	PRKCA
«Розеткообразующая глионейрональная опухоль»	FGFR1, PIK3CA, NF1
«МиксOIDная глионейрональная опухоль»	PDFGRA
«Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль»	KIAA1549-BRAF fusion, 1p (метилом)
«Ганглиоцитома»	-
«Многоузловая и вакуолизирующая нейрональная опухоль»	Сигнальный путь MAPK
«Диспластическая мозжечковая ганглиоцитома (болезнь Лермитта- Дюкло)»	PTEN
«Центральная нейроцитома»	-
«Экстравентрикулярная нейроцитома»	FGFR (FGFR1-TACC fusion), IDH-дикий тип
«Мозжечковая липонейроцитома»	-

Классификация опухолей головного и спинного мозга определенное время основывалась на гистологических данных, которые подтверждались вспомогательными тканевыми исследованиями (например, иммуногистохимическими и ультраструктурными). В последнее время все большее значение приобретают молекулярные биомаркеры, которые предоставляют как

вспомогательную, так и определяющую диагностическую информацию. Таким образом, данная классификация включает в себя многочисленные молекулярные изменения, которые имеют клинико-патологическое значение и важны для наиболее точной классификации новообразований ЦНС. Важно отметить, что использование молекулярных биомаркеров в диагностике опухолей ЦНС помогает не только уточнить диагноз, но и определить наиболее эффективную тактику лечения. В пятом издании классификации опухолей ВОЗ используется система обозначений генов и названий генов от Комитета по номенклатуре генов HUGO (HGNC) (<https://www.genenames.org/>), рекомендации Общества вариаций генома человека (HGVS) для вариантов последовательности (<http://varnomen.hgvs.org/>) и руководство по отчетности о хромосомных изменениях Международной системы цитогенетической номенклатуры человека [31–33].

Традиционно каждой опухоли ЦНС по результату комбинированного гистологического, молекулярного и иммуногистохимического исследования присваивается категория по стадии Grade от 1 до 4, в зависимости от степени злокачественности и ответа на лечения, где Grade 1 потенциально доброкачественная опухоль с высокой 5-летней выживаемостью, тогда как Grade 4 злокачественная опухоль с низкой ожидаемой продолжительностью жизни. В таблице 2 представлены возможные стадии по Grade для наиболее распространенных опухолей [20,34,35].

Таблица 2 – Возможные стадии для опухолей центральной нервной системы

Название опухоли	Стадия по Grade
«Астроцитома, IDH-мутантный тип, грейд 4»	2,3,4
«Олигодендроглиома, IDH- мутантный тип, 1p/19q — коделеция»	2,3
«Глиобластома, IDH-дикий тип»	4
«Диффузная астроцитома, альтерацией MYB- или MYBL1»	1

«Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности молодого возраста»	1
«Диффузная срединная глиома с повреждением Н3К27»	4
«Плеоморфная ксантоастроцитома»	2,3
«Многоузловая и вакуолизирующая нейрональная опухоль»	1
«Супратенториальная эпендимома»	2,3
«Эпендимома задней черепной ямки»	2,3
«Миксопапиллярная эпендимома»	2
«Менингиома»	1,2,3
«Солитарная фиброзная опухоль»	1,2,3

Суммарные данные об эпидемиологии опухолей центральной нервной системы ежегодно публикуется исходя из данных центрального регистра опухолей головы соединенных штатов Америки в коллaborации с центром по контролю и предотвращению заболеваний [36,37]. Последний отчет опубликован в 2023 году и содержит данные об эпидемиологии первичных опухолей ЦНС с 2016 по 2020 года.

Было проведено множество исследований, касающихся экологических и поведенческих факторов риска развития первичных опухолей головного мозга и других опухолей центральной нервной системы. Единственными хорошо подтвержденными факторами риска развития этих опухолей (особенно менингиом) является воздействие ионизирующего излучения[38] (тип излучения, генерируемый атомными бомбами, терапевтической лучевой терапией и некоторыми видами медицинской визуализации) и пониженный риск развития этих опухолей (особенно глиомы) у людей с историей аллергии или других атопических заболеваний [39](включая экзему, псориаз и астму). Наличие родственников первой степени родства (включая родителей, детей, полнородных братьев и сестер), у которых была диагностирована опухоль мозга, повышает риск примерно в два раза[40–45].

Опухоли центральной нервной системы можно разделить на две группы: доброкачественные и злокачественные. Доброкачественные опухоли обозначаются кодами 0 по международной классификации болезней в онкологии. Злокачественные опухоли имеют коды 3.

Среднегодовой уровень заболеваемости опухолями центральной нервной системы (как злокачественными, так и доброкачественными) с учётом возраста составлял 24.83 на 100000 человек в период с 2016 по 2020 год, для злокачественных опухолей данный показатель составлял 6.94 на 100000 человек, тогда как для доброкачественных 17.88 на 100000 человек. Чаще данные опухоли встречались у женщин по сравнению с мужчинами (27.85 против 21.62 на 100000 человек).

Среди всех опухолей центральной нервной системы 27,9% были злокачественными, тогда как 72,1% доброкачественными. Среди всех опухолей глиомы встречались в 27.9% случаев, также самая частая встречаемая злокачественная опухоль была глиобластома (14.2% среди всех опухолей и 50,9% среди злокачественных опухолей). Самая частая доброкачественная опухоль центральной нервной системы – это менингиома (40.8% среди всех опухолей, 56.2% среди всех незлокачественных опухолей). У мужчин чаще встречаются глиобластомы, тогда как у женщин менингиомы.

В период с 2016 по 2020 год от злокачественных опухолей головного мозга и доброкачественных новообразований центральной нервной системы скончалось 86 030 человек. Это и есть среднегодовой показатель смертности, который составляет 4,42 на 100 000 населения. Пятилетняя относительная выживаемость после постановки диагноза злокачественной опухоли центральной нервной системы составила 35,7%. Наилучшие показатели выживаемости были зафиксированы у пациентов в возрасте от 0 до 14 лет (75%) и от 15 до 39 лет (71,9%), в то время как у пациентов старше 40 лет этот показатель составил 21,1%. Пятилетняя относительная выживаемость после постановки диагноза «незлокачественная опухоль центральной нервной системы» составила 91,9%. Наилучшие показатели выживаемости были зафиксированы у пациентов в возрасте от 15 до 39 лет (98,4%)

и от 0 до 14 лет (97,6%), в то время как у пациентов старше 40 лет этот показатель составил 90,4% [36].

## **1.2 Развитие представлений о венозных тромбоэмбологических осложнениях у пациентов с опухолями центральной нервной системы**

В 1987 году была опубликована первая научная работа, посвящённая лечению тромбозов вен у пациентов с глиомами. Чтобы оценить вероятность возникновения внутричерепного кровоизлияния у пациентов с глиомами, которые получали антикоагулянты для лечения послеоперационных тромбоэмболий, исследователи провели ретроспективный анализ данных пациентов с первичными опухолями головного мозга, которые наблюдались в Калифорнийском университете в Сан-Франциско в течение девяти лет. Из 915 пациентов в возрасте 18 лет и старше, у которых был диагностирован злокачественный тип глиомы и начальная оценка по шкале Карновского 60% и выше, у 36 (4%) развилась венозная тромбоэмболия в период от 6 до 246 недель после операции, и 22 получали лечение антикоагулянтами. Антикоагулянтная терапия обычно включала внутривенное введение гепарина в течение 7-10 дней с последующим введением гепарина подкожно (5000-8000 ЕД два раза в день) в течение не менее 3-6 месяцев или пероральным приемом варфарина. Все пациенты находились под тщательным наблюдением для обеспечения контроля артериального давления, соблюдения режима терапии, поддержания протромбинового времени в терапевтическом диапазоне и раннего выявления нежелательных побочных эффектов. Ни у одного больного не было внутричерепного кровоизлияния. Таким образом, авторы пришли к выводу, что антикоагулянты можно безопасно вводить после внутричерепных операций по поводу злокачественных глиом без увеличения риска внутричерепных кровоизлияний, если пациенты находятся под тщательным наблюдением в соответствии с установленными рекомендациями [46].

Далее в 1987 году была опубликована статья, в которой ретроспективно рассмотрели частоту клинических послеоперационных тромбозов глубоких вен и/или легочной эмболии у 1703 пациентов, перенесших трепанацию черепа по поводу менингиомы, глиомы или метастазов в головной мозг. Частота клинических тромбоэмбологических осложнений составила 1,59% для всех групп опухолей в первые 4 недели после операции. Пациенты, перенесшие операцию по поводу менингиомы, имели статистически значимо повышенный риск тромбоэмболии, несмотря на меньшее количество общих периоперационных факторов риска по сравнению с другими группами опухолей. Опухолеспецифическая частота тромбоза глубоких вен и/или легочной эмболии при менингиоме, глиоме и метастазах составила 3,09%, 0,97% и 1,03% соответственно. Авторы задали вопрос, было ли это различие результатом увеличения времени хирургического вмешательства или неотъемлемым свойством менингиом, оставшийся без ответа [47].

В 1987 году была опубликована статья, в которой авторы ретроспективно рассмотрели частоту клинических послеоперационных тромбозов глубоких вен и/или легочной эмболии у 1703 пациентов, перенесших трепанацию черепа по поводу менингиомы, глиомы или метастазов в головной мозг. Частота клинических тромбоэмбологических осложнений составила 1,59% для всех групп опухолей в первые 4 недели после операции. Пациенты, перенесшие операцию по поводу менингиомы, имели статистически значимо повышенный риск тромбоэмболии, несмотря на меньшее количество общих периоперационных факторов риска по сравнению с другими группами опухолей. Опухолеспецифическая частота тромбоза глубоких вен и/или легочной эмболии при менингиоме, глиоме и метастазах составила 3,09%, 0,97% и 1,03% соответственно. Авторы задались вопросом, было ли это различие результатом увеличения времени хирургического вмешательства или неотъемлемым свойством менингиом, и оставили этот вопрос без ответа[48].

В продолжение предыдущих публикаций в 1991 году была выпущена серия статей, которые обсуждали постоперационные венозные тромбозы с точки зрения

клинических и коагулологических данных. Сорок шесть пациентов, перенесших операцию по поводу ЦНС, были исследованы с радиологических методик с меченым  $^{125}\text{I}$  фибриногеном для выявления послеоперационного тромбоэмболического осложнения, в том числе малосимптомного тромбоза глубоких вен. Частота тромбозов составила 72% у пациентов с менингиомой, 60% у пациентов с глиобластомой и 20% у пациентов с метастазами в головной мозг. Корреляция между возникновением венозного тромбоза и различными клиническими факторами, которые, как считается, ответственны за высокую частоту тромбоза, обычно не показала статистической значимости. Этот вывод, наряду с заметными различиями в частоте венозных тромбозов между различными группами опухолей головного мозга, убедительно свидетельствует о том, что биологические факторы играют более важную роль, чем клинические факторы, в определении того, у какого пациента с опухолью головного мозга будет послеоперационный тромботический эпизод. Также возникновение тромбоза достоверно коррелировало с увеличением протромбинового времени, плазминогена, общей фибринолитической активности и снижением уровня фибриногена. Такая общая тенденция в группе больных с послеоперационными тромбозами свидетельствует о том, что нарушение гемостаза, отмечаемое у больных с опухолью головного мозга, наиболее тесно связано с субклинической формой хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Различия в параметрах гемостаза, наблюдаемые при различных типах опухолей головного мозга, предполагают, что биологические факторы, характерные для каждой опухоли, вероятно, ответственны за описанное нарушение гемостаза, и подтверждают необходимость дальнейших исследований, направленных на уровень опухолевой ткани [49,50].

В 1993 году в журнале "Thrombosis and Hemostasis" впервые был опубликован ретроспективный анализ факторов риска развития ВТЭО у пациентов с опухолями ЦНС. В данном исследовании были проанализированы медицинские записи 68 пациентов, которые проходили лечение по поводу глиом высокой степени злокачественности в больнице и медицинском центре Святого Франциска с января

1986 года по июнь 1991 года. Наблюдение за пациентами продолжалось до момента их смерти или до истечения 6 месяцев (до декабря 1991 года). Все клинически подозреваемые эпизоды ВТЭО были подтверждены объективными тестами. У 68 пациентов было выявлено 16 эпизодов ВТЭО, общая частота которых составила 23,5%. Проведение химиотерапии ( $p = 0,027$ , двусторонний точный критерий Фишера) и наличие пареза ( $p = 0,031$ , двусторонний точный критерий Фишера) были статистически значимыми факторами риска развития ВТЭО. Тромботические события чаще возникали в паретичной конечности, и эта разница была статистически значимой ( $p = 0,00049$ , критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса). В девяти эпизодах, получавших длительную антикоагулянтную терапию, серьезных кровотечений не наблюдалось. [51].

Следующая публикация по теме тромбоэмболии у пациентов с опухолями глиального происхождения была опубликована в 1994 году группой авторов из клиники Мейо. В этом исследовании было предположено, что тромбоэмболия у пациентов с недавно диагностированной высоко злокачественной глиомой может быть связана с предыдущими тромбозами или наличием пареза конечности. Лечение гепарином с последующим назначением варфарина было связано с нечастыми кровотечениями. Интригующим открытием стало то, что использование аспирина перед операцией было связано со снижением риска венозных тромбозов. Поэтому было предложено провести проспективное исследование с применением аспирина у пациентов с высоко злокачественной глиомой и риском тромбоэмболии. Таким образом, дальнейшие исследования в этой области могут помочь определить оптимальную стратегию профилактики и лечения тромбоэмболии у пациентов с глиомой высокой степени злокачественности [52].

В начале 21 века первая публикация, посвященная данной теме, представляет собой суммирование данных всех доступных публикаций, баз данных и регистров у пациентов с ВТЭО у пациентов с глиомами. В течение шести недель после операции частота развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) колебалась от 3 до 60% в зависимости от применяемой схемы профилактики, метода диагностики и дизайна исследования. Через шесть недель после операции частота ТГВ варьировала от

0,013 до 0,023 на пациента в месяц наблюдения. Единственное исследование без существенных методологических недостатков выявило 24% случаев симптоматического ТГВ в течение 17 месяцев наблюдения за пределами первых шести недель после операции. В шести исследованиях в качестве возможных факторов риска были определены наличие пареза нижних конечностей, гистологический диагноз глиобластомы, возраст более 60 лет, большой размер опухоли, использование химиотерапии и продолжительность операции более 4 часов. Авторы пришли к выводу, что частота ВТЭО высока на протяжении всего течения злокачественной глиомы [53].

В 2003 году в журнале «Клиническая хирургия» была впервые опубликована русскоязычная статья о развитии венозных тромбозов у больных с глиомами. В статье были рассмотрены итоги оперативного лечения 610 пациентов с опухолями центральной нервной системы и тромбозами вен. У восьми пациентов (1,3%) был диагностирован тромбоз глубоких вен, из них 0,65% скончались от тромбоэмболии лёгочной артерии. Авторы применяли комплексные профилактические меры, включая низкомолекулярный гепарин и фраксипарин, для предотвращения тромбоэмбологических осложнений после операции. На основе полученных данных авторы сделали вывод, что низкомолекулярные гепарины можно рассматривать как часть стандартов лечения пациентов с опухолями головного мозга [54].

Авторы исследования задались вопросом о механической профилактике ВТЭО у пациентов с глиомами головного мозга. Частота ВТЭО у пациентов, перенесших краниотомию с моторным картированием, сравнима с частотой ВТЭО у пациентов, получающих билатеральную механическую профилактику ВТЭО нижних конечностей. Практика оставления контралатеральной нижней конечности без интраоперационной профилактики, по-видимому, не подвергает пациентов более высокому риску развития ВТЭО. По-видимому, не происходит преимущественного распространения тромбозов на контралатеральных нижних конечностях, которые не получают немедленную предоперационную и интраоперационную механическую профилактику [55].

Следующие публикации исследуют риск развития ТГВ в зависимости от химио- и лучевой терапии. Авторы ретроспективно изучили частоту клинически подозреваемых ТГВ и ТЭЛА (подтвержденных с помощью дуплексной ультрасонографии или сцинтиграфии легких) в популяции из 315 человек. Было показано, что процент тромбоза глубоких вен варьировался от 7% до 24%. В целом, у 5% этих пациентов вероятно развитие тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), и 80% из них умирают от этого осложнения. Всем пациентам проводилась послеоперационная профилактика ТГВ: до 1997 года гепарин вводился в дозе 3000 МЕ на 7 дней, а после 1997 года - низкомолекулярный гепарин в дозе 2000 МЕ на 4 дня. В целом, у 59 пациентов (18,8%) развился ТГВ конечностей, у 11 пациентов (3,5%) развились ТГВ конечностей и ТЭЛА, и 5 из них умерли от легочной эмболии. ТГВ и ТЭЛА не были связаны с стороной пареза, возрастом, полом, гистологическими данными или индексом Карновского. Расчетная вероятность (по Каплану-Майеру) тромбоза глубоких вен составила 4,1%, 10,4% и 24,3% в 3, 6 и 12 месяцев соответственно. Относительно высокая частота ТГВ в этой группе может быть, по крайней мере, частично связана с противоопухолевой терапией (цистплатин). Химиотерапия принесла относительный риск 6,1% для ТГВ у пациентов с глиомой высокой степени злокачественности. Данные авторов свидетельствуют о том, что проспективная оценка длительной послеоперационной терапии гепарином по сравнению с отсутствием лечения в рандомизированных исследованиях важна и может стать частью рутинной клинической практики. В дальнейшем, с развитием гемостазиологии как отдельной медицинской дисциплины, углубление знаний о физиологии и патологии системы гемостаза, опубликована статья, изучающая различные маркеры возникновения ТГВ у данной категории пациентов. В рамках исследования, проведённого по методу случай-контроль, были изучены генетические вариации, связанные с генами, кодирующими факторы II (G20210A), V (G1691A), метилентетрагидрофолатредуктазу (C677T), тканевой активатор плазминогена (tPA, вставка/делеция), ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1, 4G/5G) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, C936T). Также измерены уровни в плазме

D-димера, липопротеина (а), гомоцистеина, VEGF, tPA и PAI-1, сравнивая здоровых пациентов контрольной группы с пациентами с глиомой или с пациентами с неврологическими неопухолевыми заболеваниями (рассеянный склероз). Частоты генотипов анализируемых полиморфизмов были одинаковыми у пациентов с глиомой и в здоровой подобранной популяции. Уровни D-димера, липопротеина (а), гомоцистеина, VEGF, tPA и PAI-1 в плазме были значительно выше у пациентов с глиомой, чем у здоровых людей, в то время как у пациентов с неврологическим неопухолевым заболеванием значения этих молекул в плазме достоверно не отличались от здоровых. Авторами были сделаны выводы, что одни только генетические факторы риска не объясняют высокую частоту ТГВ/ТЭЛА, наблюдавшуюся у пациентов с глиомой. Более высокие уровни молекул в плазме, влияющих на пути коагуляции, указывают на то, что сама опухоль может приводить к повышенному риску ТГВ/ТЭЛА; таким образом, D-димер, гомоцистеин, липопротеин (а), VEGF, tPA и PAI-1 выглядят хорошими кандидатами для оценки в качестве прогностических факторов ТГВ/ТЭЛА [56].

Интересуясь взаимосвязью группы крови с развитием ВТЭО у пациентов без опухолей ЦНС, авторы провели ретроспективный обзор карт 130 взрослых пациентов с глиомой, получавших первичную терапию в больнице Джонса Хопкинса (Балтимор, Мэриленд) в период с 1991 по 2001 год. Симптоматическая тромбоэмболия была подтверждена инструментальным исследованием. Связь между клиническими и лабораторными характеристиками и ВТЭО оценивали с помощью параметрических и непараметрических статистических тестов и анализа выживаемости. ВТЭО развилась у 28 пациентов (21,5%) в среднем через 4,8 месяца после установления диагноза (межквартильный размах 2,1-13,2 месяца). У пациентов с опухолями размером более 5 см вероятность развития ВТЭО была выше, чем у пациентов с опухолями меньшего размера (отношение рисков = 2,2;  $P = 0,04$ ). При стратификации по группе крови АBO коэффициент риска тромбоза составил 2,7 и 9,4 для пациентов с группами крови А ( $P = 0,045$ ) и АВ ( $P < 0,0001$ ) соответственно по сравнению с пациентами с группой крови О. Эти результаты

могут облегчить разработку шкалы риска тромбоза, которая позволит врачам индивидуализировать схемы профилактики венозных тромбоэмболий.[57].

Классическим методом профилактики венозных тромбозов в нейрохирургии является механическая профилактика. Авторы, суммируя знания по этой теме, утверждают, что пациенты с опухолями головного мозга подвержены высокому риску образования венозных тромбоэмболов. Одним из методов предотвращения этих осложнений является механическая профилактика, при которой используются внешнее пневматическое компрессионное устройство и градуированные эластичные компрессионные чулки. Доказательства показывают, что эти устройства предотвращают тромбоз глубоких вен и легочную эмболию за счет ограничения венозного застоя и повышения фибринолитической активности как на местном, так и на системном уровнях. Авторы представляют доказательства возникновения обоих механизмов и обсуждают использование механической компрессии в условиях операции по поводу опухолей головного мозга. Приведены также данные, подтверждающие эффективность этих устройств у пациентов, перенесших трепанацию черепа с картированием движений по поводу резекции глиомы и у которых контралатеральная ножка не получает профилактики. Наконец, они комментируют использование антикоагулянтной терапии как в дополнение, так и вместо механической профилактики. [58].

### **1.3 Факторы риска развития и частота встречаемости венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы**

A. Biancomi и другие авторы произвели систематический анализ частоты венозных тромбоэмболических осложнений в соответствии с рекомендациями PRISMA-P. Они отобрали 12 обсервационных исследований, 8 ретроспективных и 4 проспективных. Из этих обзоров было выбрано 3, в двух из которых изучались геморрагические риски, связанные с антикоагулянтной терапией, а в одном -

тромботические осложнения. Обобщая результаты, можно сказать, что в отобранных исследованиях риск ВТЭО составил от 4 до 33%, а у пациентов с венозными тромбозами, которым впоследствии была назначена антикоагулянтная терапия, случаи внутричерепного кровоизлияния варьировались от 0 до 15,4%. Результаты данного обзора в целом свидетельствуют о том, что у пациентов с глиальными опухолями ЦНС повышен риск тромботических осложнений, что позволяет предположить, что более обширная антикоагулянтная профилактика может положительно повлиять на исход у этих пациентов [59]. (добавить цитируемые исследования при получении списка литературы из статьи).

Также следует отметить, что риск развития ВТЭО неоднороден по времени. Он увеличивается в послеоперационном периоде, достигая максимума в течение 6 недель после хирургического лечения, и также повышается в период между 6-12 месяцами что может быть связано с эффектом проводимого онкологического лечения [4].

Множество клинических и лабораторных параметров были описаны как факторы риска ВТЭО у пациентов с опухолями головного мозга. Как и в общей популяции все факторы риска можно разделить на ассоциированные с пациентом, лечением и опухолью [4]. Все факторы риска обобщены в таблице № 3.

Таблица 3 – Факторы риска венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы

«Факторы, ассоциированные с пациентом»	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пожилой возраст</li> <li>• Коморбидная патология, в том числе ожирение</li> <li>• Анамнез венозных тромбоэмбологических осложнений</li> <li>• Парез нижних конечностей</li> </ul>
«Факторы, ассоциированные с лечением»	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хирургия</li> <li>• Биопсия опухоли</li> <li>• Субтотальная резекция опухоли</li> <li>• Использование глюкокортикоидов.</li> </ul>

«Факторы, ассоциированные с опухолью»	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Степень злокачественности глиомы</li> <li>• Внутриопухолевые тромбозы</li> <li>• Дикий тип гена IDH-1</li> <li>• Экспрессия подопланина</li> <li>• Участки некроза в опухоли</li> </ul>
«Лабораторные маркеры»	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лейкоцитоз</li> <li>• Тромбоцитопения</li> <li>• Повышенный уровень растворимого Р-селектина</li> <li>• Повышенный уровень фактора VIII</li> <li>• Повышенный уровень Д-димера</li> </ul>

Пожилой возраст классически рассматривается как фактор риска ВТЭО у пациентов с онкологической патологией. При глиальной опухоли ЦНС пожилой возраст также является важным маркером развития венозных тромбозов. Так по результатам исследования риска ВТЭО у 9489 пациентов со злокачественным глиомой, выполненной T.Semard и соавт. На основании регрессии Кокса выявлено что у пациентов с 45 до 64 лет риск ВТЭО увеличивается в 2.4 [95% ДИ 1.9-3.0], с 65 до 74 лет в 2.6 раз [95% ДИ 2.0-3.4], тогда как у пациентов старше 75 лет риск повышается в 1.8 раз [95% ДИ 1.4-2.5]. По данным этого же ретроспективного исследования наличие коморбидной патологии также повышает риск развития ВТЭО: 1 сопутствующее заболевание в 2.3 раза [95% ДИ 1.9-2.8], 2 сопутствующие патологии в 2.8 раз [95% ДИ 2.0-3.4], 3 сопутствующие патологии в 3.5 раз [95% ДИ 2.8-4.3]. Также риск венозных тромбозов был значительно выше (в 1.7 раз [95% ДИ 1.4-2.1]) у пациентов с гистологически верифицированной глиобластомой [60].

Парез нижних конечностей также является признанным фактором риска развития ВТЭО у пациентов с глиальными опухолями ЦНС. Так в проспективной исследовании выполненном A.A. Brandes и соавт. На основании данных 77 пациентов с верифицированной глиальной опухолью с использованием многофакторной регрессии показано, что наличие парезе нижней конечности, ассоциировано с развития венозных тромбозов ( $p= 0.01$ , лог Логранк-тест) [61]. Аткеж парез нижних конечностей подтвердил свою роль как независимый фактор

риска по данным анализа серии клинических исследований, выполненных L. Connie Marras с соавторами. В анализированных 6 исследованиях парез нижних конечностей, возраст старше 60 лет, большой размер опухоли, использование химиотерапии и длина хирургии более 4 часов являлись независимыми факторами риска [9,48,51,61,62]. Анамнез ранее перенесенных венозных тромбоэмбологических осложнений является классическим, патологически обоснованным фактором риска ВТЭО у всех пациентов, в том числе и у пациентов с глиомами. Так по данным проспективного исследования от коллектива T.Smith, включавшего в себя данные 336 пациентов с частотой ВТЭО 15,7 %, на основании многофакторной регрессии именно анамнез пересенных ВТЭО явился самым сильным фактором риска данного типа осложнений (ОШ 7.1,  $p <0.01$ ). Также наличие симптоматической эпилепсии (ОШ 2.4,  $p =0.05$ ), длительное нахождение в отделении анестезиологии и реанимации (ОШ не приведено,  $p =0.025$ ) также являлись факторами риска венозных тромбозов. Следует отметить что при назначении профилактической антикоагулянтной терапии риск ВТЭО значительно уменьшался ( $p=0.042$ ) [63]. Подобные же результаты коллектив авторов под руководством S.Yust-Katz, в чьем исследовании , ретроспективно включавшем в себя 440 пациентов с частотой тромбоза 14,5%, на основании многофакторной регрессии выявлены следующие факторы риска: анамнез ВТЭО, индекс массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup>, Индекс Карновского менее 80 баллов и терапия глюкокортикоидами. Отдельно отмечено, что шкала Корана не может быть использована в предикции амбулаторных венозных тромбозов у пациентов с глиомами на основании низкой специфичности и чувствительности [12]. Отдельно стоит отметить что в одном ретроспективном исследовании группа крови А и АВ ассоциирована с большим риском развития ВТЭО по сравнению с группой крови 0, как и было описано выше [57]. Известно, что группа крови А и АВ ассоциирована с более высоким уровнем VII фактора и фактора фон Виллебранда. У людей с группой крови 0 наблюдается значительно (примерно на 25%) более низкий уровень обоих гликопротеинов в плазме. Эта связь имеет клиническое значение. Низкий уровень фактора VIII или фактора фон Виллебранда в плазме крови давно признан причиной повышенной

кровоточивости. Наоборот, повышенный уровень данных гликопротеидов может быть важным фактором риска ишемической болезни сердца и венозных тромбоэмболий. Несмотря на хорошо задокументированную данную взаимосвязь, механизм, лежащий в основе этого явления, остается неизвестным. Однако установлено, что эффект АВ0 в первую очередь опосредован прямым функциональным влиянием локуса АВ0 на уровень и фактора фон Виллебранда в плазме крови. Теоретически, группа крови АВ0 может изменять скорость синтеза или секреции и фактора фон Виллебранда в эндотелиальных клетках. С другой стороны, группа АВ0 может влиять на скорость клиренса фактора фон Виллебранда в плазме крови [57]. Таким образом, взаимосвязь риска ВТЭО с группой крови А и АВ можно обосновать повышенным уровнем вышеописанных гликопротеидов, которые сами по себе являются давно признанными и хорошо изученными факторами риска развития венозных тромбозов у больных с различными онкологическими заболеваниями, в том числе глиомами. Результаты проспективного когортного исследования, выполненного R Vormittag и соавторами, куда было ключено 840 онкологических пациентов, часть из которых (12,5%) составили больные с опухолью центральной нервной системы, у пациентов с повышенным уровнем фактора VII частота тромбоза была значимо выше (14% против 4%,  $p=0,001$ ) чем у пациентов с нормальным его уровнем [11]. Согласно результатам исследования, проведённого M. Pepin и его коллегами, в котором приняли участие 160 пациентов, частота развития венозных тромбоэмболических осложнений составила 12,5%. Было обнаружено, что у пациентов с венозными тромбозами уровень фактора Виллебранда был значительно выше (326% против 158%), чем у пациентов без таких осложнений. Такая же взаимосвязь присутствовала и у ADAMTS-13, металлопротеиназы, что контролирует активность фактора VIII [64]. Однако стоит отметить что взаимосвязь между группами крови и рисками ВТЭО в дальнейших исследованиях данных авторов не подтвердился, что может свидетельствовать об низкой степени влияния данного фактора риска на ВТЭО [65].

Наличие внутрипухолевых тромбозов при гистологическом исследовании также является фактором риска ВТЭО. По данным R.Rodas и соавторов на основании данных ретроспективного анализа 488 пациентов с 12% частотой развития венозных тромбозов, наличие внутрипухолевого тромбоза ассоциировано с повышением риска развития ВТЭО (ОШ 17.8, [95% ДИ 4-79.3],  $p < 0.001$ ) [66].

D. Uhruh и соавторы на основании 169 пациентов с верифицированной глиомой Grade 2-4 по данным гистологического исследования выявили, что мутация IDH1 является независимым фактором уменьшающим риск ВТЭО. Так венозные тромбоэмбolicеские осложнения развились у 26-30% пациентов с диким типом гена IDH 1 и у 0% с мутацией в данном гене. Также авторы отметили, что предоперационное протромбиновое и частичное тромбопластиновое время не отличалось у пациентов с мутантным и диким типом IDH1/2, что свидетельствует об отсутствии функциональных различий в циркулирующих факторах свертывания I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XII. Также авторы описали что только лишь в глиомах дикого типа по вышеописанному гену встречались внутрипухолевые тромбозы (100 из 117 – 85% исследуемых образцов) и ассоциированы с риском венозных тромбозов ( $AUC=0.92$ , 95% ДИ=0.88–0.95,  $P<0.001$ ). Также участки некроза в опухоли при гистологическом исследовании чаще встречались у пациентов с диким типом в гене IDH1 чем при наличии мутации в данном гене (92 % (97 из 106) и 8 % (1 из 13),  $p<0.001$ ), и ассоциировались с повышенным риском развития ВТЭО ( $AUC=0.82$ , 95% ДИ=0.76–0.89,  $P<0.001$ ). Уменьшение риска развития ВТЭО у пациентов с мутантным типом в гене IDH1 также подтвержден по данным M.S. Seyed Nasari и соавторов. По данным этого коллектива авторов лишь 1 из 42 пациентов с мутацией IDH1 имел тромбоз глубоких вен голени за время наблюдения, тогда как общая частота встречаемости ВТЭО составляла 14,8% за 24 месяца наблюдения [67].

Подобные же результаты подтвердились в мета-анализе S.K Low и соавторов, куда было включено 2600 пациентов из 8 исследований. У пациентов с глиомами мутантного типа IDH риск ВТЭО был значительно ниже (ОР: 0,21, 95 %

доверительный интервал: 0,09-0,46, I2 = 34 %) по сравнению с пациентами с глиомами дикого типа IDH. Среди глиомы высокой стадии по GRADE (3 и 4) случаи ВТЭО в глиомах с мутацией в гене IDH встречались с ОР 0,28 (95% ДИ: 0,14-0,53). Статистически значимого снижения риска ВТЭ в глиомах GRADE 2 с мутацией IDH по сравнению с глиомами дикого типа IDH не наблюдалось, о чем свидетельствует ОР 0,60 (95 % ДИ: 0,17-2,11). Таким образом, мутация IDH достоверно ассоциируется с 79 % снижением риска ВТЭ среди пациентов с глиомами высокой степени тяжести по сравнению с IDH дикого типа [68].

Также коллектив авторов под руководством J. Riedl и соавторов на основании данных 213 пациентов с глиомами высокой степени злокачественности с частотой встречаемости ВТЭО 13,6 % установили взаимосвязь между экспрессией гликопротеина подопланина с риском развития венозных тромбозов. Так высокая экспрессия подопланина (полуколичественным методом) была связана с повышенным риском ВТЭО (ОШ для высокой экспрессии подопланина к отсутствию таковой: 5,.1; 95% доверительный интервал: 1.52-21.26; P = 0.01). Однако даже низкая и умеренная экспрессия подопланина была ассоциирована с повышенным риском венозных тромбозов (ОШ 2.48 и 3.64, p=0.131 и 0.036 соответственно). Отдельно стоит отметить, что по результатам данных авторов пациенты с высокой экспрессией подопланина имели меньшее количество тромбоцитов в периферической крови и более высокий уровень Д-димера (p <0.001) [5]. Патофизиологические аспекты данной взаимосвязи будут описаны в отдельной главе.

Антиангиогенная терапия, особенно влияющая на фактор роста эндотелия сосудов, может увеличивать риск тромботических осложнений. Так по данным метаанализа, проведенного X.Li и соавторами риск развития тромбоэмболии легочной артерии выше при использовании терапии бевецизумабом, чем другими химиотерапевтическими агентами (p=0.07) [69,70]. 1.4 Существующие модели оценка риска венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических и госпитализированных пациентов.

#### **1.4. Существующие модели оценка риска венозных тромбоэмбологических осложнений у хирургических и госпитализированных пациентов**

В рутинной клинической практике нейрохирургического стационара для предикции возможного развитие венозных тромбоэмбологических осложнений часто используются различные шкалы риска, чаще всего Caprini, ImroveVTE, Improvedd, Padue. Ключевой проблемой в их использовании является факт отсутствия выборки нейрохирургических больных при разработке данных шкал риска, также отсутствие валидирующих исследований данных моделей на пациентках нейроонкологического профиля.

Шкала Caprini впервые была опубликована в 1991 году J.A. Caprini соавторами. Данная модель оценки риска венозных тромбоэмбологических осложнений была построена на основании ретроспективной оценки 538 пациентов общего хирургического профиля, без включения пациентов с онкологическими заболеваниями. Пациенты были разделены на группу низкого риска (34,5% всех пациентов), умеренного (48,5% из исследуемых), высокого (17,2% среди всех включенных) на основании 20 параметров, основанных на клинических рекомендациях и мнении авторов. [71]. В 2005 году этим же коллективом автором была представлена третья версия шкалы Caprini, которая практически без изменений используется в настоящее время. Третья версия шкалы включала в себя множество показателей, классифицируемых в пять групп, основываясь на значимости каждого конкретного фактора риска. Данная модель была создана на основании ретроспективных данных авторов, действующий на 2005 год клинических рекомендаций и личном опыте авторов [72]. Шкала Caprini валидирована на различных популяциях, начиная от пациентов хирургического профиля до общетерапевтической патологии. Метаанализ, выполненный группой Hilary Hayssen обобщает данные 57 исследований, направленных на использование шкалы Caprini в реальной клинической практике. В этой работе показан различный подход смежных групп авторов для оценки категорий риска при использовании данной шкалы (6 исследований использовали 5 категорий риска, 37 -4, 11

использовали 3, и 3 – 2), также разный пороговый балл для детекции высокого риска ВТЭО (0, от 0 до 10 баллов для низкого риска, более 5 или более 10 баллов для высокого риска). В разных группах наблюдалась вариативность вероятности возникновения ВТЭО: от 0 до 12,3% в группах с низким риском и от 0 до 40% в группах с высоким риском [73].

В 2010 году коллективом авторов S.Barbar et al была опубликована модель оценки риска развития венозных тромбозов – Padue Score. Модель построена на основании ретроспективных данных о 1180 пациентах различного профиля (общетерапевтические, хирургические и онкологические) и их наблюдении в течение 90 дней от момента госпитализации. В модель вошли такие показатели как: активное онкологическое заболевание, анамнез ВТЭО, сниженная мобильность, известная тромбофилия, пожилой возраст, сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая инфекция или ревматологическое заболевание, ожирение, гормональная терапия [74]. В дальнейшем рядом авторов данная модель была валидирована на категории больных с различной ревматологической патологией и риском развития ВТЭО, расчетная площадь под кривой (AUC) составляла 0.771. [0.836;0.873] [75]. Также коллективом авторов под руководством S Barbar была оценена предиктивная способность шкал Padue на популяции крупного общемедицинского стационара. В исследование было включение 1180 пациентов, срок наблюдения составлял 90 дней. Высокий риск согласно модели Padue зарегистрирован у 39,7% включённых пациентов. Среди данной группы у 2,2% пациентов, получавших тромбопрофилактику, развились ВТЭО, и у 11% не получавших тромбопрофилактику также развились ВТЭО.

В 2011 году коллективом авторов Alex C Spyropoulos et al была выполнена рестроспективная оценка частоты встречаемости и факторов риска венозных тромбоэмбологических осложнений по данным международного регистра медицинской профилактики венозной тромбоэмболии (IMPROVE), включившего в себя 15156 пациентов и направленного на оценку проводимой тромбопрофилактики у госпитализированных пациентов. Данным коллективом

авторов было выявлено 7 независимых предикторов развития ВТЭО: анамнез венозных тромбоэмбolicеских осложнений, известная тромбофилия, онкологическое заболевание, возраст  $> 60$  лет, паралич или парез нижних конечностей, иммобилизация  $\geq 7$  дней и госпитализация в отделение интенсивной терапии. Каждому фактору риска согласно его значимости по данным многофакторной линейной регрессии присвоено определённое количество баллов. Также установлено, что у пациентов, которые имели более 2-х балов согласно данной модели, кумулятивный риск ВТЭО значимо возрастал, составляя 1,5% для 2-х баллов, 57% для 3-х баллов. Также при оценке по данной шкале более 2-х балов – значимо возрастал риск фатальных осложнений от венозных тромбоэмбolicеских осложнений по сравнению с пациентами с более низкими баллами [76]. Mahan и соавторы валидировали данную шкалу на основании 41 486 историй болезни экстренного стационара. Расчетный AUC составил 0,77, чувствительность 63,3%, специфичность 77,7%, пороговое значение для детекции ВТЭО составило 3 балла [77].

У 7 441 пациента, госпитализированного с медицинскими показаниями и рандомизированного в исследовании APEX, оценивалась связь показателей IMPROVEVTE и Д димера  $\geq 2 \times$  верхней границы нормы с риском тромбоза глубоких вен, несмертельной тромбоэмболии легочной артерии или смерти, связанной с ТГВ. На основании регрессионного анализа Кокса была создана модель IMPROVE-D, которая представляет собой сумму оценки IMPROVE и двух баллов за Д димер в 2 раза превышающий верхнюю границу нормы. Добавление D-димера к модели оценки риска ВТЭО IMPROVE еще больше улучшает стратификацию риска у госпитализированных пациентов, получающих тромбопрофилактику по медицинским показаниям. Балл по шкале IMPROVEDD  $\geq 2$  определяет пациентов, находящихся в стационаре, с повышенным риском ВТЭО в течение 77 дней [78].

## **1.5 Существующие специфические модели оценки риска венозных тромбозов у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы**

Неоднократно в литературе по данной теме звучал тезис о создании группы высокого риска развития ВТЭО, назначение которым профилактической антикоагулянтной терапии может иметь наибольшую пользу с точки зрения профилактики венозных тромбоэмболических событий [79–81]. Существуют 3 модели оценки риска венозных тромбозов в данной группе, опубликованных в течение последних нескольких лет.

Коллектив авторов под руководством C.Zhang и соавторов на основании данных 435 пациентов с подтвержденными опухолями центральной нервной системы глиального происхождения используя метод многофакторной логистической регрессии создали модель расчета риска ВТЭО, включающая 5 показателей: возраст, наличие артериальной гипертензии, наличие сахарного диабета, время операции, системный иммунновоспалительный индекс, рассчитанный как количество тромбоцитов, умноженное на отношение количества нейтрофилов к лимфоцитам. Срок предикции ВТЭО распространялся только лишь на стационарный этап, сроки и частота развития амбулаторных венозных тромбозов не исследовались. Площадь под кривой данной модели составила 0,834, данные о точности, полноте, чувствительности и специфичности не были представлены [79]. Данная модель оценки риска представлена на рисунке 1.

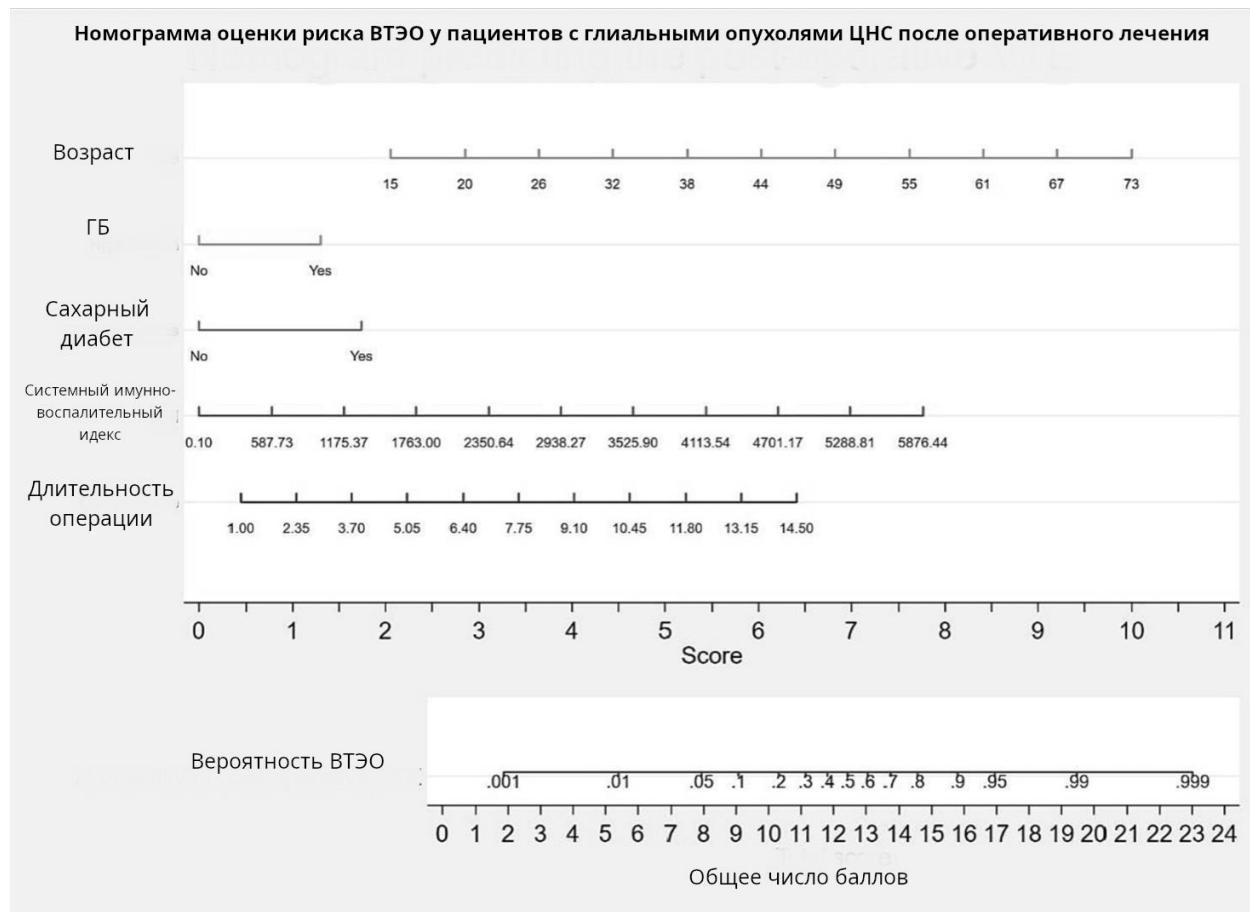


Рисунок 1 – Модель оценки риска развития венозных тромбоэмбологических осложнений у стационарных пациентов, разработанная C.Zhang и соавторами

**Примечание:** ГБ – гипертоническая болезнь, ВТЭО – венозные тромбоэмбологические осложнения.

В проспективном исследовании, включившим в себя 131 пациента с верифицированном глиобластомой без мутации в гене IDH наблюдаемых в течение 18 месяцев после операции оценивались факторы риска и частота развития ВТЭО. Частота развития венозных тромбоэмбологических осложнений составила 36,6%. На основании полученных данных построена модель оценки риска, включающая в себя экспрессию EGFR, высокий уровень ECOG более 2x баллов, уровень Д-димера более 1,6 мкг/мл. Был использована модель регрессии конкурирующего риска Файнса и Грея. При наличии каждого показателя присваивался 1 балл. Площадь под кривой, данные о точности, полноте, чувствительности и специфичности не были представлены. Риск развития ВТЭО при отсутствии факторов риска составил

0 баллов, 23,6% при 1 балле, 63,8% при балле от 2 до 3х. Стоит отметить, что данная модель построена с аспектом лишь на амбулаторный этап введения пациентов с глиобластомой и не включает в себя другие типы глиальных опухолей и оценку риска на стационарном этапе. Оценка риска развития ВТЭО для данной модели представлена на рисунке 2 [81].

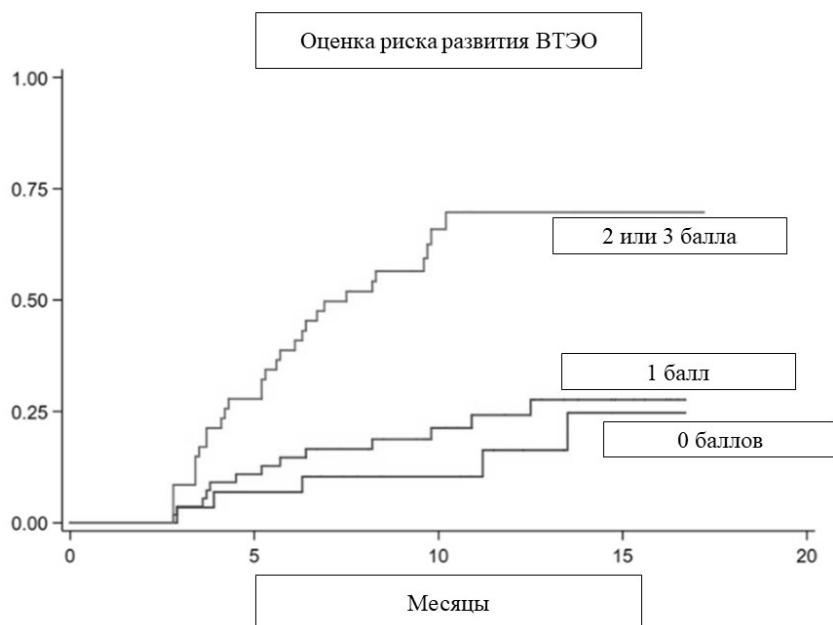


Рисунок 2 – Модель оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений, разработанная Huang Y и соавторами

Коллектив авторов под руководством K.B. Burdett на основании данных 258 пациентов с вновь диагностированными глиальными опухолями Grade 2-4 по классификации ВОЗ, используя метод регуляризации наименьшего абсолютного уменьшения и оператор выбора семейством Кокса для выбора переменных построили модель оценки риска, включившая 10 показателей: возраст, ИМТ, количество лейкоцитов, наличие гипертензии, сопутствующая бронхиальная астма, гипотиреодизм, анамнез ВТЭО, дикий типа гена IDH, метилирование гена MGMT, стадия глиомы по классификации ВОЗ. Данная модель была валидирована на 2-х внешних выборках. Средний срок наблюдения за пациентами составлял 20,5

месяцев. Прогностические показатели Кокса продемонстрировали сильную стратификацию риска во всех 3 когортах, объединенных вместе. Площадь под кривой варьировалась на разных выборках от 0,79-0,84 до 0,63-0,68 [80].

## **1.6 Современные представление о механизмах развития венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с опухолями центральной нервной системы**

Патофизиология венозных тромбоэмбологических осложнений у больных с глиомами ЦНС недостаточно исследована, однако в современных публикациях развиты идеи различных патофизиологических особенностей ВТЭО у данной категорией пациентов [4].

У пациентов с онкологией, включая онкологические заболевания головного мозга, наблюдаются изменения в гомеостатических механизмах свертывания крови и фибринолиза, что предрасполагает к гиперкоагуляционному состоянию. Тканевой фактор (ТФ) или тромбопластин является мощным прокоагулянтом, который играет важную роль в физиологическом и патологическом свертывании крови. Повышение уровня ТФ и его последующих эффекторов приводит не только к активации факторов свертывания крови, но и к стимуляции онкогенных сигнальных механизмов, важных для развития онкологического процесса и метастазирования [82]. Тканевой фактор считается одним из важных инициаторов каскада свертывания крови. При повреждении эндотелия ТФ попадает в циркуляцию и связывает фактор VII, который затем активируется и превращает фактор X в Xa, что приводит к образованию тромбина [83]. При прогрессировании онкологического процесса происходит повышение уровня тканевого фактора, что может привести к дисрегуляции обычно жестко контролируемой системы свертывания крови. Опухолевые и опухоль-ассоциированные эндотелиальные клетки могут вырабатывать и высвобождать факторы, влияющие на активацию каскада свертывания крови, включая фактор роста эндотелия сосудов, тканевой активатор

плазминогена и ингибитор активатора плазминогена-1 [84,85]. ТФ может быть локально или широко экспрессироваться в клетках глиальной, степень его экспрессии коррелирует с гистологическим подпитом опухоли. Высокий уровень экспрессии более чем в 90% случаев наблюдается при гистологическом исследовании при глиобластоме и в 10-20% при глиоме низкой степени злокачественности [86–88]. Внутрисосудистый тромбоз может провоцировать озлокачествление опухоли, вызывая вазоокклюзию, миграцию опухоли в сторону от гипоксии, секрецию фактора роста эндотелия сосудов, опосредованную фактором, индуцируемым гипоксией, прилегающий ангиогенез (гиперплазию микрососудов) и быстрое периферическое распространение опухоли. Эти патофизиологические механизмы приводят к псевдопалисадному некрозу и пролиферации микрососудов [89]. Экспрессия тканевого фактора наиболее выражена в клетках, формирующих гипоксические псевдопалисады. Показано, что генетические события, сопровождающие озлокачествление глиомы, включая потерю гомолога фосфатазы и тензина и усиление рецептора эпидермального фактора роста, приводят к увеличению экспрессии ТФ. Рецептор эпидермального фактора роста регулирует сигнальные пути PI3-киназа/Akt/mTOR и Ras/MEK/ERK, способные модулировать экспрессию тканевого фактора в гипоксических условиях. Экспрессия ТФ под влиянием рецептора эпидермального фактора роста ассоциируется с усиленной продукцией фактора роста эндотелия сосудов и эпителиально-мезенхимным переходом, что объясняет роль ТФ в инициации опухоли, ее росте, ангиогенезе и метастазировании [90–92].

Тканевой фактор обычно связывается с клетками и на поверхности субмикронных везикул, называемых микрочастицами или микровезикулами. Эти микровезикулы оседают на поверхности внутрисосудистых клеток, таких как тромбоциты, эндотелиальные клетки, лейкоциты и опухолевые клетки. Концентрация микровезикул, содержащих тканевой фактор, напрямую коррелирует с риском ВТЭО при различных видах онкологических заболеваний, в том числе и при глиальных опухолях ЦНС. Проспективная оценка 61 пациента с ГБМ, перенесшего микрохирургическое удаление опухоли ЦНС с последующей лучевой

и химиотерапией, показала более высокий уровень глиальных микровезикул (глиальный фибриллярный кислый белок [GFAP]) и микровезикул, несущих на себе ТФ, по сравнению со с контрольной группой условно здоровых доноров. Уровень вышеописанных микровезикул значительно увеличился после операции, особенно у пациентов с частично резекцией опухоли. Также стоит отметить, что уровень вышеописанных микровезикул были значительно выше у пациентов с глиальными опухолями и развившимися венозными тромбозами, чем у пациентов без ВТЭО [93,94].

Рецептор эпидермального фактора роста вариант III (EGFRvIII) - наиболее частая распространенная мутация рецептора эпидермального фактора роста, распространенность которой составляет 20-30 % среди всех пациентов с глиобластомой 50-60 % среди пациентов с мутацией в рецепторе эпидермального фактора роста. Мутация EGFRvIII приводит к регуляции ТФ и продукции фактора роста эндотелия сосудов, индуцируя ангиогенез. Микровезикулы, содержащие мРНК к EGFRvIII, могут быть обнаружены в сыворотке крови у пациентов с глиальными опухолями ЦНС. Сывороточный уровень ТФ-содержащих микрочастиц потенциально может служить биомаркером и терапевтической мишенью для профилактики ВТЭО у описываемой группы пациентов. Потенциальный агент, блокирующий вышеописанные микровезикулы, иксоларис, являющийся тиковым антикоагулянтом, был исследован для данного показания. Этот препарат эффективно блокировал *in vitro* ТФ-зависимую прокоагулянтную активность и опухолеродный потенциал в клеточной линии глиобластомы, не повышая геморрагические риски. Также у этого препарата зарегистрирована противоопухолевая активность, связанная со снижением регуляции факторов роста эндотелия сосудов, предотвращающей ангиогенез опухоли, но это требует дополнительных исследований [95–97].

Однако дальнейшие клинические исследования не выявили связи между экспрессией тканевого фактора в образцах опухоли мозга или активностью тканевого фактора, связанного с микровезикулами, в плазме крови пациентов и риском ВТЭО [98]. Поэтому на основании клинических наблюдений были

выдвинуты другие концепции механизмов, которые приводят к тромбообразованию при опухолях головного мозга. В связи с этим, группа под руководством J. Thaler представили доказательства тому, что пациенты с низким уровнем тромбоцитов и высоким уровнем растворимого Р-селектина, маркера активации тромбоцитов, имели самый высокий риск развития венозных тромбоэмбологических осложнений [8]. Однако широко известно, что в общей популяции онкологических больных именно высокий уровень тромбоцитов связан с повышенным риском тромбоза. Эти данные подтверждают гипотезу о важной роли тромбоцитов в патогенезе тромбоза при опухолях мозга [99,100].

Подопланин (первоначальное связано с его экспрессией в почечных подоцитах), также известный как PA2.26, gp36, T1 $\alpha$  и aggrus, представляет собой небольшой сиаломуциноподобный трансмембранный гликопротеин I типа[101–105]. Он широко экспрессируется в различных тканях и клетках, включая лимфоидные эндотелиальные клетки, альвеолярные клетки I типа, остеоциты, эпителиальные клетки хорионного сплетения, глиальные клетки. В последние годы все больше исследований показывают роль подопланина в гомеостазе нервной системы в норме и при патологии[106–108]. Подопланин состоит из внеклеточного домена, содержащего в себе около 130 аминокислот, трансмембранного домена с 25 аминокислотами и короткого внутриклеточного домена, содержащего в себе около 10 аминокислот [109]. Структура подопланина представлена на рисунке 3.

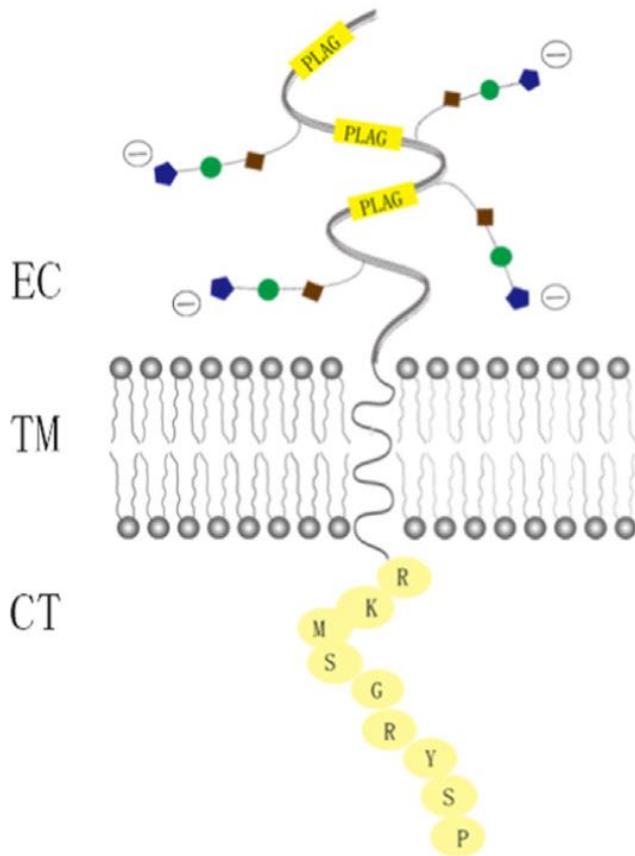


Рисунок 3 – Структура подопланина (адаптировано из [110])

**Примечание:** ЕС – внеклеточный домен, ТМ – трансмембранный домен, СТ – внутриклеточный домен.

Из-за отсутствия активных ферментативных центров, подопланин выполняет свои функции в основном через межбелковых взаимодействий. К белкам, которые связываются с внеклеточным доменом относятся CLEC-2, галектин-8, белок теплового шока A9 (HSPA9) и CCL21. Примечательно, что подопланин является единственным известным эндогенным лигандом CLEC-2 [111–114]. При определенных условиях взаимодействие между подопланином и CLEC-2 на поверхности тромбоцитов может приводить к агрегации/активации тромбоцитов, тромбообразованию, развитию лимфатических сосудов, инвазии и метастазированию рака. Связывание подопланина с галектином-8 поддерживает связь между эндотелием лимфатических сосудов и окружающим внеклеточным матрикsem [115,116]. Взаимодействие с HSPA9-или CCL21 может способствовать

инвазии рака. Известно, что трансмембранный домен подопланина может связываться с CD9 и CD44, которые играют роль в прогрессировании рака и увеличении лимфатических узлов при адаптивной иммунной активации. Кроме того, внутриклеточный домен подопланина может связываться с белками эрзин/радексин/моезин (ERM), что приводит к активации белка RhoA и эпителиально-мезенхимальному переходу в раковых клетках [117,118]. Подопланин экспрессируется в созревающем и взрослом головном мозге различных млекопитающих, в том числе и человека. На ранней стадии развития эмбриона он широко экспрессируется на нейроэпителии вместе с белком промежуточных филаментов нестином по всей нервной трубке. Подопланин взаимодействует с CLEC-2 на поверхности белых кровяных клеток, вызывая как адгезию, так и агрегацию и секрецию тромбоцитов, что важно как для созревания, так и для целостности формирующийся сосудов в головном мозге [119].

В 2006 году Suzuki-Inoue et al. определили CLEC-2 как новый рецептор для активации тромбоцитов. CLEC-2 был впервые обнаружен в качестве рецептора змеиного яда родоцитина, мощного индуктора агрегации тромбоцитов. Позже подопланин был идентифицирован как единственный известный эндогенный лиганд для CLEC-2[120]. Белок CLEC-2 содержит иммунорецептор тирозин-ассоциированной активации и передает сигнал через внутриклеточный каскад, включающий активацию нерецепторной тирозинкиназы Syk, что приводит к дальнейшему снижению активации тирозинкиназы Брутона и фосфолипазы Сγ2, тем самым индуцируя агрегацию тромбоцитов. Индуцированная подопланином агрегация тромбоцитов необходима во время эмбрионального периода для разделения крови и лимфатической сосудистой системы. У мышей с нокаутом подопланина отмечался фенотип с неразделенной, наполненной кровью лимфатической системой. Взаимодействие подопланин-CLEC-2 также было обнаружено как важный механизм для развития легких и сосудов головного мозга в течение эмбрионального периода [6,121]. После эмбрионального периода, роль взаимодействия подопланина и CLEC-2 состоит в иммунном ответе и поддержании гомеостаза лимфатических узлов. Что касается системы гемостаза, то рецепторы

CLEC-2 предположительно не играют критической роли для физиологического гемостаза, как показывают исследования *in vitro* и нормальное время кровотечения у мышей с дефицитом CLEC-2. Кроме того, экспрессия подопланина в здоровом организме ограничена тканью вне кровеносных сосудов[122–124].

Недавно было опубликовано несколько экспериментальных исследований, которые указывают на функциональную данного механизма в развитии тромбоза. Используя модель мышиной меланомы, Shirai et al. продемонстрировали, что клетки подопланин-положительной меланомы поддерживают образование тромбов в опухолевых сосудах и гематогенное метастазирование путем активации тромбоцитов через CLEC-2. Ингибиование CLEC-2 было способно предотвратить образование тромбов в опухолевых сосудах и гематогенных метастазах [125]. Наряду с онкологией, воспаление является еще одним фактором ВТЭО. Роль подопланиновой оси в развитии тромба при сепсисе исследовали на мышиной модели системной инфекции *Salmonella Typhimurium*. Подопланин-экспрессирующие моноциты и клетки Купфера в печени индуцировали локальный тромбоз сосудов печени при взаимодействии с тромбоцитами CLEC-2. Развитие тромбоза заметно уменьшилось у мышей с тромбоцит-специфическим нокаутом CLEC-2 [126]. В третьем исследовании Payne et al. использовали мышнюю модель ТГВ, при этом гипоксия венозной стенки индуцировалась перевязкой полой вены для изучения роли CLEC-2 и подопланина. В этом исследовании авторы обнаружили повышенную экспрессию подопланина в венозной стенке в условиях гипоксии, что приводит к тромбоцитарной активации и ТГВ. Авторы также показали, что мыши с дефицитом CLEC-2 были защищены от ТГВ[127]. Через взаимодействие подопланин CELC 2 реализуется и специфическое свойство мутации IDH1, ассоциированное со снижением риска развития ВТЭО. В исследовании Unruh и других соавторов было показано, что D-2-гидроксиглутарат, который является специфическим метаболитом опухолей, образующимся при мутации гена IDH1, оказывает ингибирующее действие как на агрегацию тромбоцитов, так и на свертываемость крови. Это свидетельствует о том, что ген IDH1 проявляет специфическую антитромботическую активность в глиальных

опухолях центральной нервной системы. Кроме того, было установлено, что мутация гена IDH1 обратно связана с уровнем экспрессии тканевого фактора. [10].

Ключевым механизмом развития венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиомами в центральной нервной системе, вероятно, является взаимодействие подопланина и рецептора CLEC 2 на поверхности тромбоцитов. Согласно исследованиям J. Riedl и его коллег, в которых приняли участие 213 пациентов с глиомами в центральной нервной системе, повышенный уровень экспрессии подопланина, измеренный с помощью ИГХИ, был связан с увеличением риска развития венозных тромбоэмбологических осложнений на 25% в течение двух лет наблюдения. С другой стороны, отсутствие экспрессии ассоциировалась с минимальным, около 5 %, риском развития венозных событий. К тому же экспрессия данного гликопротеина в опухоли ассоциировалась с внутриопухолевыми тромбозами, повышением Д-димера и снижением количества тромбоцитов. В результате исследований, проведённых этой группой учёных, была выдвинута гипотеза о том, что уменьшение числа тромбоцитов может быть связано с их активацией при участии взаимодействия между подопланином и CLEC 2. Этот процесс можно описать как субклиническое диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (ДВС) [4]. Исходя из вышеописанных патофизиологических взаимосвязей коллектив авторов под руководством K. Ando на основании данных 44 пациента с глиомами высокой градации измеряли уровень растворимых рецепторов CLEC-2 и подопланина в плазме крови. Кроме того, для сравнения уровень концентрации растворимых рецепторов CLEC-2 делили на количество тромбоцитов (индекс C2PAC). Частота ВТЭО составила 20,5 % пациентов, Средние уровни растворимых рецепторов CLEC-2 и индекс C2PAC у пациентов с глиомами дикого типа IDH были значительно выше, чем в группе с низкой или отсутствующей экспрессией подопланина, в которую входили пациенты с IDH-мутантными глиомами ( $P = 0,0004$ ,  $P = 0,0002$ ). У пациентов с IDH-мутантными глиомами индекс C2PAC у пациентов с ВТЭО был значительно выше, чем у пациентов без венозных тромбозов ( $P = 0,0492$ ). Оптимальная точка

отсечения C2PAC для прогнозирования ВТЭО у пациентов с глиомами дикого типа IDH составила 3,7 с чувствительностью 87,5 % и специфичностью 51,9 % [128].

Для изучения природы клеток, экспрессирующих подопланин, и их влияния на активацию системы свертывания крови и тромбоциты, коллектив авторов под руководством N. Tawil использовали анализ одноклеточных и объемных транскриптомных данных, а также клеточные и ксенотрансплантационные модели на мышах. Было обнаружено, что подопланин экспрессируется различными (мезенхимальными) субпопуляциями клеток глиальной опухоли и снижается при онкогенных мутациях генов EGFR и IDH1, а также при изменении модификаций хроматина и метилировании ДНК. Клетки глиомы экстериоризируют свой подопланин и тканевой фактор в качестве груза экзосомных внеклеточных везикул, выходящих из клеток *in vitro* и *in vivo*. Инъекция полученных из глиомы экзосом, несущих внеклеточные подопланин, активирует тромбоциты, в то время как везикулы с тканевым фактором, активируют каскад свертывания крови. Аналогичным образом, увеличение маркеров активации тромбоцитов (тромбоцитарный фактор 4) или коагуляции (Д-димер) происходит у мышей, несущих соответствующие ксенотрансплантаты глиомы, экспрессирующие подопланин и ТФ соответственно [7].

Суммарное представление о патогенез ВТЭО в виде схематичного изображения оси подопланин-CLEC2-IDH 1 представлено на рисунке 4.

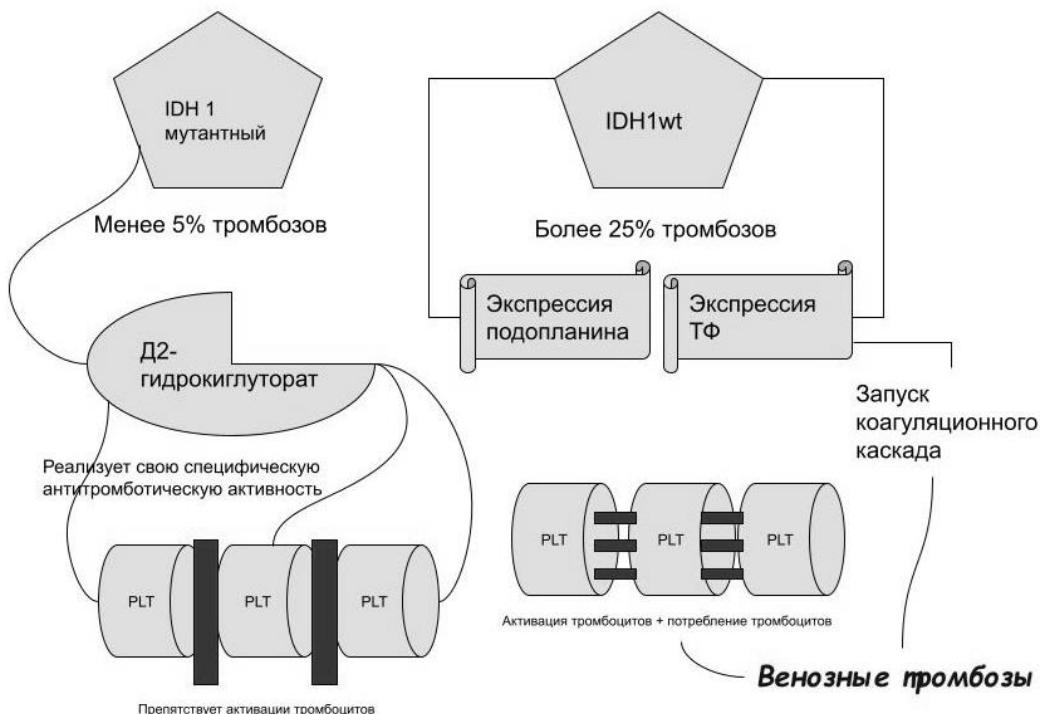


Рисунок 4 – Ось подопланина с его рецепторами

Примечание: PLT -тромбоциты, IDH1wt -дикий тип гена IDH (отсутствие мутации).

### 1.7. Возможности профилактики венозных тромбозов у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы на стационарном и амбулаторном этапе

Применение антикоагулянтов у пациентов с первичными опухолями центральной нервной системы ограничено из-за повышенного риска возникновения кровотечений, а также из-за отсутствия достаточных доказательств эффективности. Эта группа пациентов особенно сложна для исследования, поскольку они не были включены в рандомизированные клинические исследования применения антикоагулянтов. В течение последних лет накапливаются данные об относительной безопасности применения антикоагулянтов, как низкомолекулярных гепарином, так и пероральных антикоагулянтов.

Существует большое количество рекомендаций по профилактике и лечению рак-ассоциированных тромбозов, тромбозов глубоких вен голени и легочной эмболии, однако не во всех онкология головного мозга выделяется в отдельную группу и обсуждается отдельно. Так в рекомендациях купных обществ: ESMO, ASCO, ESC опухоли ЦНС не выделяются в отдельную рубрику и не обсуждаются[13,15,129–132].

Согласно рекомендациям, выпущенных под эгидой Общероссийского национального союза "Ассоциация онкологов России" - "Первичные опухоли центральной нервной системы" профилактическое назначение антикоагулянтов должно проводиться не менее чем через 48 часов пациентам высокого риска для профилактики тромбоэмболии. Однако учитывая риск геморрагических осложнений у данных пациентов, отсутствие четких критерий высокого риска для данной категории больных в рутинной практике нейроонкологических стационаров профилактическое назначения низкомолекулярных гепарином не проводится. Также рекомендации акцентируют внимание на то что всем пациентом, которым планируется проведение удаление опухоли, целесообразно ношение компрессионного трикотажа [15].

Согласно ITAC рекомендациям "2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19" целесообразно проведение профилактики, используя низкомолекулярные или нефракционные гепарины у пациентов через 48 часов после оперативного лечение, однако также подчёркивается значимый прирост рисков развития геморрагических осложнений, в том числе и массивных внутричерепных кровоизлияний при применении НМГ[13].

Согласно мультидисциплинарным рекомендациям "Prevention and management of venous thromboembolism" пневматическая компрессия рекомендуется всем пациентам, перенесшим краниотомию или операцию на позвоночнике. Профилактика должна начинаться во время операции и продолжаться до тех пор, пока пациент не станет полностью мобильным. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) является альтернативным методом при

условии, что его введение начинается через 24 часа после операции при отсутствии повышенного риска кровотечения. НМГ следует предпочесть нефракционированному гепарину, поскольку он предполагает только одну инъекцию в день и имеет более низкую частоту гепарининдуцированной тромбоцитопении. Добавление НМГ к пневматической компрессии ассоциируется со снижением риска ВТЭО и повышению эффективности профилактики [132].

Результаты недавних исследований показывают, что профилактическое использование пероральных антикоагулянтов в небольших количествах может быть действенным и безопасным для пациентов с глиальными опухолями после операции. Однако эти данные пока не включены в существующие рекомендации. В одном из таких исследований, проведённом Zi-Yan Wang, было показано, что применение ривароксабана в дозе 10 мг значительно снижает риск возникновения венозных тромбоэмбологических осложнений (ВТЭО) по сравнению с плацебо. В ходе исследования было отмечено, что частота серьёзных кровотечений в обеих группах была примерно одинаковой. Эти данные свидетельствуют о том, что применение ривароксабана для предотвращения ВТЭО у пациентов, которые перенесли операцию по удалению злокачественной глиомы головного мозга, является безопасным и эффективным методом [133].

В работе A. A. Thomas и его коллег были получены схожие результаты. Они исследовали, насколько действенно и безопасно использовать ривароксабан в дозировке 2,5 мг дважды в день в течение полугода после микрохирургического удаления опухоли. В ходе исследования не было отмечено никаких побочных эффектов, связанных с лечением. У всех участников не наблюдалось венозных тромбоэмбологических осложнений (ВТЭО) во время приёма апиксабана [134]. Суммируя, пероральные антикоагулянты являются достаточно перспективной группой для применения в рамках профилактики ВТЭО у пациентов с опухолями центральной нервной системы.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационное исследование состоит из трех подразделов: ретроспективный анализ, проспективное наблюдательное когортное исследование, валидирующая выборка для тестирования модели.

### 2.1 Ретроспективное исследование

В ретроспективную часть включены данные 338 пациентов, проходивших лечения в НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России в период с 2019 по 2021 год.

Информация была собрана из медицинской информационной системы qMS, разработанной компанией «СП.АРМ» (Россия, Ленинградская область). Предварительный диагноз С71 (злокачественное новообразование головного мозга) был поставлен 152 пациентам, а диагноз D33 (доброкачественное новообразование головного мозга) — 34. Оба диагноза соответствуют международной классификации болезней 10-го пересмотра. Для постановки диагноза использовались данные магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии головного мозга. Тип опухоли уточнялся в ходе морфологического исследования интраоперационного образца по классификации Всемирной организации здравоохранения (2021). Наличие венозных тромбоэмбологических осложнений (ВТЭО) оценивалось на основе анализа клинических данных пациента за период стационарного лечения. Окончательный диагноз глиальной опухоли подтверждался результатами гистологического и иммуногистохимического обследования операционного материала.

Медиана возраста на момент включения составила 54,5 [42; 63]. Соотношение мужчин (45,7%) и женщин (54,3%) было примерно равным. Среди сопутствующей патологии преобладала гипертоническая болезнь (n= 109, 59% [51%; 65%]), заболевания пищеварительной системы (n=66, 35% [29%; 43%]), нарушение липидного обмена (n=44, 24% [18%; 30%] и ишемическая болезнь сердца (n=37, 20% [15%; 26%]).

Среди симптомов онкологического заболевания чаще всего встречалась головная боль (n=127, 68% [61%; 75%]), очаговый неврологический дефицит (n=61, 33% [26%; 40%]). Парез нижних конечностей встречался в 6% [3%; 10%] (n=11), венозные тромбозы в анамнезе в 2% случаев [1%; 5%] (n=4).

Частичная резекция опухоли проведена в 48% [41%; 56%] (n=90), инфекционные осложнения в послеоперационный период развивались в 16% [11%; 21%] наблюдений (n=29). Опухоль степени Grade 1 встречалась у 7 (3.8%) пациентов, Grade 2 у 27 (14.7%), Grade 3 - 45 (24.5%), Grade 4 у 105 (57.1%). Средний индекс Ki-67% по группе составил 10 % [5; 15.75]. Мутация IDH1 встречалась в 45% [35%; 55%] (n=44) наблюдениях.

Венозные тромбоэмболические события развивались у 8% [5%; 13%] (n=15) пациентов.

## **2.2 Проспективное исследование**

Вторым этапом диссертационного исследования был набор проспективной группы для расчета выживаемости пациентов в зависимости от наличия венозных тромбозов и создания собственной модели риска данного типа осложнений.

### **2.2.1. Клиническая характеристика группы**

Дизайн данного исследования апробирован этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ (протокол № №. 0603-21) и представлен на рисунке 5. Исследование носит проспективный наблюдательный когортный характер. Набор пациентов проводился с мая 2021 года по декабрь 2023 года.



Рисунок 5 - Дизайн исследования

Суммарно в проспективную часть включено 127 пациентов с верифицированной глиальной опухолью ЦНС. 32 пациента предварительно включенных в исследование были исключены в связи с соответствием критерием невключения

#### Критерии включения пациентов

1. Возраст пациента старше 18 лет.
2. Подозрение на опухоли глиального происхождения.
3. Подписание информированного добровольного согласия.

#### Критерии невключения пациентов

1. Наличие терапии, влияющую на систему гемостаза в течение последних 5 дней до проведения оперативного лечения.
2. Тяжелая сопутствующая патология, включающая в себя декомпенсированную кардиологическую патологию, тяжелую патологию органов дыхания в состоянии декомпенсации, терминальную патологию почек и печени.
3. Опухоли головного мозга другого происхождения, в том числе метастатические опухоли.
4. Текущая беременность.

Медиана возраста на момент включения составила 53 [40.5; 63]. Среди всех пациентов на момент окончания исследования 45% (n=50) остались живы, летальных исход в 39,6% случаев (n=44), 15,4% (n=17) вышли из-под наблюдения в связи с потерей контакта. Медиана индекса массы тела составила 26.55 [23.22; 29.83].

Среди сопутствующей патологии преобладала гипертоническая болезнь, встречавшаяся у 47% [38%; 56%] (n=52), далее нарушения липидного обмена - 40% [31%; 49%] (n=44). Заболевания пищеварительного тракта, сопутствующая хроническая сердечная недостаточность и заболевания щитовидной железы составили 24% [17%; 33%] (n=27), 14% [8%; 21%] (n=15), 12% [7%; 19%] (n=13) из всей выборки.

Среди симптомов онкологического заболевания чаще всего встречалась головная боль (n=69, 62% [53%; 71%]), очаговый неврологический дефицит (n=49, 44% [35%; 53%]). Парез нижних конечностей встречался в 15% [10%; 23%] (n=17), венозные тромбозы в анамнезе в 8% случаев [4%; 15%] (n=9).

Частичная резекция опухоли проведена в 44% [35%; 53%] (n=45), инфекционные осложнения в послеоперационный период развивались в 15% [10%; 23%] наблюдений (n=16). Опухоль степени Grade 1 встречалась у 7 (6.5%) пациентов, Grade 2 у 18 (16.7%), Grade 3 - 18 (16.7%), Grade 4 у 65 (60.2%). Средний индекс Ki-67% по группе составил 11.5 % [5; 23] ю Мутация IDH1 встречалась в 35% [27%; 45%] (n=23) наблюдениях.

Венозные тромбоэмбolicкие события развивались у 31% [23%; 40%] (n=34) пациентов. Массивные внутричерепные кровоизлияния развивались у 11% [6%; 18%] (n=12) пациентов. Артериальные тромбозы развивались в (6.4% [3%; 13%] (n=7) наблюдений.

## 2.2.2. Методы обследования пациентов

Всем включенным в исследование выполнялся клинический анализ крови (Cell-Dyn Ruby, Abbott, США), оценивался уровень D-димера (ACL Elite Pro,

Instrumentation Laboratory, США) и фактора VIII (STA-compact, Diagnostica Stago, Франция), исследование АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов проводилось на оптическом агрегометре (Solar, Беларусь), тромбоэластография проводилась с использованием TEG 5000 (Haemoscope, США).

Для изучения системы коагуляционного потенциала плазмы образцы крови получали в вакуумные пробирки типа acti-fine с 3,2% цитратом натрия в качестве антикоагулянта путем пункции кубитальной вены.

Для изучения функциональной активности тромбоцитов 10 мкл цельной крови разводили в 100 мкл фосфатно-солевого буфера (PBS) и инкубировали с моноклональными антителами (CD41-FITC и CD62P-PE) в течение 15 минут. Экспрессию Р-селектина на поверхности тромбоцитов измеряли на проточном цитометре BD FACSCalibur в процентах от CD41+CD62P+ событий.

Чтобы получить плазму, бедную тромбоцитами (PPP), материал центрифугировали при 2000 g в течение 10 минут при температуре 18 градусов. Затем полученный супернатант снова центрифугировали при 10000 g в течение 10 минут. Аликовты хранили при температуре -80 градусов. Перед использованием пробы размораживали на водяной бане при температуре 37 градусов. Для получения плазмы, богатой тромбоцитами (PRP), пробирки центрифугировали в течение 10 минут при 180 g. Количество тромбоцитов измеряли на гематологическом анализаторе Sysmex-KX.

Чтобы стандартизировать результаты, в полученную PRP добавляли необходимое количество PPP до достижения уровня тромбоцитов  $150 \times 10^9/\text{л}$ .

Измерение генерации тромбина (ГТ) проводилось с помощью калиброванной автоматизированной тромбограммы на оптическом приборе Ceveron AlphaTGA (Technoclone, Австрия). В каждую лунку 96-луночного планшета добавлялся триггерный реагент RCLow (REF 5006013, Technoclone, Австрия) с низким содержанием тканевого фактора и фосфолипидов и образцы плазмы. Активация коагуляции и образование тромбина вызывали расщепление субстрата и высвобождение флюоресцентной метки, сигнал от которой регистрировался с помощью флуориметрического модуля ТГТ. Результаты были рассчитаны

относительно калибратора с активностью тромбина 825нМ (REF 86192, Diagnostica Stago, Франция). В процессе исследования ГТ были определены следующие показатели тромбограммы: пиковая концентрация тромбина (Peak), нмоль; площадь под кривой — эндогенный тромбиновый потенциал (ETP), нмоль/мин; время начала коагуляции (LagTime), мин; время достижения пикового значения (ttPeak), мин. Скорость образования тромбина рассчитывалась по формуле: VI = Peak / (ttPeak — LagTime), нмоль/мин. Для минимизации аналитической погрешности и стандартизации результатов в каждой серии использовалась пулированная донорская плазма (PNP), полученная от 20 здоровых доноров в возрасте от 24 до 31 года. Результаты рассчитывались относительно PNP по формуле: значение показателя пациента / значение PNP x 100%. Данные представлены в абсолютных значениях и процентах. До операции и на 7-е сутки после операции пациентам проводилось ультразвуковое исследование вен нижних конечностей с использованием цветного допплеровского картирования.

Диагноз тромбоза был поставлен по совокупности симптомов:

- отёк голени;
- отёк голени и бедра;
- боль или её отсутствие в нижней конечности;
- ощущение тяжести в ноге.

Эти симптомы появились внезапно, инструментальные исследования (ультразвуковые и рентгеновские) подтвердили наличие тромботических масс в просвете глубоких вен.

При бессимптомном течении тромбоза диагноз ставился на основе инструментально подтверждённого наличия тромботических масс у пациента из группы риска по венозным тромбоэмбологическим осложнениям. Пациент был направлен на исследование для скрининга.

При подозрении на тромбоэмболию легочной артерии первоначально оценивалась вероятность по клиническим данным, используя шкалу Geneva. Критериям диагноза легочной эмболии служило сочетание симптомов окклюзии лёгочной артерии (резкая одышка, кровохарканье, тахикардия, синкопе) и

инструментальных исследований (обнаружение свежих тромботических масс по данным компьютерной томографии легочной артерии с внутривенным контрастированием).

МРТ выполнялось перед планируемой операцией. Исследование проводилось с контрастным усилением, включая режимы T1, T2, FLAIR, DWI, с напряженностью магнитного поля от 1,5 до 3,0 Тесла.

Для проведения морфологического исследования кусочки опухоли фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине и заключали в парафин. Толщина гистологических срезов составила 4 мкм. Все препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Для проведения ИГХ-анализа использовали срезы с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике.

У всех пациентов в биопсийном материале проводилась исследование на присутствие мутаций в генах IDH1 и IDH2 при помощи ПЦР-методик на оборудовании CFX96 Real-Time PCR DetectionSystem (BioRadLaboratories, США). Экспрессия подопланина проводилась с помощью моноклональных кроличьих антител к Podoplanin/gp36 (EPR221182). Экспрессия тканевого фактора оценивалась с помощью моноклональных кроличьих антител к тканевому фактору (Tissue Factor, EPR22548-232). Также использовали систему детекции UnoVue Plus, Mouse/Rabbit HPR/DAB detection System

### 2.3. Статистический анализ данных

Для описания непрерывных значений и результатов лабораторных анализов были рассчитаны медиана, а также первый и третий квартили (МЕД [Q1; Q3]). Для бинарных показателей было определено количество случаев и их частота, а также доверительный интервал частоты (95% ДИ) по формуле Уилсона. Для ранговых показателей было определено количество пациентов (частота) для каждой категории. С помощью критерия Шапиро-Уилка было установлено, что один из показателей имеет нормальное распределение. Поэтому для сравнения непрерывных показателей был использован U-критерий Манна-Уитни. Для оценки

различий между группами были рассчитаны стандартизированная разница средних (СРС) для непрерывных показателей и отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ для бинарных показателей. Для сравнения бинарных и категориальных данных был использован точный двусторонний критерий Фишера. Для коррекции ошибки множественного тестирования при сравнении категорий GRADE был применён метод Бенджамина-Хохберга. Пороговые баллы для шкал определялись с помощью методов ROC-анализа, обеспечивающих баланс между чувствительностью и специфичностью для прогноза развития ВТЭО. Площади под ROC-кривыми (AUC) рассчитывались и сравнивались с помощью теста Делонга.

Рассчитывались и сравнивались различные прогностические характеристики, связанные с развитием ВТЭО. Чувствительность и специфичность оценивали с помощью теста Мак-Немара, а положительную и отрицательную прогностические ценности (PPV и NPV) сравнивали с помощью взвешенного обобщенного теста (WSG-тест).

Для оценки значимости отдельных показателей использовалась однофакторная логистическая регрессия. Для построения модели оценки риска ВТЭО использовалась многофакторная логистическая регрессия. При помощи метода прямого и обратного шага на основании AIC отбирались необходимые показатели.

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ , т.е. различие считалось статистически значимым, если  $p < 0,05$ . Статистические расчёты проводились в программе RStudio (version 2023.12.1 Build 402 – © 2009-2024 RStudio, Inc., USA) на языке R (Версия 4.4.0 (Puppy Cup) 2024-03-24, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>), программе Jamovi (The Jamovi project (2024). Version 2.4), написанной на языке R Версия 4.4.0 (Puppy Cup) 2024-03-24, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>)

Построение диаграмм проводилась при помощи сервиса DataWraper (<https://www.datawrapper.de/>), библиотеки ggplot 2 в программе RStudio.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### **3.1 Ретроспективный анализ частоты и структуры венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы**

В ретроспективное исследование включено 186 пациентов, проходивших лечения в ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России на базе нейрохирургического отделения №4. У всех пациентов с ретроспективной группы было проведено микрохирургическое удаление опухоли центральной нервной системы.

#### **3.1.1 Клинико-инструментальная характеристика ретроспективной группы пациентов**

Средний срок нахождения в отделении анестезиологии и реанимации составил 1 [1; 1,5] суток. Следует отметить, что средний срок нахождения в ОАР среди пациентов с ВТЭО был статистически больше, чем у пациентов без венозных тромбозов на стационарном этапе (1 [1; 3,5] против 1 [1; 1],  $p=0,007$ , СРС [95%ДИ]: -0,38 [-0,91; 015]), однако на ориентируясь на стандартизованную разницу средних величина эффекта вышеописанных данных является умеренной.

Встречаемость сопутствующей патологии в зависимости от наличия ВТЭО в ретроспективной группе представлена на рисунке 6.

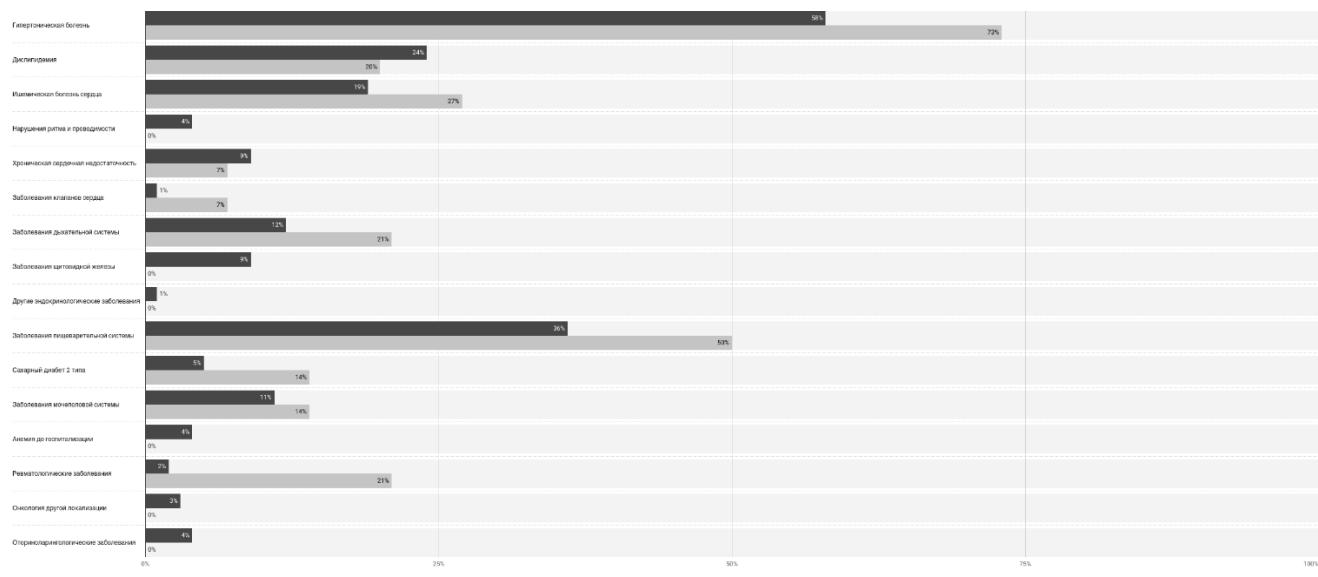


Рисунок 6 – Спектр встречаемости сопутствующей патологии в ретроспективной группе

У пациентов с венозными тромбозами статистически чаще встречались сопутствующие ревматологические заболевания, чем у пациентов без ВТЭО (21% против 2%, ОШ [95%ДИ]10,5 [1,4; 71,2],  $p=0,001$ ). Высокое значение отношения шансов (10,5) свидетельствует о сильном влиянии данного фактора риска и заставляет обратить пристальное внимание в отношении развития ВТЭО у пациентов с глиомами и ревматологической патологией.

Также следует отметить, что распространенность артериальной гипертензии и заболеваний пищеварительного тракта в обоих группах дополнительно свидетельствует о геморрагических рисках пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы.

Данные о типе опухоли и стадии по классификации GRADE представлены на рисунке 7.

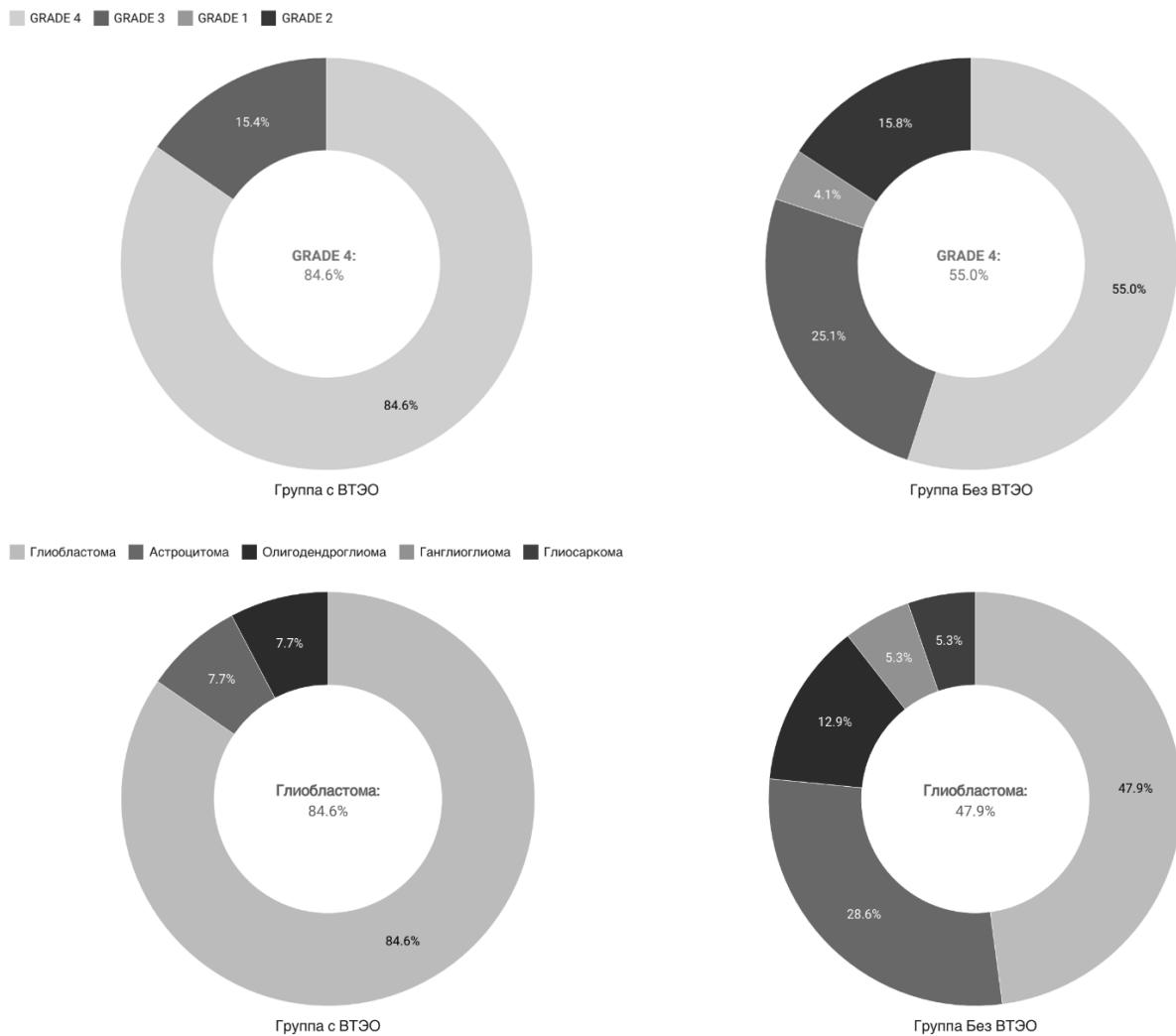


Рисунок 7 – Тип опухоли стадия в зависимости от наличия венозных

тромбоэмбологических осложнений в ретроспективной группе

**Примечание:** ВТЭО – венозные тромбоэмбологические осложнения.

В группе с ВТЭО достоверно чаще встречались пациенты с 4 стадией по классификации GRADE (84,6% против 55%, общее сравнение  $p=0,244$ , сравнение между Grade 4  $p=0,044$ ), пациенты с верифицированной глиобластомой (84,6% против 47,9%, общее сравнение  $p=0,198$ , сравнение между глиобластомой  $p=0,018$ ) чем у пациентов без венозных тромбозов. Данная закономерность еще раз подтверждает ранее опубликованные данные о степени злокачественности опухоли как факторов риска ВТЭО [5].

Данные о факторах риска ВТЭО, ассоциированных с пациентом, лечением и опухолью, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений в ретроспективной группе

Фактор риска	Группа с ВТЭО	Группа без ВТЭО	p	ОШ (95% ДИ)/СРС (95% ДИ)
<b>Пациент-ассоциированные факторы риска</b>				
Рецидив/прогрессия опухоли, %	33% [15%; 58%]	25% [19%; 32%]	0,537	1,5 [0,4; 5,2]
Очаговый неврологический дефицит, %	67% [42%; 85%]	29% [23%; 37%]	0,007	8 [1,4; 18,7]
Парез нижних конечностей, %	33% [15%; 58%]	4% [2%; 8%]	<0,001	13,1 [2,7; 62,8]
Анамнез венозных тромбоэмболических осложнений, %	7% [1%; 30%]	1% [0%; 4%]	0,225	5,9 [0,1; 119,8]
Варикозное расширение вен нижних конечностей, %	33% [15%; 58%]	11% [7%; 16%]	0,025*	4,2 [1; 15,3]
Химиотерапия в анамнезе, %	27% [11%; 52%]	16% [12%; 23%]	0,080	1,8 [0,4; 6,8]
Лучевая терапия в анамнезе, %	40% [20%; 64%]	18% [13%; 24%]	0,17	3,1 [0,8; 10,6]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,99 [24,72; 30,86]	26,845 [23,66; 30,06]	0,726	0,04 [-0,56; 0,49]
Возраст, лет	67 [55; 70]	53 [39,5; 62]	0,007	-0,7 [-1,24; -0,17]
<b>Факторы риска, ассоциированные с лечением</b>				
Доза глюкокортикоидов до операции, мг (преднизолон)	14 [11; 17]	8 [4; 16]	0,120	0,08 [-0,36; 0,68]

Наличие стереотаксической биопсии %	7% [1%; 30%]	7% [4%; 12%]	>0,999	-
Частичная резекция опухоли, %	36% [16%; 61%]	52% [44%; 59%]	0,278	0,5 [0,1; 1,8]
<b>Факторы риска, ассоциированные с опухолью</b>				
Размер опухоли более 5 см в одном из измерений, %	67% [42%; 85%]	42% [35%; 50%]	0,101	2,7 [0,8; 10,7]
<b>Лабораторные факторы риска</b>				
Уровень гемоглобина, г/л	141 [123; 148,5]	140 [132; 150]	0,383	0,35 [-0,18; 0,88]
Уровень эритроцитов, клеток *10 <sup>12</sup> /л	4,56 [4,2; 4,9]	4,72 [4,35; 5,15]	0,228	0,37 [-0,16; 0,9]
Уровень тромбоцитов, клеток *10 <sup>9</sup> /л	212 [165,5; 235]	264 [210; 324,25]	0,003	0,78 [0,25; 1,31]
Уровень лейкоцитов, клеток *10 <sup>9</sup> /л	8,4 [6,15; 10,45]	8,4 [6; 11,78] 9,48±4,5 (2,4 - 25,5)	0,580	0,25 [-0,27; 0,78]
Уровень Д-димера, FEU	1,3325 [0,55; 4,43]	0,47 [0,39; 0,71]	<0,001	1,77 [-2,35; -1,19]
Уровень фибриногена, г/л	3,2 [2,7; 3,58]	2,96 [2,44; 3,55]	0,645	0,02 [-0,54; 0,51]
Уровень МНО	0,98 [0,94; 1,03]	0,99 [0,96; 1,02]	0,786	0,04 [-0,64; 0,61]
Группа крови	1 - 53 (31,1%) 2 - 63 (37,1%) 3 - 36 (21,2%) 4 - 18 (10,6%)	1 - 5 (33,3%) 2 - 7 (46,7%) 3 - 3 (20%) 4 - 0 (0%)	0,767	-

**Примечание:** ОШ – отношение шансов, СРС – стандартизированная разница средних, ДИ – доверительный интервал, ВТЭО – венозные тромбоэмбологические осложнения.

У пациентов с ВТЭО по сравнению с пациентами без венозных тромбозов достоверно чаще встречался очаговый неврологический дефицит, под которым стоит понимать любой фокальный дефицит любой локализации (67% против 29%,  $p=0,007$ , ОШ=8), парез нижних конечностей, который чаще приводит к длительной иммобилизации пациентов (33% против 4%,  $p <0,001$ , ОШ 13,1), наличие варикозно расширенных вен нижних конечностей (33% против 11%,  $p=0,025$ , ОШ = 2,5).

Также у пациентов с ВТЭО по сравнению с пациентами, у которых данное осложнение не развилось достоверно выше был уровень Д-димера перед операцией (1,33 FEU против 0,47 FEU,  $p <0.001$ , СРС 1.77), достоверно ниже уровень тромбоцитов (212 клеток $\cdot$ 10 $^9$ /л против 264 клеток $\cdot$ 10 $^9$ /л,  $p=0,003$ , СРС 0,78).

Отдельно стоит обратить внимания что стандартные показатели коагулограммы, такие как МНО и фибриноген не имеет статистически значимой разницы основываясь ни на уровне  $p$ , ни на значении оценки размера эффекта, что еще раз подтверждает неэффективность данных факторов в рамках оценки развития ВТЭО у данной группы пациентов.

Данные о факторах риска ретроспективной группы, включенных в модель представлены на рисунке 8.

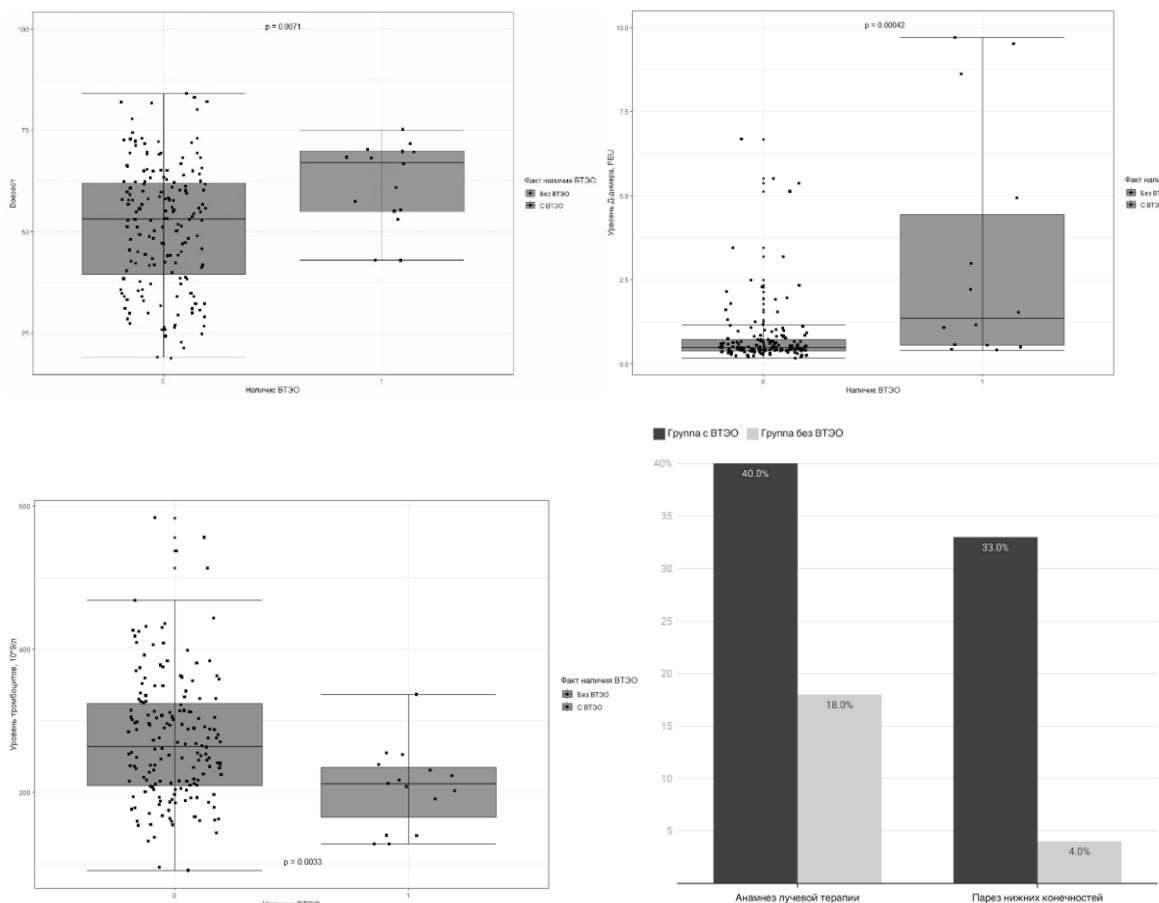


Рисунок 8 – Факторы риска венозных тромбоэмбологических осложнений,

включенных в модель оценки риска «ГлиомаРискТромбоз»

**Примечание:** ВТЭО – венозные тромбоэмбологические осложнения.

Выше представленные факторы риска развития ВТЭО (возраст, парез нижних конечностей, уровень Д-димера, уровень тромбоцитов) не только показали свою предиктивную значимость в многофакторной модели (будет описано в соответствующей главе), но и продемонстрировали значимые результаты по данным оценки размера эффекта (CPC -0.7; 1.77; 0.78 для возраста, уровня Д-димера и уровня тромбоцитов соответственно, ОШ 13.1 и 3.1 для пареза нижних конечностей и лучевой терапии соответственно).

### 3.1.2 Анализ частоты встречаемости и структуры венозных тромбоэмбологических осложнений в ретроспективной группе

Частота развития венозных тромбоэмбологических осложнений на стационарном этапе составила 8.5%. Спектр венозных тромбоэмбологических осложнений преимущественно был представлен тромбозом глубоких вен голени (66.6%, n=10), далее по встречаемости стояло сочетание тромбоза глубоких вен и осложнившей его тромбоэмболии легочной артерии (20%, n=3), и у 13,3% пациентов (n=2) выявлена изолированная тромбоэмболия (рисунок 9).

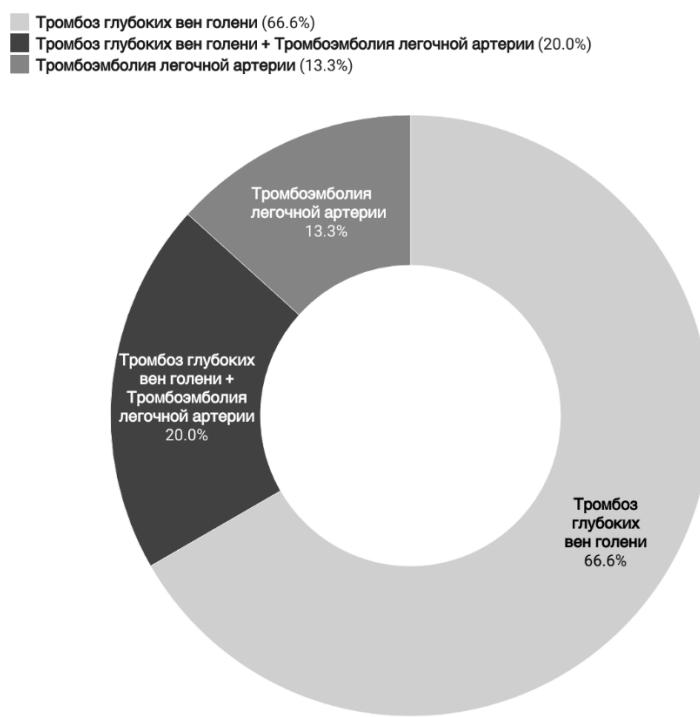


Рисунок 9 – Спектр венозных тромбозов в ретроспективной группе

Отдельно стоит отметить, что в сравнении с проспективной группы у пациентов в ретроспективной выборке исследования не проводилось повторного динамического ультразвукового исследования нижних конечностей перед выпиской, также имело место быть меньшая насторожённость по поводу венозных тромбоэмбологических осложнений, что и может объяснить более низкую частоту встречаемости ВТЭО в данной группе.

Средний срок развития венозных тромбоэмбологических осложнений составил 4,4 суток (1-14). Среди пациентов с развивающимся ВТЭО 26,7% (n=4) не получали антикоагулянтной терапии в связи с высокими геморрагическими рисками, 60% (n=9) назначены низкомолекулярные гепарины, у 13,3% (n=2) – после диагностики ВТЭО инициирована терапия пероральными антикоагулянтами (апиксабан в редуцированной дозе в связи с геморрагическими рисками). Среди пациентов, получавших низкомолекулярные гепарины у 77,7% (n=7) были использованы редуцированные дозы (менее 0,1 мг/кг масса тела) в связи с геморрагическими рисками, тогда как у 23,7% (n=2) пациентов использовалась полноценные дозы.

### **3.2 Анализ частоты и структуры венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы в проспективной группе наблюдения**

#### **3.2.1 Клинико-инструментальная характеристика проспективной группы пациентов**

В проспективную часть исследования включено 111 пациентов, проходивших лечения в ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России на базе нейрохирургического отделения №4.

У всех пациентов их проспективной группы проведено микрохирургическое удаление опухоли центральной нервной системы. Средний срок нахождения в отделении анестезиологии и реанимации составил 1 (0-212) суток. Средний срок нахождения в ОАР среди пациентов с ВТЭО не различался (1 (0 - 212) против 1 (0 - 100), p=0,354).

Спектр сопутствующей патологии в зависимости от наличия ВТЭО представлен на рисунке 10.

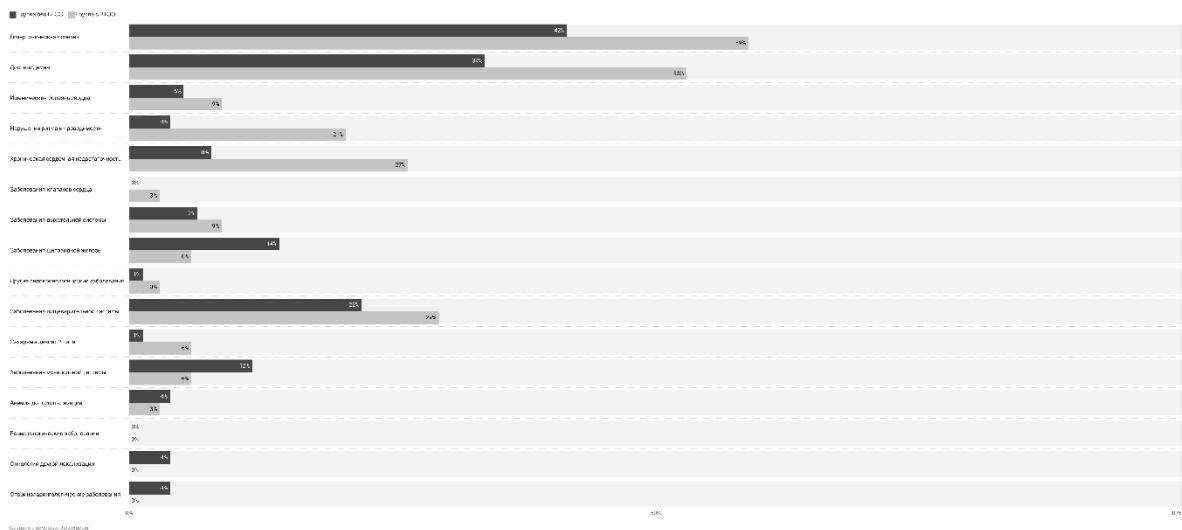


Рисунок 10 – Спектр сопутствующей патологии в проспективной группе

У пациентов с венозными тромбоэмбolicкими осложнениями достоверно чаще встречались нарушения ритма и проводимости (20,6% [8,7;37,9] против 3,9% [0,8;11,0],  $p=0,005$ , ОШ = 6,3 [1,5;26,5]), сопутствующей хронической сердечной недостаточности (ХСН) (26,5% [12,9;44,4] против 7,8% [2,9;16,2],  $p=0,008$ , ОШ = 4,2 [1,3;13,1]). Ориентируясь на высокие значения отношения шансов и статистическую значимость, сопутствующую ХСН и нарушения ритма следует рассматривать как важные факторы риска развития ВТЭО. Следует отметить, что распространенность гипертонической болезни и заболеваний пищеварительного тракта как в группе с ВТЭО, так и в группе без ВТЭО (41,6% [40,7;75,4] против 58,8%[30,4;53,4],  $p=0,09$ ; 22,1% [15,1;47,5] против 29.4%[13,4;33,0],  $p=0,474$  соответственно), которые являются важными факторами риска развития геморрагических осложнений в данной группе пациентов, были сопоставимыми

Данные о типе опухоли с стадии по классификации GRADE представлены на рисунке 11.

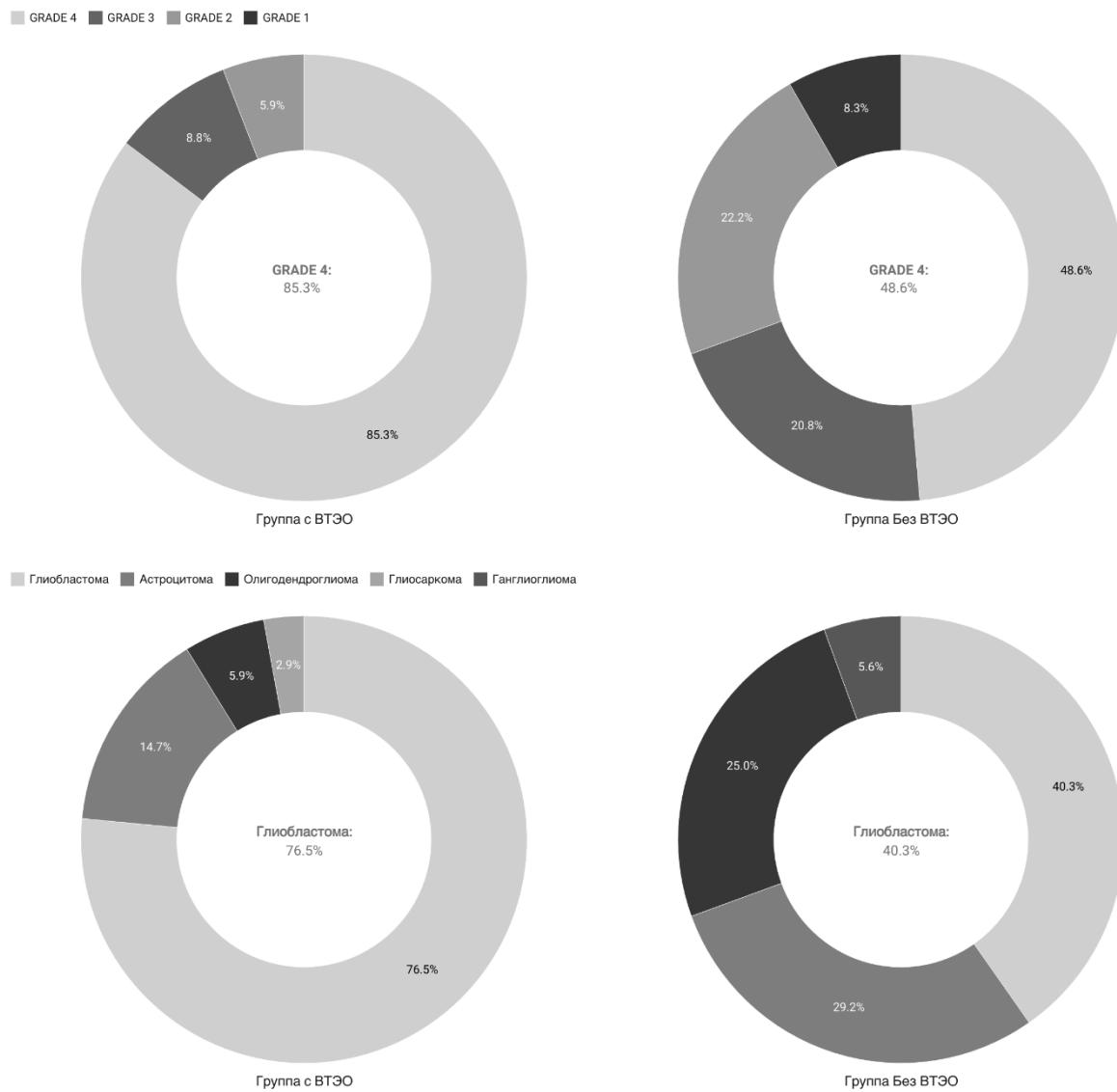


Рисунок 11 – Данные о типе опухоли и стадии

**Примечание:** ВТЭО – венозные тромбоэмбolicкие осложнения.

В проспективной группе с ВТЭО достоверно чаще встречались пациенты с 4 стадией по классификации GRADE (85,3% против 48,6%, общее сравнение  $p=0,03$ , сравнение между Grade 4  $p=0,001$ ), пациенты с верифицированной глиобластомой (76,5% против 40,3%, общее сравнение  $p=0,01$ , сравнение между глиобластомой  $p=0,0001$ ) чем у пациентов без венозных тромбозов. Следует добавить, что у пациентов без наличия венозных тромбозов достоверно чаще встречалась

олигодендроглиома (25% против 5,9%, общее сравнение  $p=0,03$ , сравнение между олигодендроглиомой  $p=0,018$ ).

Данные о симптомах основного онкологического заболевания и морфологической характеристики опухоли в зависимости от ВТЭО представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика опухоли и симптомы опухолевого процесса в зависимости от венозных тромбоэмбологических осложнений

Показатель	Группа с ВТЭО	Группа без ВТЭО	p	ОШ (95% ДИ)/СРС (95% ДИ)
<b>Характеристика опухоли</b>				
Локализация опухоли, %	височная доля - 4 (11,8%) лобная доля - 14 (41,2%) затылочная доля - 1 (2,9%) множественные очаги - 2 (5,9%) лобно-теменно-височная локализация - 3 (8,8%) теменная доля - 7 (20,6%)	височная доля - 10 (13,3%) лобная доля - 31 (41,3%) затылочная доля - 2 (2,7%) множественные очаги - 5 (6,7%) лобно-теменно-височная локализация - 14 (18,7%) теменная доля - 10 (13,3%) Другая локализация - 3 (4%)	Общее сравнение: 0,693	-

Сторона опухоли, %	Справа - 20 (58,8%) Слева - 12 (35,3%) С двух сторон - 2 (5,9%)	Справа - 35 (46,7%) Слева - 37 (49,3%) С двух сторон - 3 (4%)	Общее сравнение:0,399	-
Объем опухоли, см3	61,6275 [25,7; 90]	74,919 [24,46; 111,22]	0,758	CPC [95%ДИ]: 0,09 [-0,32; 0,49]
Максимальный размер опухоли в одном из измерений, см	50 [42,25; 57,25]	52 [37; 60,75]	0,789	CPC [95%ДИ]: 0,05 [-0,36; 0,45]
Размер опухоли более 5 см в одном из размеров, %	50,0[32,4;67,6]	51,3[39,6;63,0]	0,9	0,95 [0,42;2,1]
Рецидив нейроонкологического процесса, %	26,5 [12,9;44,4]	18,2[10,3;28,6]	0,321	1,6 [0,62;4,2]
<b>Симптомы опухолевого процесса</b>				
Эпилепсия, %	38,2[12,9;44,4]	37,7[26,9;49,4]	0,954	1,02 [0,45;2,4]
Головная боль, %	64,7[46,5;80,3]	61,0[49,2;72,0]	0,71	1,1 [0,5;2,7]
Нарушение ментального статуса, %	41,2[24,6;59,3]	41,6[30,4;53,4]	0,97	0,78 [0,43;2,2]
Признаки повышения внутричерепного давления, %	23,5[10,7;41,2]	20,8[12,4;31,5]	0,75	1,1 [0,44;3,1]
Очаговый дефицит, %	55,9[37,9;72,8]	39,0[28,9;50,8]	0,09	1,9 [0,87;4,9]

Парез нижних конечностей, %	41,2[24,6;59,3]	3,9[0,8;11,0]	<0,001	17,2 [4,5;66]
Другие симптомы, %	26,5[12,9;44,4]	29,9[20,0;41,4]	0,71	0,85 [0,34;2,1]
<b>Примечание:</b> ОШ – отношение шансов, СРС – стандартизированная разница средних, ДИ – доверительный интервал, ВТЭО – венозные тромбоэмбологические осложнения.				

У пациентов с венозными тромбоэмбологическими осложнениями достоверно чаще встречается очаговый дефицит, под которым стоит понимать любой фокальный дефицит любой локализации (55,9% против 39%,  $p=0,09$ , ОШ=1,9). В частности, парез нижних конечностей, который чаще приводит к длительной иммобилизации пациентов (41,2% против 3,9%,  $p <0,001$ , ОШ 17,2). Ориентируясь на разницу в отношении шансов, можно сделать вывод о том, что именно парез нижних конечностей, приводящий к длительному постельному режиму, является одним из самых значимых факторов риска развития ВТЭО.

Данные о гистологическом исследование опухоли после оперативного лечения в зависимости от ВТЭО представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Данные гистологического исследования опухоли в зависимости от венозных тромбоэмбологических осложнений

Показатель	Группа с ВТЭО	Группа без ВТЭО	p	ОШ (95% ДИ)/СРС (95% ДИ)
Ki-67, %	20 [14; 27,75]	8 [3; 19]	<0,001	СРС [95%ДИ]: - 0,63 [-1,09; - 0,17]
Экспрессия подопланина, %	0 - 4 (25%) 1 - 4 (25%) 2 - 0 (0%) 3 - 8 (50%)	0 - 13 (38,2%) 1 - 3 (8,8%) 2 - 5 (14,7%) 3 - 13 (38,2%)	0,171	-
Экспрессия тканевого фактора, %	0 - 2 (5,9%) 1 - 2 (5,9%)	0 - 3 (18,8%) 1 - 1 (6,2%)	0,557	-

	2 - 9 (26,5%) 3 - 21 (61,8%)	2 - 3 (18,8%) 3 - 9 (56,2%)		
Экспрессия ATRX, %	0 - 2 (25%) 1 - 2 (25%) 2 - 3 (37,5%) 3 - 1 (12,5%)	0 - 3 (13%) 1 - 8 (34,8%) 2 - 9 (39,1%) 3 - 3 (13%)	0,879	-
Наличие тромбов в структуре опухоли, %	76,6[58,8;89,3]	34,7[23,9;46,9]	<0,001	6,1 [2,4;15,4]
Наличия кровоизлияния в опухоль, %	76,6[58,8;89,3]	34,7[23,9;46,9]	<0,001	6,1 [2,4;15,4]
Наличие мутации IDH1, %	42,6[30,7;55,2]	19,4[7,5;37,5]	0,025	0,32 [1,2;0,89]
<b>Примечание:</b> ОШ – отношение шансов, СРС – стандартизированная разница средних, ДИ – доверительный интервал, ВТЭО – венозные тромбоэмбolicкие осложнения.				

У пациентов с ВТЭО пор сравнению с пациентами без ВТЭО достоверно выше индекс Ki67 (20% против 8%,  $p < 0,001$ , СРС 0,63), достоверно чаще при гистологическом исследовании обнаруживается тромбы и кровоизлияния в опухоли (76,6% против 34,7%,  $p < 0,001$ , ОШ 6,1 для обоих показателей), достоверно реже обнаруживается мутация в гене IDH1 (19,4% против 42,6%,  $p = 0,025$ , ОШ 0,32).

Данные о классических факторах риска ВТЭО, не представленных ранее, которые ассоциированы с пациентом и лечением, представлены в таблице 7.

Таблица 8 – Факторы риска венозных тромбоэмбolicких осложнений, ассоциированные с пациентов и лечением

Фактор риска	Группа с ВТЭО	Группа без ВТЭО	p	ОШ (95% ДИ)/СРС (95% ДИ)
<b>Пациент-ассоциированные факторы риска</b>				
Анамнез венозных тромбоэмбolicких осложнений, %	26,5 [12,9; 44,4]	0 [0;4,4]	<0,001	-

Варикозное расширение вен нижних конечностей, %	23,5 [1,1; 41,2]	3,9 [0,8; 11,1]	0,001	7,5 [1,8;30,8]
Химиотерапия в анамнезе, %	20,6 [8,7; 37,9]	11,7 [5,5; 21,0]	0,218	1,9 [0,66;5,8]
Лучевая терапия в анамнезе, %	26,5 [12,9; 44,4]	15,6 [8,3; 25,6]	0,177	1,9 [0,7;5,2]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,9 [25,59; 29,83]	26,2 [22,95; 29,9]	0,221	CPC [95%ДИ]: -0,23 [-0,63; 0,18]
Возраст, лет	58,5 [46,25; 66]	52 [38,5; 61]	0,017	CPC [95%ДИ]: -0,51 [-0,92; -0,1]
Индекс Карновского до операции, %	40 - 1 (2,9%) 50 - 2 (5,9%) 60 - 8 (23,5%) 65 - 3 (8,8%) 70 - 13 (38,2%) 80 - 6 (17,6%) 90 - 1 (2,9%)-	40 - 0 (0%) 50 - 3 (4%) 60 - 6 (8%) 65 - 0 (0%) 70 - 36 (48%) 80 - 21 (28%) 90 - 9 (12%)	Общее сравнение:0,009	-
Индекс Карновского после операции, %	20 - 1 (2,9%) 40 - 1 (2,9%)	20 - 1 (1,3%) 40 - 0 (0%) 50 - 3 (4%) 55 - 0 (0%)	Общее сравнение:0,007	-

	50 - 3 (8,8%) 55 - 1 (2,9%) 60 - 7 (20,6%) 65 - 2 (5,9%) 70 - 11 (32,4%) 80 - 4 (11,8%) 90 - 4 (11,8%)	60 - 5 (6,7%) 65 - 0 (0%) 70 - 37 (49,3%) 80 - 21 (28%) 90 - 8 (10,7%)		
Динамика индекса Карновского	Без изменения- 22 (64,7%) Уменьшение дозы - 6 (17,6%) Увеличение дозы - 6 (17,6%)	Без изменения - 69 (92%) Уменьшение дозы - 3 (4%) Увеличение дозы - 3 (4%)	Общее сравнение: 0,004	-
<b>Факторы риска, ассоциированные с лечением</b>				
Доза глюкокортикоидов до операции, мг (преднизолон)	0 - 3 (8,8%) 4 - 3 (8,8%) 8 - 6 (17,6%) 12 - 16 (47,1%) 16 - 6 (17,6%)	0 - 27 (37,5%) 4 - 8 (11,1%) 8 - 27 (37,5%) 12 - 7 (9,7%) 16 - 3 (4,2%)	Общее сравнение: 0,002	-

Доза глюкокортикоидов после операции, мг (преднизолон)	0 - 17 (50%) 4 - 5 (14,7%) 6 - 0 (0%) 8 - 7 (20,6%) 12 - 3 (8,8%) 16 - 2 (5,9%)	0 - 43 (59,7%) 4 - 11 (15,3%) 6 - 1 (1,4%) 8 - 14 (19,4%) 12 - 2 (2,8%) 16 - 1 (1,4%)	Общее сравнение: 0,485	-
Динамика глюкокортикоидов	Снижение дозы после операции, - 12 (38,7%) Полная отмена после операции - 14 (45,2%) Без снижения дозы - 4 (12,9%) Увеличение дозы - 1 (3,2%)	Снижение дозы после операции - 10 (20,8%) Полная отмена после операции - 18 (37,5%) Без снижения дозы - 19 (39,6%) Увеличение дозы - 1 (2,1%)	Общее сравнение: 0,037	-
Длительность операции	218 [168,75;240]	210 [150; 250]	0,980	СРС [95%ДИ]: 0,03 [-0,39; 0,45]

Инфекционные осложнения, %	15,6 [5,3; 32,8]	15,1 [7,8; 25,4]	0,94	1,04 [0,3;3,3]
Переливание компонентов крови, %	3,1 [0,1; 16,2]	4,1 [0,9; 11,5]	0,8	0,75 [0,75;7,5]
Наличие стереотаксической биопсии %	2,9 [0,1; 15,3]	12,0 [5,6; 21,6]	0,129	1,9 [0,7;5,2]
Частичная резекция опухоли, %	46,9 [29,1; 65,3]	42,3 [30,6; 54,6]	0,662	0,22 [0,27;1,8]
Наличие центрального катетера во время ОАР, %	3,1 [0,1; 16,2]	5,5 [0,15; 13,4]	0,602	0,55 [0,6;5,1]
Дни от появления симптомов до момента госпитализации	126 [75; 288]	92 [54; 515]	0,813	СРС [95%ДИ]: 0,36 [-0,15; 0,86]
<b>Примечание:</b> ОШ – отношение шансов, СРС – стандартизированная разница средних, ДИ – доверительный интервал, ВТЭО – венозные тромбоэмбolicкие осложнения.				

У пациентов с наличием ВТЭО достоверно чаще встречались ранее перенесенные венозные тромбозы (26,5% против 0%,  $p <0,001$ ), чаще диагностировалась варикозно расширенные вены нижних конечностей (23,5% против 3,9%,  $p=0,001$ ; ОШ 7,5), меньше индекс Карновского как при поступлении так и при выписке ( $p=0,009$  и 0,007 соответственно), выше исходная дозы глюкокортикоидов до операции ( $p=0,007$ ). Следует отдельно отметить, что у пациентов без венозных тромбозов индекс Карновского после операции чаще не менялся, тогда как у пациентов с ВТЭО он достоверно чаще понижался или повышался (общее сравнение  $p = 0,004$ ).

Данные лабораторных методов дообследования пациентов с глиальными опухолями ЦНС за исключением данных клинического анализа крови и коагулологических методик, которые будут обсуждаться представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Результаты биохимического анализа крови в зависимости от наличия венозных тромбозов

Фактор риска	Группа с ВТЭО	Группа без ВТЭО	р	СРС (95% ДИ)
Билирубин, мкмоль/л	11,9 [8,25; 13,18]	9,31 [7,43; 13,25]	0,344	0,09 [-0,32; 0,5]
АСТ, Ед/л	15,88 [12; 21,19]	16,27 [12,64; 22,26]	0,331	0,29 [-0,12; 0,71]
АЛТ, Ед/л	28,665 [15,88; 51,12]	26 [16,3; 38]	0,483	0,17 [-0,58; 0,25]
Креатинин, мкмоль/л	69,15 [58,8; 83,93]	68,895 [60,84; 78,75]	0,680	0,13 [-0,54; 0,29]
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	101 [92,41; 117,27]	103,1 [89,9; 117,89]	0,866	0,09 [-0,32; 0,5]
СРБ, мг/л	3,71 [3; 9]	3 [1,43; 5,12]	0,086	0,38 [-0,87; 0,1]
Альбумин, г/л	44,23 [40,86; 46,42]	45,3 [41,89; 47,44]	0,321	0,32 [-0,19; 0,82]

**Примечание:** СРС – стандартизированная разница средних, ДИ – доверительный интервал, АСТ – Аланинаминотрансфераза, АЛТ - Аспартатаминотрансфераза ЕД – единиц, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ - С-реактивный белок, ВТЭО – венозные тромбоэмбологические осложнения.

### 3.2.2 Анализ частоты встречаемость венозных тромбоэмбологических осложнений в проспективной группе, а также структуры факторов риска развития венозных тромбозов (весь период наблюдения)

Частота развития венозных тромбоэмбологических осложнений на стационарном этапе в проспективной группе составила 30,6% [22,2;40,1].

Данные о типе ВТЭО представлены на рисунке 12.

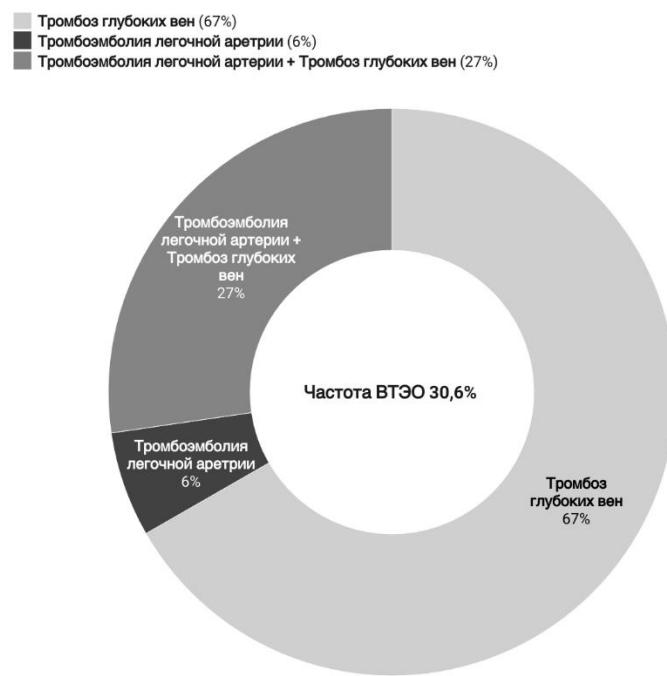


Рисунок 12 – Спектр венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы в проспективной группе

**Примечание:** ВТЭО – венозные тромбоэмбологические осложнения.

Спектр венозных тромбоэмбологических осложнений преимущественно был представлен тромбозом глубоких вен голени (66,6%, n=22), далее по встречаемости стояло сочетание тромбоза глубоких вен и осложнившей его тромбоэмболии легочной артерии (20%, n=9), и у 13,3% пациентов (n=2) выявлена изолированная тромбоэмболия легочной артерии.

Вероятно, разница в частоте встречаемости ВТЭО (30,6% против 8,1%) в проспективной и ретроспективной группе обусловлена выполнением

скринингового ультразвукового исследования вен нижних конечностей и большей настороженностью и осмотра пациентов на предмет венозных тромбозов.

Средний срок развития венозных тромбоэмболических осложнений составил 13 суток (0-105). На стационарном этапе венозные тромбоэмболические осложнение развились у 69,7% пациентов (n=23), тогда как у 30,3% (n=10) пациентов венозный тромбоз развился на амбулаторном этапе.

Среди пациентов с развившимся ВТЭО 3% (n=1) не получали антикоагулянтной терапии в связи с высокими геморрагическими рисками, 18,2% (n=6) назначены низкомолекулярные гепарины в редуцированных дозах (менее 0,1 мг/кг масса тела) , у 27,3% (n=9) – после диагностики ВТЭО инициирована терапия НМГ в лечебных дозах (0,1 мг/кг масса тела) , у 24,2% (n=8) инициирована терапия пероральными антикоагулянтами в редуцированных дозах, у 27,3% (n=9) терапия ПОАК в полных дозах.

Отдельно стоит отметить, что у 6,4; пациентов (n=7) на амбулаторном этапе развились артериальные тромбозы. У 85,7 (n=6) % пациентов из данной группы развилось острое нарушение мозгового кровообращения, тогда как у 14,3% пациентов (n=1) развился острый коронарный синдром.

### **3.2.3 Анализ частоты встречаемость и структура геморрагических осложнений в проспективной группе**

Частота встречаемости внутричерепных кровоизлияний на стационарном этапе составила 11% [6;18%]. Среди пациентов с данным осложнением 33,3% (n=4) пациентов получали антикоагулянтную терапию (3 из них НМГ в лечебных дозах, 1 пациент – НМГ в профилактический дозах). Средний срок развития внутричерепных кровоизлияний составил 7 (1-18) суток.

Факторы риска развития внутричерепных кровоизлияний представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Факторы риска развития внутричерепных кровоизлияний

Фактор риска	Группа с внутричерепными кровоизлияниями	Группа без внутричерепных кровоизлияний	p	ОШ (95% ДИ)/СРС (95% ДИ)
Возраст, лет	52,5 [42;58]	53 [40;64]	0,344	-0,07 [-0,67; 0,53]
ИМТ, кг/м2	28,5 [27; 30,8]	26,2 [23; 29,8]	0,09	0,39 [-0,21; 0,93]
Объем опухоли, см3	75,2 [48; 91,8]	62,6 [22; 115]	0,591	-0,05 [-0,12; 0,71]
Максимальный размер опухоли в одном из измерений, см	28,665 [15,88; 51,12]	26 [16,3; 38]	0,852	0,17 [-0,64; 0,55]
Длительность операции, мин	240 [211; 250]	205 [150; 241]	0,163	0,21 [-0,38; 0,81]
Ki-67, %	23 [6,5; 31]	11 [4; 22]	0,192	0,13 [-0,54; 0,29]
Уровень гемоглобина, г/л	144,5 [139; 153]	142 [129; 153]	0,244	0,36 [-0,23; 0,9]
Уровень тромбоцитов, клеток *10 <sup>9</sup> /л	211,5 [180; 300]	232 [185; 276]	0,917	0,06 [-0,54; 0,66]
Билирубин, мкмоль/л	10,8 [8; 17]	10,5 [7,4; 13,8]	0,507	-0,06 [-0,66; 0,53]
АСТ, Ед/л	20,5 [13; 23,5]	15,9 [12,5; 21,4]	0,296	0,28 [-0,32; 0,88]
АЛТ, Ед/л	35,2 [17,9; 71,1]	24,9 [15; 41,6]	0,172	0,31 [-0,28; 0,91]
Креатинин, мкмоль/л	69,9 [58; 83,4]	68,3 [59; 80,8]	0,841	0,02 [-0,62; 0,58]
СКФ, мл/мин/1,73м2	110 [98; 131]	102 [89; 118]	0,155	0,42 [-0,61; 0,58]
СРБ, мг/л	3 [2,7; 4,6]	3 [1,7; 5,7]	0,901	0,17 [-0,83; 0,49]

Протромбиновое время, сек	12,5 [10,7; 13,2]	11,6 [10,9; 12,6]	0,792	0,09 [-0,51; 0,68]
АЧТВ, сек	26,6 [24; 30]	28[24,5; 31,8]	0,368	-0,35 [-0,95; 0,25]
МНО	0,94 [0,89; 1]	0,96 [0,91; 1]	0,920	0,06 [-0,53; 0,66]
Фибриноген, г/л	2,9 [2,6; 3,8]	3,2 [2,6; 3,7]	0,413	-0,32 [-0,92; 0,28]
Венозные тромбоэмбolicеские осложнения, %	41,7 [15; 72]	29,3 [20; 39]	0,508	1,7 [0,5;5,8]
Биоспия опухоли, %	0	10,3 [5; 18,1]	0,598	-
Частичная резекция опухоли, %	41,7 [15; 75]	44,4 [37; 54]	0,881	0,91 [0,27;3,1]
Инфекционные осложнения, %	33,3 [10; 65]	12,9 [7; 22]	0,08	3,4 [0,8;13]
Мутация в гене IDH1	25 [5; 57]	36,8 [27; 48]	0,531	0,57 [0,15;2,2]
Кровоизлияние в опухоль по данным гистологического исследования, %	75 [42; 95]	44,7 [34; 55]	0,05	3,7 [0,94;14,5]
<b>Примечание:</b> ОШ – отношение шансов, СРС – стандартизированная разница средних, ДИ – доверительный интервал, АСТ – Аланинаминотрансфераза, АЛТ – Аспартатаминотрансфераза, ЕД – единиц, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ - С-реактивный белок, ИМТ – индекс массы тела, ВТЭО – венозные тромбоэмбolicеские осложнения.				

У пациентов с геморрагическими осложнениями достоверно чаще выявлялись кровоизлияния в опухоль по данным гистологического исследования операционного материала (75% против 44,7%,  $p = 0,05$ , ОШ 3,7), также имелась тенденция к более частому выявлению инфекционных осложнений (33,3% против 12,9%,  $p=0,08$ , ОШ 3,4).

### 3.2.4 Выживаемость в зависимости от наличия венозных тромбоэмболических осложнений

Из проспективного исследования вышло из-под наблюдения 17 человек в связи с потерей контакта с пациентами.

Данные по общей выживаемости за 12 и 24 месяца представлены на рисунке 13.

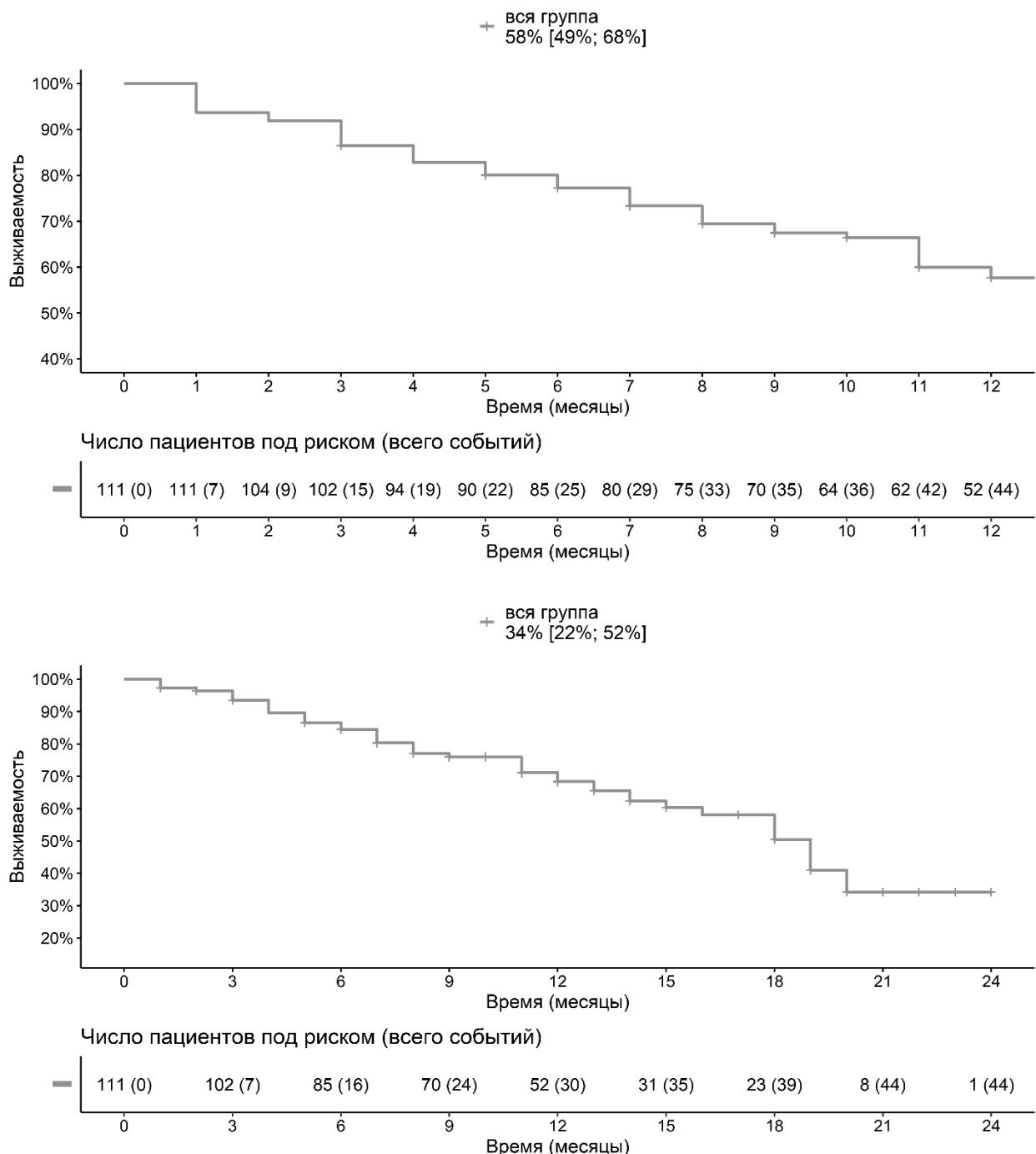


Рисунок 13 – Общая выживаемость по группе

Общая выживаемость за 12 месяцев составила 58% [49%;68%], тогда как общая выживаемость за 24 месяца составила 34% [22%;52%].

На рисунке 14 приведены данные по выживаемости у пациентов с ВТЭО и на госпитальном, и на амбулаторном этапе за 12 и 24 месяца.

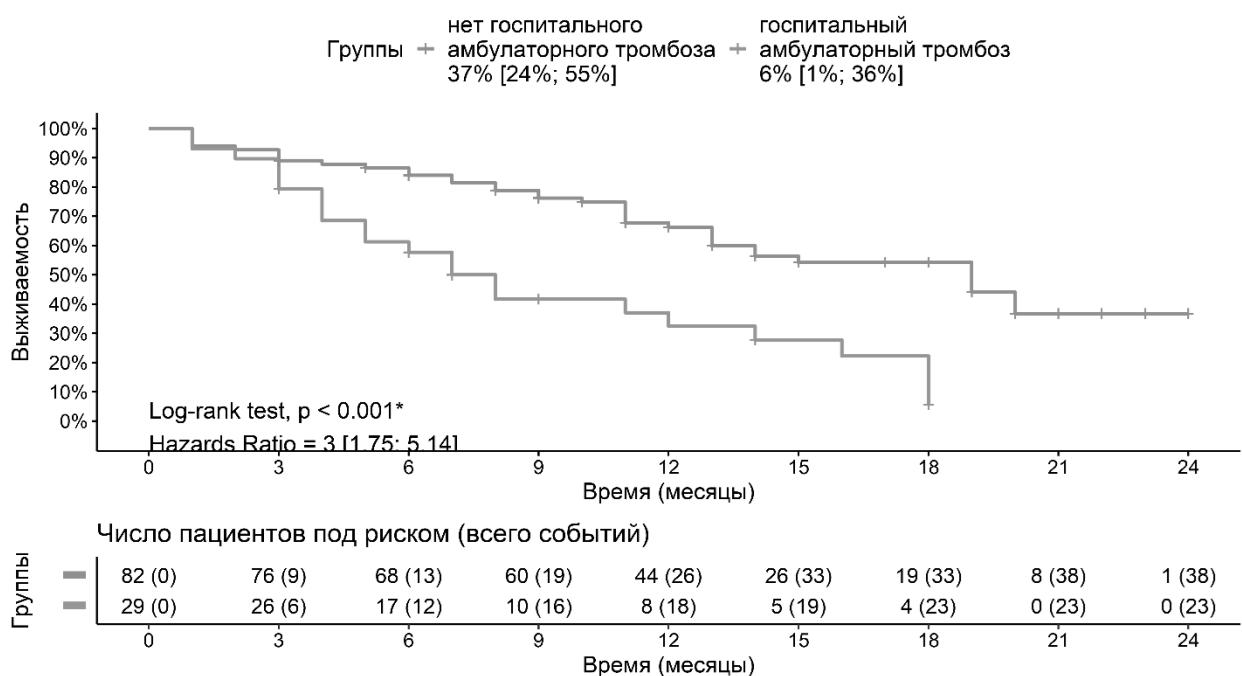
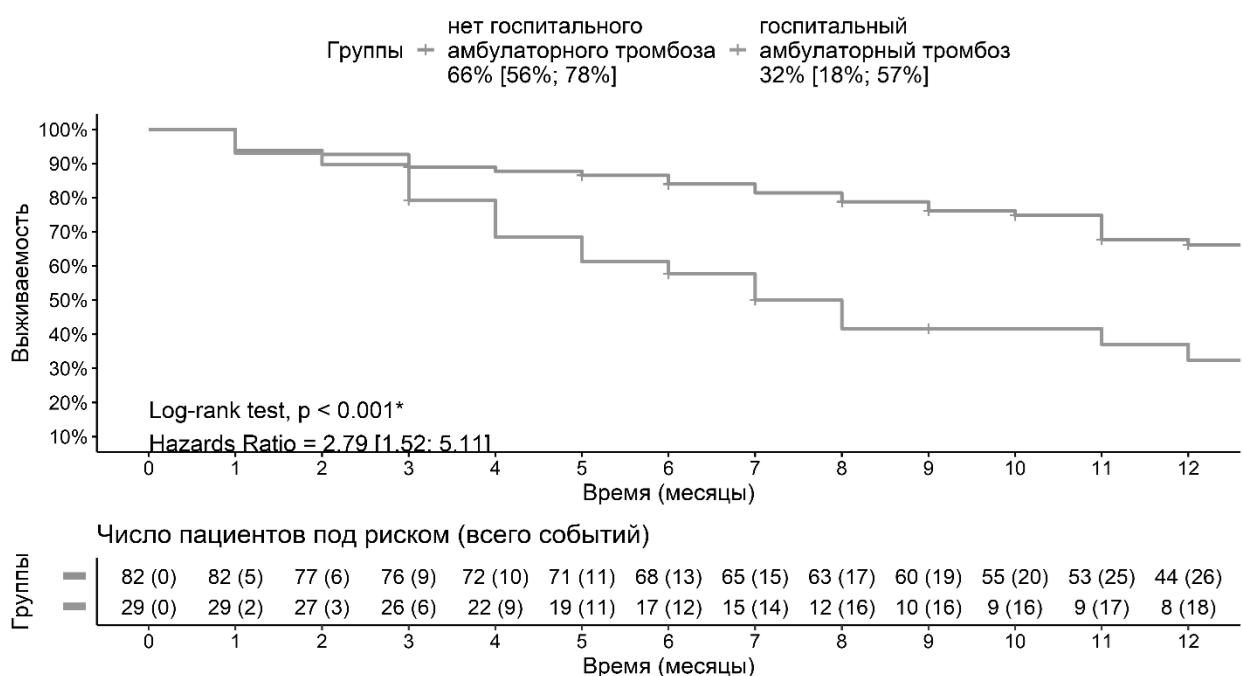
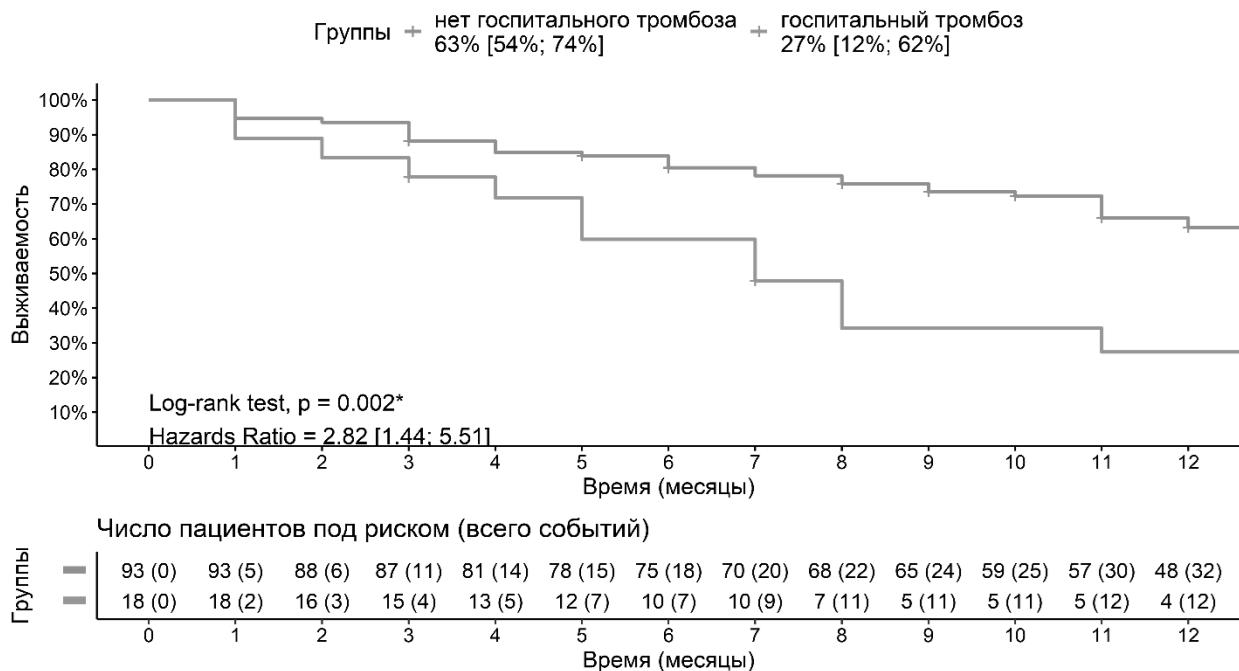


Рисунок 14 – Выживаемость пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы в зависимости от наличия венозных тромбоэмболических осложнений на стационарном и амбулаторном этапе

Важно отметить, что у пациентов с развивающимся ВТЭО как на стационарном, так и на амбулаторном этапе общая выживаемость была значимо меньше, чем у пациентов без венозных тромбозов (32% [18%;57%] против 66% [56%;78%],  $p<0,001$ , ОР 2.79 для 12 месяцев и 6% [1%;36%] против 37% [24%;55%],  $p<0,001$ , ОР 3 для 24 месяцев).

На рисунке 15 представлена выживаемость пациентов в связи с наличием ВТЭО только на стационарном этапе.



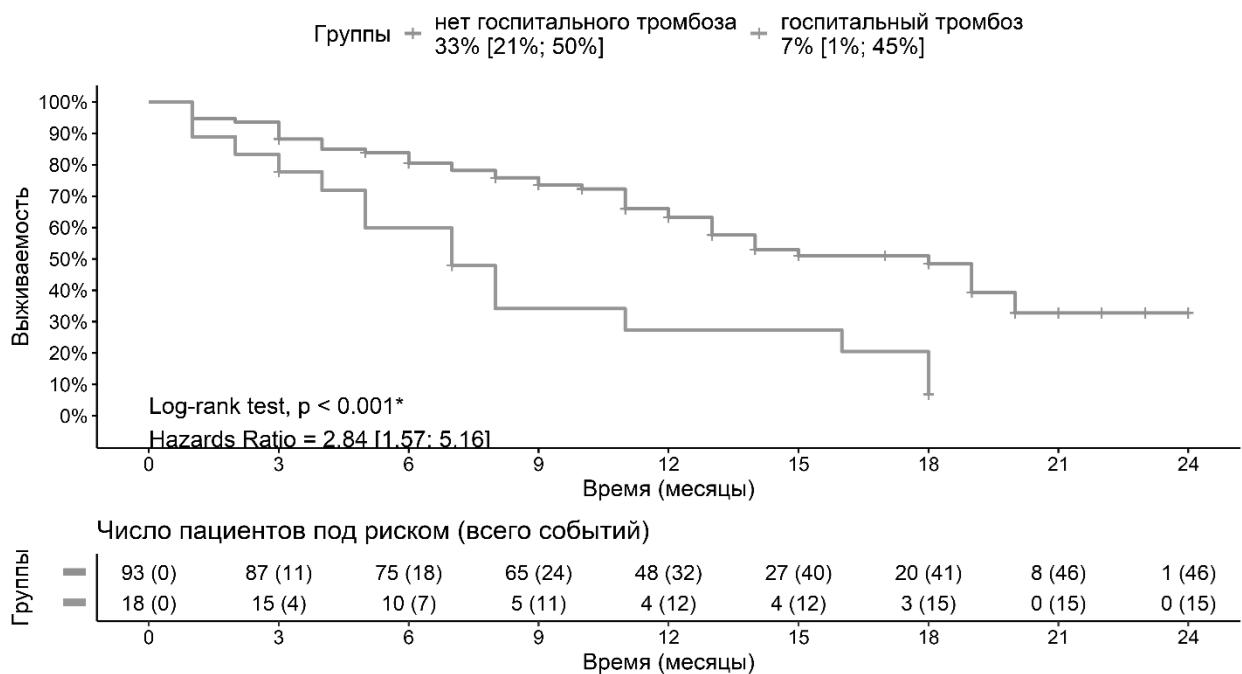


Рисунок 15 – Выживаемость пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы в зависимости от наличия венозных тромбоэмбологических осложнений на стационарном этапе

У пациентов с развивающимся ВТЭО на стационарном этапе общая выживаемость была значимо меньше, чем у пациентов без венозных тромбозов (27% [12%;62%] против 63% [54%;74%],  $p=0,002$ , ОР 2.82 для 12 месяцев и 7% [1%;45%] против 33% [21%;50%],  $p<0,001$ , ОР 2,84 для 24 месяцев).

Данные о проведённом онкологическом лечении на амбулаторном этапе суммированы в таблице 11.

Таблица 11 – Суммарные данные о проведённом онкологическом лечении в зависимости от венозных тромбоэмбологических осложнений

Показатель	Группа с ВТЭО	Группа без ВТЭО	р	ОШ (95% ДИ)
Химиотерапия, %	Нет ХТ - 16 (50%) Темозоламид - 9 (28,1%)	Нет ХТ - 25 (39,7%) Темозоламид - 34 (54%)	Общее сравнение: 0,023*	-

	Бевецизумаб - 7 (21,9%)	Бевецизумаб - 4 (6,3%)		
Лучевая терапия	76% [59%; 87%]	79% [68%; 87%]	0,331	0,8 [0,3; 2,6]
<b>Примечание:</b> ОШ – отношение шансов, СРС – стандартизированная разница средних, ДИ – доверительный интервал, ВТЭО – венозные тромбоэмбolicкие осложнения.				

### **3.3 Характеристика состояния коагуло-фибринолитической системы у пациентов проспективной группы с глиальными опухолями центральной нервной системы**

Перед планируемым нейрохирургическим лечением исследуется состояние системы гемостаза используя параметры стандартной коагулограммы (изредка с добавлением оценки уровня Д-димера) и исследование клинического анализа крови, направленная на оценку коморбидных патологий, самой частой из которой является хроническая анемия.

#### **3.3.1 Оценка рутинных лабораторных показателей гемограммы и коагулограммы в зависимости от наличия венозных тромбоэмбolicких осложнений**

В таблице 12 представлены данные расширенной коагулограммы в зависимости от наличия ВТЭО.

Таблица 12 – Показатели расширенной коагулограммы у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы в зависимости от наличия венозных тромбоэмбolicких осложнений

Фактор риска	Группа с ВТЭО	Группа без ВТЭО	p	СРС (95% ДИ)
--------------	---------------	-----------------	---	--------------

Протромбиновое время, сек	11,8 [11; 13,1]	11,5 [10,9; 12,55]	0,629	0,1 [-0,51; 0,31]
МНО	0,97 [0,92; 1,02]	0,95 [0,92; 0,99]	0,316	-0,15 [-0,56; 0,26]
АЧТВ, сек	26,45 [23,67; 30,35]	28,3 [24,85; 32,4]	0,109	0,34 [-0,08; 0,76]
Фибриноген, г/л	3,305 [2,52; 3,89]	3,1 [2,62; 3,6]	0,943	0,04 [-0,37; 0,46]
Д-димер перед операцией, FEU	0,981 [0,38; 2,15]	0,48 [0,35; 0,66]	0,002	-0,94 [-1,38; -0,5]
Фактор VIII, %	172 [128,5; 225,25]	107 [76; 190,5]	0,010	0,69 [-1,24; -0,15]
<b>Примечание:</b> СРС – стандартизированная разница средних, ДИ – доверительный интервал, МНО – международное непатентованное отношение, АЧТВ - Активированное частичное тромбопластиновое время, ВТЭО – венозные тромбоэмбolicеские осложнения.				

У пациентов в зависимости от наличия ВТЭО нет статистически значимых различий по данным стандартной коагулограммы, что еще раз говорит о невозможности оценки риска ВТЭО, основываясь лишь на показателях МНО, ПВ, АЧТВ и фибриногена. Однако у пациентов с венозными тромбозами перед операцией достоверно выше уровень Д-димера (0,09 против 0,48,  $p = 0,002$ , СРС = -0,94), что еще раз доказывает необходимость оценки уровня данного показателя перед операцией. Также у пациентов с ВТЭО достоверно выше уровень VII фактора перед операцией (172 против 107,  $p = 0,01$ ; СРС = 0,69), что подтверждает значимость данного фактора риска.

В таблице 13 представлены данные развернутого клинического анализа крови перед операцией.

Таблица 13 – Данные клинического анализа крови в зависимости от наличия венозных тромбоэмбolicеских осложнений

Фактор риска	Группа с ВТЭО	Группа без ВТЭО	p	СРС (95% ДИ)
--------------	---------------	-----------------	---	--------------

Уровень гемоглобина, г/л	142 [134,5; 153]	142 [128,5; 152,5]	0,351	0,21 [-0,61; 0,2]
Эритроциты, кл*10 <sup>12</sup> /л	4,645 [4,5; 4,98]	4,62 [4,35; 5,02]	0,661	0,11 [-0,52; 0,29]
Средний объем эритроцита, фл	85,3 [82,4; 89,2]	84,5 [82,1; 87,5]	0,456	0,04 [-0,36; 0,45]
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пк	30,55 [29,63; 31,67]	30,1 [29,35; 31,6]	0,621	0,07 [-0,33; 0,48]
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	35,65 [34,65; 36,18]	35,5 [34,8; 36,3]	0,961	0,05 [-0,46; 0,35]
Гематокрит, %	39,9 [37,25; 42,98]	39,3 [36,5; 42,5]	0,320	0,22 [-0,63; 0,19]
Степень разброса эритроцитов по объему, фл	13,4 [12,53; 14,38]	13 [12,25; 13,8]	0,139	0,38 [-0,79; 0,03]
Тромбоциты, кл*10 <sup>9</sup> /л	213,5 [173,25; 243,75]	241 [192,5; 300]	0,009	0,62 [0,2; 1,03]
Средний объем тромбоцитов, фл	10 [9,53; 10,6]	9,9 [9,2; 10,55]	0,211	0,31 [-0,72; 0,1]
Ширина распределения тромбоцитов, %	11,25 [10,62; 12,5]	11,1 [9,65; 12,6]	0,343	0,28 [-0,69; 0,12]
Тромбокрит, %	0,215 [0,18; 0,24]	0,24 [0,2; 0,28]	0,019	0,54 [0,12; 0,95]
Лейкоциты, кл*10 <sup>9</sup> /л	8,45 [6,97; 10,05]	7,9 [6,1; 9,8]	0,238	0,01 [-0,42; 0,39]
Нейтрофилы, кл*10 <sup>9</sup> /л	5,955 [4,6; 7,6]	4,44 [3,12; 6,93]	0,035	0,16 [-0,57; 0,24]
Лимфоциты, кл*10 <sup>9</sup> /л	1,665 [1; 2,12]	2,03 [1,62; 2,48]	0,007	0,51 [0,1; 0,92]

Моноциты, кл*10 <sup>9</sup> /л	0,605 [0,44; 0,71]	0,58 [0,45; 0,84]	0,736	0,13 [-0,28; 0,53]
Эозинофилы, кл*10 <sup>9</sup> /л	0 [0; 0,08]	0,09 [0; 0,17]	0,002	0,5 [0,09; 0,91]
Базофилы, кл*10 <sup>9</sup> /л	0 [0; 0,01]	0,01 [0; 0,04]	0,209	0,19 [-0,21; 0,6]
Нейтрофилы, %	68,8 [62,58; 79,75]	61 [52,5; 69,55]	0,003	0,62 [-1,03; -0,2]
Лимфоциты, %	19,3 [10,18; 25,98]	27 [19,65; 32,7]	0,004	0,59 [0,18; 1,01]
Моноциты, %	7,25 [6; 9]	8 [6; 10]	0,340	0,26 [-0,15; 0,66]
Эозинофилы, %	0 [0; 1]	1 [0; 2,6]	0,002	0,51 [0,1; 0,92]
Базофилы, %	0 [0; 0,27]	0,01 [0; 0,4]	0,357	0,16 [-0,25; 0,56]
<b>Примечание:</b> СРС – стандартизированная разница средних, ДИ – доверительный интервал, Фл- фемтолитры, Кл -клеток, Пк – пиколитров, Л – литров, ВТЭО – венозные тромбоэмбolicеские осложнения.				

У пациентов с ВТЭО по сравнению с пациентами без данного осложнения достоверно меньше уровень тромбоцитов и тромбокрита (213,5 против 241,  $p = 0,009$ ; СРС 0,62; 0,215 против 0,24,  $p=0,019$ ; СРС 0,54 соответственно), без динамики среднего объема тромбоцитов и ширины распределения тромбоцитов 13,4 против 13,  $p= 0,139$ ; СРС 0,38 и 10 против 9.9,  $p=0,211$ ; СРС = 0,31), что свидетельствует о снижении количества тромбоцитов без снижения их функции.

Также у пациентов с наличием венозных тромбозов достоверно выше уровень нейтрофилом и ниже уровень лимфоцитов 5,96 против 4,44 ( $p=0,035$ ; СРС =0,16); 1,665 против 2,03 ( $p = 0,007$ , СР = 0,51), что свидетельствует о роли воспалительных реакций в развитии тромбоэмбolicеских осложнений у данных пациентов. Статистическая разница в уровне эозинофилом является практически малоприменимой ввиду малой разницы между мединами в двух группах.

### 3.3.2 Динамика показателей теста генерации тромбина в зависимости от наличия венозных тромбоэмбологических осложнений

У пациентов с наличием ВТЭО по сравнению с пациентами без данных осложнений не было статистически значимой разницы по данным теста генерации тромбина с бедной тромбоцитами плазмы. Данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Показатели теста генерации тромбина в зависимости от наличия венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы

Фактор риска	Группа с ВТЭО	Группа без ВТЭО	p	ОШ (95% ДИ)/СРС (95% ДИ)
Время инициации свёртывания, мин	2,7 [2,3; 3,1]	2,65 [2,2; 3,23]	0,821	0,13 [-0,32; 0,58]
Время достижения пиковой концентрации тромбина, мин	7 [6,3; 8]	7 [6,07; 8,6]	0,661	0,23 [-0,23; 0,68]
Пиковая концентрация тромбина, нМоль	314,8 [238,3; 377,1]	258,6 [193,28; 384,72]	0,268	0,22 [-0,67; 0,23]
Индекс скорости образования тромбина	73,2 [53,55; 99,1]	57,25 [36,05; 108,55]	0,154	0,15 [-0,6; 0,3]
Площадь под кривой	2693,6 [2479,6; 3099,85]	2681,95 [2446,98; 2838,18]	0,337	0,29 [-0,74; 0,16]
Время инициации свёртывания, % от пула	92 [83,55; 101,78]	87,3 [77,42; 109,37]	0,705	0,16 [-0,29; 0,61]
Время достижения пиковой	97,06 [88,87; 101,84]	92,96 [81,25; 111,61]	0,883	0,21 [-0,24; 0,66]

концентрации тромбина, % от пула				
Пиковая концентрация тромбина, % от пула	98,57 [83,7; 133,83]	97,36 [77,11; 136,84]	0,636	0 [-0,45; 0,45]
Индекс скорости образования тромбина, % от пула	103,27 [82,62; 147,6]	96,71 [66,47; 148,27]	0,523	0,02 [-0,43; 0,47]
Площадь под кривой, % от пула	97,96 [92,66; 105,6]	97,485 [91,48; 104,6]	0,748	0,12 [-0,57; 0,33]
<b>Примечание:</b> ОШ – отношение шансов, СРС – стандартизированная разница средних, ДИ – доверительный интервал, ВТЭО – венозные тромбоэмбolicеские осложнения.				

С помощью ROC анализа и однофакторной регрессии выявлены пороговые уровни пиковой концентрации тромбина (более 312,5 нМоль, ОШ=4,15 [1,43; 12,31], p=0,009), индекса скорости образования тромбина (более 75,55, ОШ=4,15 [1,43; 12,31], p=0,009).

### 3.3.3 Оценка активации тромбоцитов в зависимости от факта реализованного венозного тромбоза

У пациентов с наличием ВТЭО по сравнению с пациентами без данных осложнений не было статистически значимой разницы по данным агрегации тромбоцитов с АДФ. Данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Данные агрегации тромбоцитов с аденоzinидифосфатом в зависимости от наличия венозных тромбоэмбolicеских осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы

Фактор риска	Группа с ВТЭО	Группа без ВТЭО	P	ОШ (95% ДИ)/СРС (95% ДИ)
Степень агрегации (5 мкмоль/мл), %	67,1 [57,48; 75,55]	57,35 [51,87; 69,7]	0,109	0,43 [-0,97; 0,12]

Время агрегации (5 мкмоль/мл), мин	6,15 [2,9; 7,2]	3,75 [2,2; 7,35]	0,497	-0,2 [-0,74; 0,34]
Скорость за 30 секунд (5 мкмоль/мл), %/мин	46,2 [40,5; 48,5]	42 [33; 50,55]	0,295	0,37 [-0,91; 0,18]
Степень агрегации (2,5 мкмоль/мл), %	48,05 [36,47; 64,12]	41,3 [28,68; 56,25]	0,280	0,25 [-0,79; 0,29]
Время агрегации (2,5 мкмоль/мл), мин	2,05 [1,28; 3,43]	1,5 [1,22; 6,93]	0,980	0,16 [-0,39; 0,7]
Скорость за 30 секунд (2,5 мкмоль/мл), %/мин	35,7 [28,3; 42,8]	38,7 [26,9; 48,8]	0,492	0,29 [-0,83; 0,26]
Степень агрегации (1,25 мкмоль/мл), %	24,15 [16,35; 37,28]	19,05 [13,72; 27,2]	0,239	0,21 [-0,76; 0,33]
Время агрегации (1,25 мкмоль/мл), мин	1,2 [1,17; 1,95]	1,2 [0,7; 1,3]	0,104	0,19 [-0,74; 0,35]
Скорость за 30 секунд (1,25 мкмоль/мл), %/мин	25 [22,75; 33,9]	21,8 [19,05; 28]	0,130	0,48 [-1,02; 0,07]
<b>Примечание:</b> ОШ – отношение шансов, СРС – стандартизированная разница средних, ДИ – доверительный интервал, ВТЭО – венозные тромбоэмбolicеские осложнения.				

С помощью ROC анализа и однофакторной регрессии выявлены пороговые уровни времени агрегации (для 1,25 мкмоль/мл) - более 1,75 минут с ОШ=7,5 ([1,89; 34,7], p=0,006\*) для детекции ВТЭО.

В таблице 16 представлены данные тромбоэластографии и уровня Р селектина в зависимости от ВТЭО.

Таблица 16 – Данные тромбоэластографии и Р-селектина в зависимости от наличия венозных тромбоэмбolicеских осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы

Фактор риска	Группа с ВТЭО	Группа без ВТЭО	p	ОШ (95% ДИ)/СРС (95% ДИ)

Время от начала исследования до начала образования сгустка (каолин), мин,	5,2 [4,45; 6,5]	5,75 [4,77; 6,95]	0,505	0,3 [-0,37; 0,98]
Время образования сгустка (каолин), мин,	1,8 [1,55; 2,25]	1,7 [1,4; 2,28]	0,559	0,03 [-0,7; 0,63]
Угол альфа (каолин)	54,7 [51,1; 60,8]	57,25 [51,93; 65,35]	0,633	0,01 [-0,66; 0,68]
Максимальная амплитуда сгустка (каолин), мм	67,7 [64,45; 70,6]	66,7 [62,35; 71,48]	0,881	0,11 [-0,56; 0,78]
Индекс лизиса через 30 минут (каолин), %	0 [0; 0]	0 [0; 0,43]	0,421	0,21 [-0,48; 0,89]
Максимальная амплитуда сгустка (фибриноген), мм	32,9 [29,7; 37,4]	32,65 [26,48; 34,8]	0,751	0 [-0,67; 0,67]
Дельта Максимальная амплитуда сгустка (каолин-фибриноген)	35,3 [31,3; 38,55]	35,75 [30,7; 38,98]	0,868	0,07 [-0,6; 0,74]
Р-селектин, %	5,77 [2,4; 18,79]	8,82 [4,58; 19,39]	0,317	СРС [95%ДИ]: 0 [-0,46; 0,46]
<b>Примечание:</b> ОШ – отношение шансов, СРС – стандартизированная разница средних, ДИ – доверительный интервал, ВТЭО – венозные тромбоэмбологические осложнения.				

С помощью ROC анализа и однофакторной регрессии выявлены пороговые значения максимальной амплитуды сгустка (фибриноген): менее 20, ОШ=7 [0,78; 152,65],  $p=0,061$ ) для детекции ВТЭО.

### **3.4 Разработка модели риска развития венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы для стационарного этапа лечения**

Перед разработкой собственной модели оценки риска развития венозных тромбозов было решено протестировать уже существующие модели.

#### **3.4.1. Сравнение предиктивной способности шкал Caprini, Improvedd, ImroveVTE и Padue для оценки риска венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы**

Данные о проведённом анализе шкал Caprini, Improvedd, ImroveVTE и Padue представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Данные ROC анализа анализируемых шкал риска: Caprini, Improvedd, ImroveVTE и Padue

Шкалы риска	AUC	Пороговое значение для детекции ВТЭО, баллы	Чувствительность, (95% ДИ)	Специфичность, (95% ДИ)	Позитивная предсказательная способность, (95% ДИ)	Негативная предсказательная способность (95% ДИ)
Caprini	80,41	6,5	65 (38-86)	82 (70-91)	50 (28-72)	89 (78- 96)

<b>Improved d</b>	75,38	4,5	71 (44-90)	79 (67-88)	48 (28-69)	91 (80- 97)
<b>Padua</b>	76,9	3,5	76 (50-93)	79 (67-88)	50 (30-70)	92 (82-98)
<b>Improve VTE</b>	72,5	5,5	53 (28-77)	92 (82-97)	64 (35-87)	88 (77-95)

**Примечание:** ДИ – доверительный интервал, AUC – площадь под кривой, ВТЭО – венозные тромбоэмбolicеские осложнения, ВТЭО – венозные тромбоэмбolicеские осложнения.

Оцениваемые модели оценка не показали значительных различий по значению AUC и чувствительности. Примечательно, что специфичность шкалы IMPROVE VTE была выше по сравнению со шкалой Padua (92% против 79%,  $p < 0,001$ ) и шкалой IMPROVEDD (92% против 79%,  $p = 0,011$ ). Однако чувствительность и положительная прогностическая способности шкалы IMPROVE VTE оставались низкой. Значимых различий в позитивной и негативной предсказательной способностью, положительном и отрицательным отношением правдоподобия между анализируемыми шкалами не было.

Данные ROC кривой оцениваемых шкал риска представлены на рисунке 16.

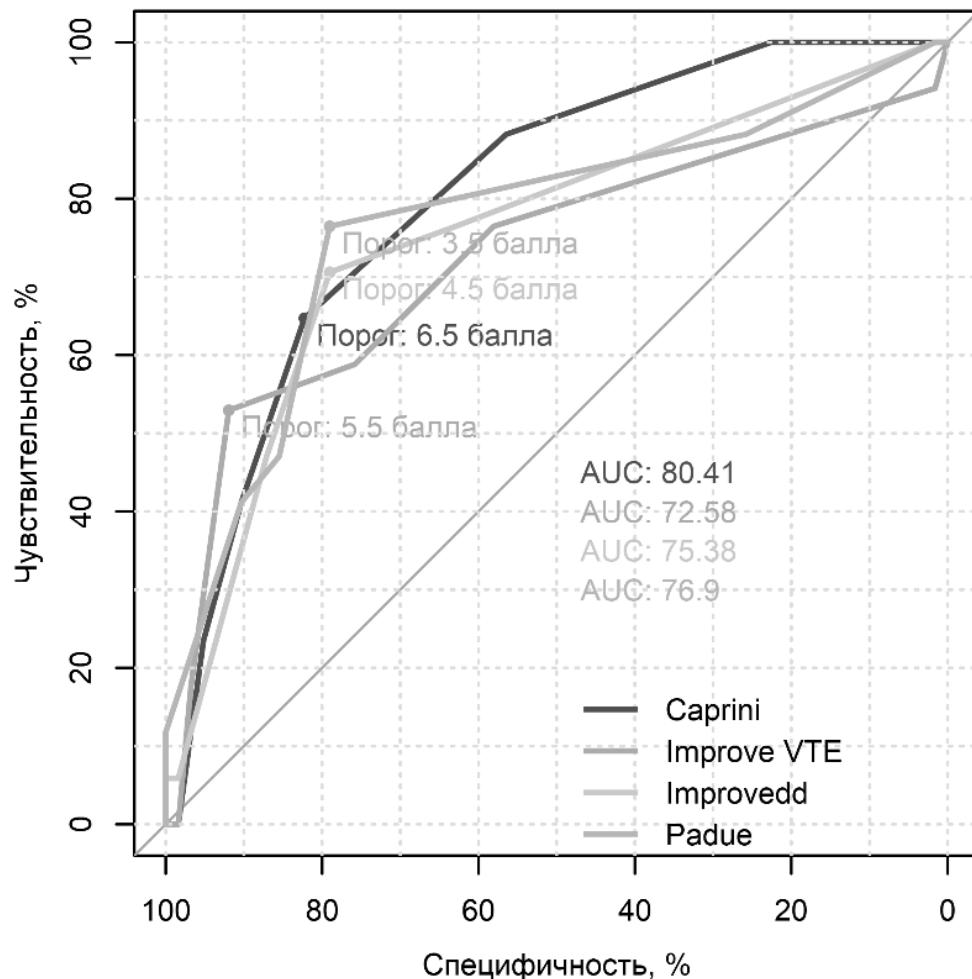


Рисунок 16 – ROC кривые исследуемых шкал риска: Caprini, Improvedd, ImproveVTE и Padue

Примечание: AUC – площадь под кривой.

### 3.4.1. Сравнение предиктивной способности шкал HASBLEED, VTE BLEED, PANDWARDS, Improve Bleed Score для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов с венозными тромбоэмбологическими осложнениями

Данные о проведённом анализе шкал HASBLEED, VTE BLEED, PANDWARDS, Improve Bleed Score представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Данные ROC анализа анализируемых шкал риска: HASBLEED, VTE BLEED, PANDWARDS, Improve Bleed Score

Шкалы риска	AUC	Пороговое значение для детекции геморрагических осложнений, баллы	Чувствительность, (95% ДИ)	Специфичность, (95% ДИ)	Позитивная предсказательная способность, (95% ДИ)	Негативная предсказательная способность (95% ДИ)
<b>HASBLE ED</b>	52,5	2	22 (38-86)	92 (61-100)	95 (62-100)	13 (3- 56)
<b>VTE BLEED</b>	51,9	4,5	9 (2-48)	100 (34-100)	100 (28-100)	12 (6- 67)
<b>PANDWA RDS</b>	51,3	18	35 (10-73)	75 (37-86)	92 (31-99)	12 (2-66)
<b>Improve Bleed Score</b>	28,9	8	3 (1-47)	100 (38-100)	100 (35-100)	11 (4-48)

**Примечание:** ДИ – доверительный интервал, AUC – площадь под кривой.

Исследуемые шкалы не могут быть применены для оценки геморрагических осложнений у пациентов с глиальными опухолями ЦНС ввиду очень низкого значения AUC, неудовлетворительных значений чувствительности/специфичности, позитивной/негативной предсказательной способности.

Данные ROC кривой исследуемых шкал представлены на рисунке 17.

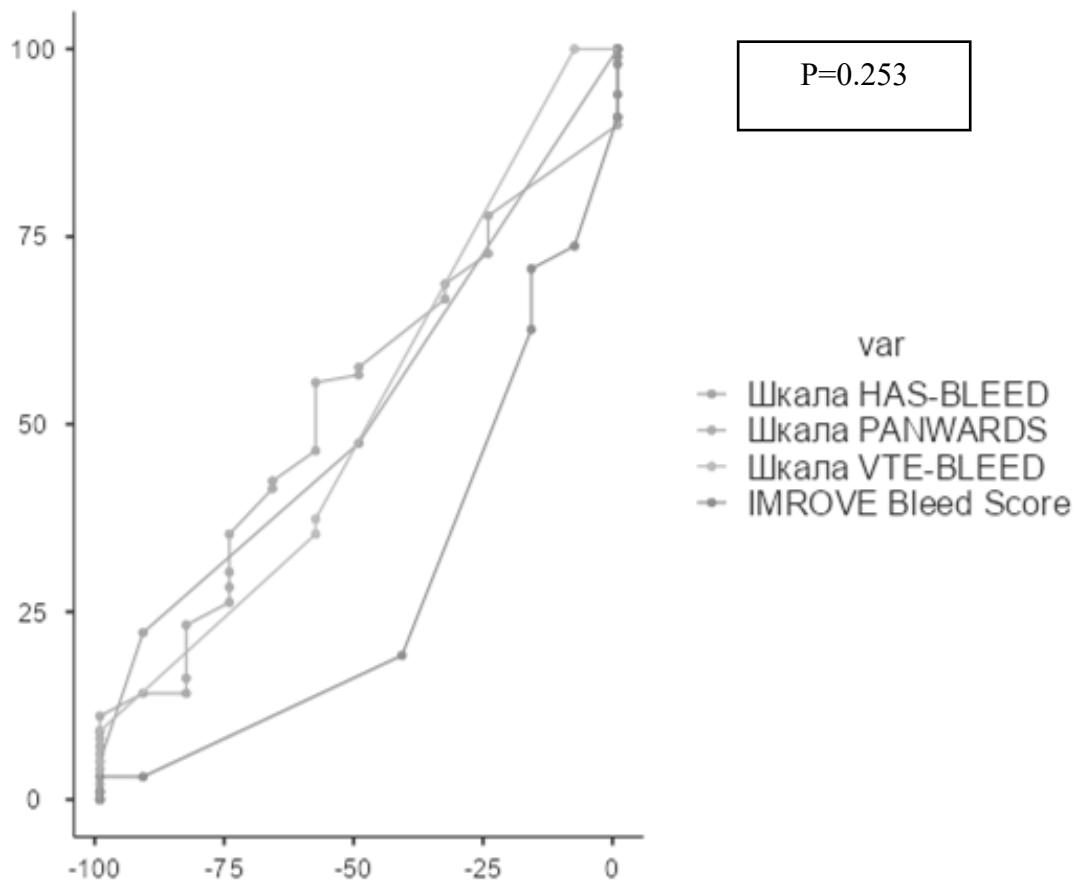


Рисунок 17 – ROC кривые исследуемых шкал риска: HASBLEED, VTE BLEED, PANDWARDS, Improve Bleed Score

### 3.4.2 Разработка модели Глиома Риск Тромбоз

Учитывая неотимальные показатели имеющихся моделей риска оценки венозных тромбозов следующим этапом было решено создать свою модель риска ВТЭО.

Для этого общий пул пациентов разделены на 2 выборки. Для построения модели расчета риска ВТЭО использована ретроспективная группа исследования ( $n=186$ ), для ее верификации проспективная группа исследования ( $n=111$ ).

Путем построения однофакторных моделей логистической регрессии выявлены отдельные значимые предикторы ВТЭО. Путем построения многофакторной модели логистической регрессии выявлены независимые предикторы развития ВТЭО.

Таблица 19 – Данные однофакторных и многофакторной модели логистической регрессии

Ковариаты	Однофакторные модели		Искомая многофакторная оптимальная модель	
	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Парез нижних конечностей	13,58 [3,42; 53,43]	<0,001*	45,67 [6,61; 466,42]	<0,001*
Уровень Д-димера	1,76 [1,35; 2,47]	<0,001*	1,76 [1,25; 2,8]	0,006*
Уровень Тромбоцитов	0,99 [0,98; 1]	0,006*	0,99 [0,98; 1]	0,099
Возраст старше 63 лет	4,11 [1,39; 12,44]	0,010*	6,02 [0,95; 52,33]	0,067
Анамнез лучевой терапии	3,11 [0,98; 9,3]	0,044*	5,34 [1,04; 30,55]	0,047*

**Примечание:** ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95 % Доверительный интервал

В нашу модель оценки риска вошли 5 показателей: наличие пареза одной или двух нижних конечностей, что является проявлением очагового дефицита опухоли, повышенный уровень Д-димера, снижение абсолютного количества тромбоцитов, возраст старше 63 лет и анамнез лучевой терапии. Суммарные данные модели представлены на рисунке 18.

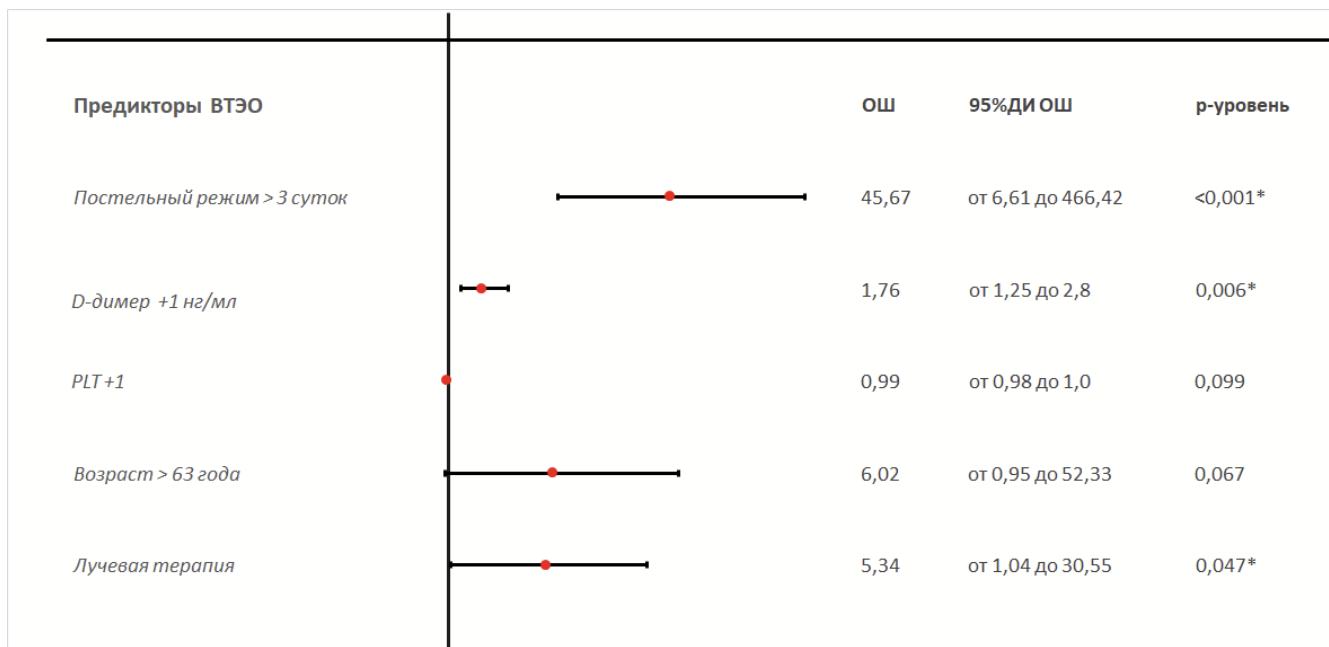


Рисунок 18 – Модель «ГлиомаРискТромбоз» для прогнозирования развития венозных тромбоэмболических осложнений на стационарном этапе

**Примечание:** ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, PLT – уровень тромбоцитов, клеток  $\times 10^9/\text{л}$ .

Площадь под кривой модели «ГлиомаРискТромбоз» на обучающей выборке составила 90,8%. Также стоит отметить высокий уровень чувствительности 93,5% (88,4%; 96,8%) и приемлемые показатели позитивной предсказательной способности 52,4% (29,8%; 74,3%). Данные показателей модели и ROC кривая представлены в таблице 20 и рисунке 19 соответственно.

Таблица 20 – Показатели модели «ГлиомаРискТромбоз»

Показатели (Обучающая выборка)	Значения (95% доверительный интервал)
Специфичность	78,6% (49,2%; 95,3%)
Чувствительность	93,5% (88,4%; 96,8%)
Позитивная предсказательная способность	52,4% (29,8%; 74,3%)
Негативная предсказательная способность	98% (94,2%; 99,6%)
Позитивное предсказательное значение	12,1 (6,3; 23,4)
Негативное предсказательное значение	0,2 (0,1; 0,6)

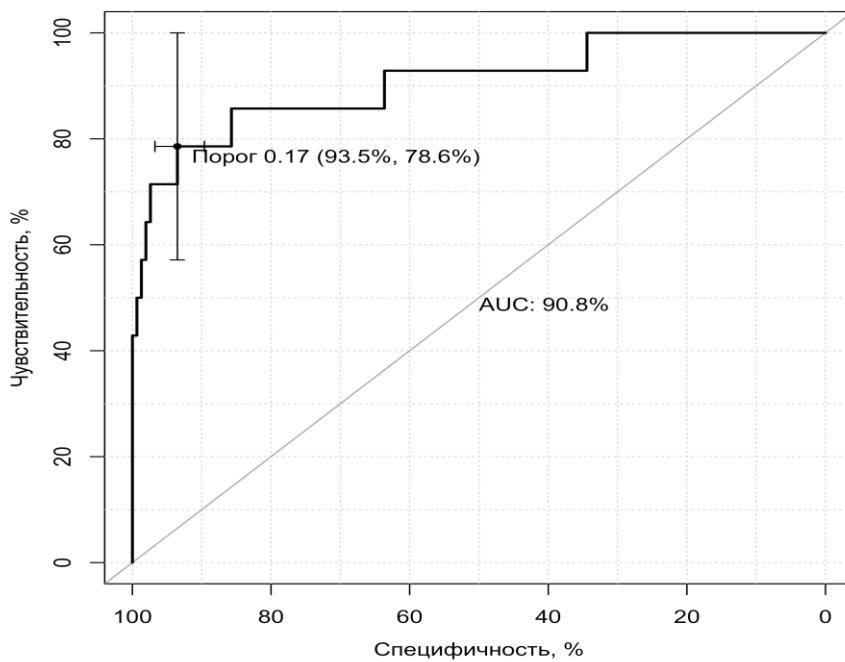


Рисунок 19 – ROC кривая модели «ГлиомаРискТромбоз»

Примечание: AUC – площадь под кривой, THRSH – пороговое значение.

### 3.4.4 Валидация модели ГлиомаРискТромбоз на проспективной выборке

В валидирующую выборку вошли данные 111 пациентов, проходивших лечение в период с 2022 по 2023 год. Частота встречаемости ВТЭО составила 29,7% (n=33). У 30,3% (n=10) венозные тромбоэмбolicкие события развились во время амбулаторного этапа, у 12,1% (n=4) тромбоэмбolicкие события развились до оперативного лечения, данные пациенты были исключены из выборки ввиду того, что данная модель ориентирована лишь на стационарный этап.

Данные показателей модели и ROC кривая на валидирующей выборке представлены в таблице 21 и рисунке 20 соответственно.

Таблица 21 – Валидация модели «ГлиомаРискТромбоз»

Показатели (Валидирующая выборка)	Значения (95% доверительный интервал)
Специфичность	76% (50%; 93%)
Чувствительность	67% (54%; 78%)
Позитивная предсказательная способность	36% (21%; 54%)

Негативная предсказательная способность	92% (81%; 98%)
Позитивное предсказательное значение	2,29(1.5; 3.51)
Негативное предсказательное значение	0.35 (0.15; 0.81)

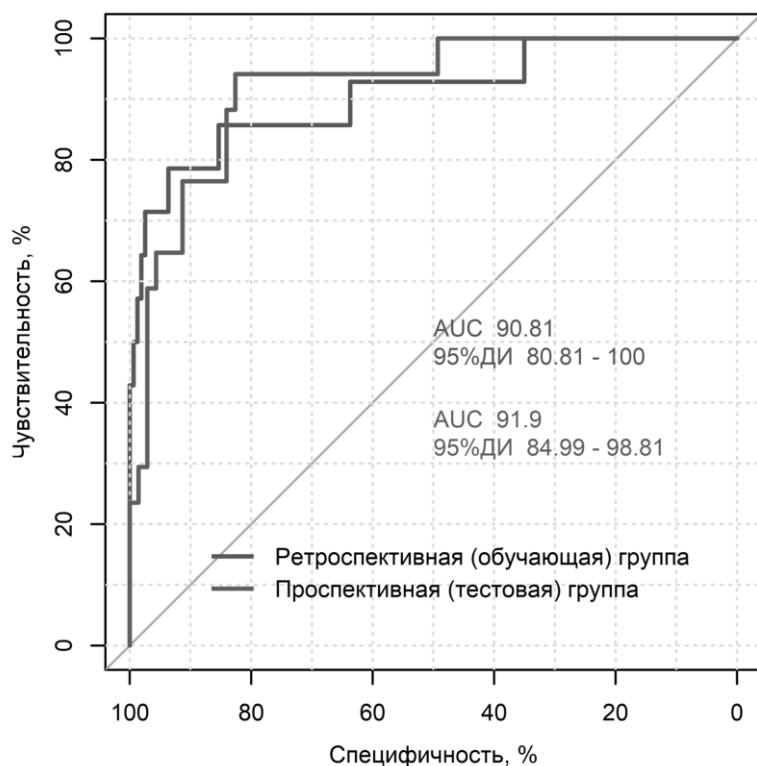


Рисунок 20 – ROC кривые разработанной модели для ретроспективной (обучающей) группы и проспективной (тестирующей) группы

Примечание: 95% ДИ – 95 % Доверительный интервал, АУС – площадь под кривой.

### 3.4.5 Валидация модели ГлиомаРискТромбоз на независимой выборке

Для внешней валидации разработанной модели были использованы данные стационарного этапа лечения 56 пациентов с верифицированными диффузными глиомами, прооперированных в нейрохирургическом отделении ФГБУ «НИИТО им. Я.Л. Цивъяна» с января по декабрь 2023 года. Частота встречаемости ВТЭО на стационарном этапе составила 21% (n=12).

Площадь под кривой составила 0,79 (95% ДИ 0,65–0,99) Специфичность и позитивная предсказательная способность модели на данной выборке составила 85% (95% ДИ 69%–94%) и 62% (95% ДИ 35%–85%) соответственно, а

положительная прогностическая способность - 62% (95% ДИ 35%–85%). Искомые ROC кривые на проспективной (тестовой) группе пациентов ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» и внешней валидирующей выборке пациентов ФГБУ «НИИТО им. Я.Л. Цивьяна» представлены на рисунке 21.

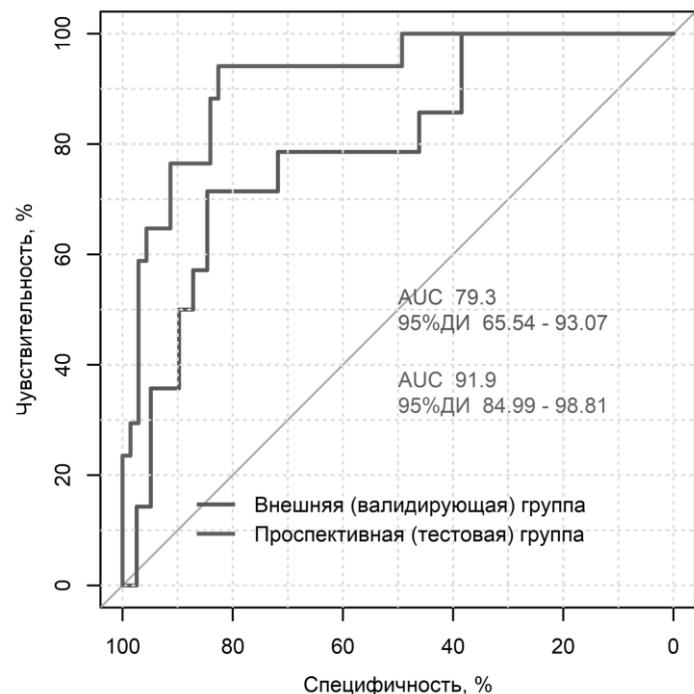


Рисунок 21 – ROC кривая разработанной модели расчета риска венозных тромбоэмбологических осложнений на проспективной (тестовой) группе пациентов ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» и внешней валидирующей выборке пациентов ФГБУ «НИИТО им. Я.Л. Цивьяна»

**Примечание:** 95% ДИ – 95 % Доверительный интервал, AUC – площадь под кривой.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1. Сравнение показателей классического регрессионного анализа с показателями науки о данных (Data Science)

В настоящий момент по данным литературы есть разные подходы к оценке «характеристик» моделей оценке риска. «Традиционный» подход придерживается ранее известных понятий, таких как чувствительность, специфичность, позитивная предсказательная способность. Подход «Машинного обучения» пользуется новыми показателями: точность и полнота.

Чувствительность — это процент пациентов с определённым заболеванием, у которых результат теста оказался положительным. Специфичность — это процент пациентов, у которых нет заболевания или состояния, и у которых результат теста оказался отрицательным. Позитивная предсказательная способность (PPV) показывает, какая доля положительных результатов теста действительно является истинно положительными. Негативная предсказательная способность (NPV) показывает, какая доля отрицательных результатов теста действительно является истинно отрицательными. Позитивное предсказательное значение — это отношение вероятности положительного результата теста у пациента к вероятности положительного результата теста у пациента без заболевания. Негативное предсказательное значение — это вероятность отрицательного теста пациента, у которого есть заболевание, деленная на вероятность отрицательного теста пациента, у которого нет заболевания [135]. Расчетные формулы «классических» показателей многофакторной регрессии представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Расчетные формулы «классических» показателей многофакторной регрессии

Показатели	Формула
<b>Специфичность</b>	Истинные отрицательные результаты/Истинные отрицательные результаты + Ложноположительные результаты
<b>Чувствительность</b>	Истинные положительные результаты/Истинные положительные результаты + Ложные отрицательные результаты.
<b>Позитивная предсказательная способность</b>	Истинные положительные результаты/Истинные положительные результаты + Ложные положительные результаты
<b>Негативная предсказательная способность</b>	Истинные отрицательные результаты/Истинные отрицательные результаты + Ложные отрицательные результаты
<b>Позитивное предсказательное значение</b>	Чувствительность/(1-Специфичность)
<b>Негативное предсказательное значение</b>	(1-Чувствительность)/Специфичность

Аккуратность (accuracy) - доля правильных ответов алгоритма. Этот показатель редко используется для характеристики модели. Точность (precision) – доля объектов, называемых классификатором положительными и действительно являющимися положительными. Полнота (Recall) – доля объектов положительного класса из всех объектов положительного класса, которую нашел алгоритм. F-мера – это среднее гармоничное между precision и recall [136]. Расчетные формулы показателей машинного обучения представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Расчетные формулы показателей машинного обучения

Показатели	Формула
<b>Аккуратность (accuracy)</b>	Истинно положительные результаты + Истинно отрицательные результаты / Истинно положительные результаты + Истинно отрицательные результаты + Ложноположительные результаты + Ложноотрицательные результаты
<b>Точность (precision)</b>	Истинные положительные результаты/Истинные положительные результаты + Ложные положительные результаты
<b>Полнота (Recall)</b>	Истинные положительные результаты/Истинные положительные результаты + Ложные отрицательные результаты.
<b>F-мера</b>	$(1 + \beta^2) * (\text{точность} * \text{полнота}) / ((\beta^2 * \text{точность}) + \text{полнота})$
<b>Примечание:</b> $\beta$ в данном случае определяет вес точности в метрике	

Сравнивая показатели различных подходов следует отметить, что точность — это эквивалент позитивной предсказательной способности, а Полнота — это эквивалент чувствительности. По нашему мнению, именно полнота и точность являются главными показателями для характеристики модели. Однако каждая модель в зависимости от события, которое оно предсказывает должна опираться или на чувствительность, или на позитивную предсказательную способность. Так в нашей модели, у прооперированных пациентов с глиальными опухолями ЦНС, где потенциальное профилактическое назначение антикоагулянтов может привести в тяжелым, а иногда даже фатальным геморрагическим осложнениям предпочтительно ориентироваться на минимизацию количества ложноположительных ответов, то есть на максимальное увеличение позитивной предсказательной способности или точности, иногда даже жертвуя чувствительностью. Это можно достигнуть смещение порогового уровня в ту или

в другую сторону, что было показано на валидирующей выборке и принятием порогового уровня для детекции ВТЭО значения, соответствующего максимальному уровню позитивной предсказательной способности.

#### **4.2. Роль модели оценки риска венозных тромбозов у пациентов с глиальными опухолями ЦНС на разных этапах ведения данной категории пациентов**

Важно выделять 2 пика развития венозных тромбоэмбологических осложнений (5-7 сутки после операции и второй пик 3—45 сутки после операции согласно нашим данным), соответствующие стационарным и амбулаторным этапам. На этих импровизированных этапах на пациента действуют разные факторы риска: факт операции и иммобилизация на стационарном этапе, химиотерапия, прогрессия/рецидив опухоли на амбулаторном этапе. Таким образом модели суммирующие все выше представленные этапы будут проигрывать в специфичности моделям, акцентирующися лишь на отдельный период. В добавок, лишь к концу стационарного этапа мы получаем данные гистологического исследования, которые также фигурируют в некоторых моделях и, таким образом, не могут быть использованы в стратификации риска развития ВТЭО сразу после операции.

Так модель K.B. Burdett, содержащая 10 показателей: возраст, ИМТ, количество лейкоцитов, наличие гипертензии, сопутствующая бронхиальная астма, гипотиреодизм, анамнез ВТЭО, дикий типа гена IDH, метилирование гена MGMT, стадия глиомы по классификации ВОЗ не может быть использована для стационарного этапа ввиду того, что информацию о типе гена IDH1, стадии глиомы и метилировании гена MGMT мы получаем лишь на седьмые сутки после операции по результатам готового гистологического исследования. А решение вопроса о медикаментозной профилактике ВТЭО должны происходить через 24-48 часов в зависимости от рекомендаций, на которые мы будем ориентироваться. Безусловно

данная модель, возможно, является перспективной для амбулаторного этапа, однако это утверждение требует дальнейших исследований, а представленные данные авторов о валидации распространялись и на стационарный, и на амбулаторный этап [13,14,80].

С другой стороны, модель Y. Huang и соавторов рассчитана лишь на пациентов с верифицированном глиобластомой без мутации в гене IDH и на амбулаторный период. Однако и у нее есть некоторые ограничения. С одной стороны, согласно современным рекомендациям глиобластома характеризуется отсутствием мутации в гене IDH 1, тогда как при наличии данной мутации опухоль классифицируется как астроцитома. Учитывая, что авторы включали в исследования только глиобластому дизайн исследования остается спорным. С другой стороны, экспрессия EGFR также не всегда оценивается при рутинном гистологической исследовании. Концепция поиска риска ВТЭО лишь у глиобластомы представляется понятной, ведь это именно та опухоль, которая имеет максимальный риск развития данного типа осложнений. Однако ВТЭО бывают и при опухоли другого гистологического подтипа, что описано выше в соответствующем разделе. Таким образом, использование данной модели представляется сложным в рутинной клинической практике. К тому же данная модель не ориентирована на стационарный этап по вышеописанным причинам [81].

Модель C. Zhang и соавторов сконцентрирована на стационарный этап и включает 5 показателей: возраст, наличие артериальной гипертензии, наличие сахарного диабета, время операции, системный иммунновоспалительный индекс, рассчитанный как количество тромбоцитов, умноженное на отношение количества нейтрофилов к лимфоцитам. Наличие артериальной гипертензии и наличие сахарного диабета, кажется, весьма неспецифичными показателями для развития ВТЭО, к тому же по нашим данным группы с ВТЭО и без него не отличались по времени операции. Однако данная модель четко сконцентрирована на стационарный этап и имеет право конкурировать с выше представленной моделью [79].

### **4.3. Выявленные и апробированные факторы риска развития венозных тромбоэмбологических событий у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы**

Самое главное свойство факторов риска и любых экспериментов — это воспроизводимость. Таким образом, сравнивая данные литературы с данными, полученными в исследовании и описанными выше, можно вывести важные и воспроизводимые факторы риска, которые могут быть использованы в рутинной клинической практике. На основании однофакторной логистической регрессии выявлены значимые факторы риска и оценено их влияние на риск ВТЭО с помощью показателя отношения шансов. Таблица 24 демонстрирует воспроизводимые факторы риска с их пороговым значением.

Таблица 24 – Факторы риска венозных тромбоэмбологических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы

Показатель	Повышение/снижение риска	ОШ (95% ДИ)
<b>Факторы, ассоциированные с пациентом</b>		
Возраст менее 57,5 лет	Снижение риска	0,28 [0,11; 0,67]
Варикозное расширение вен нижних конечностей	Повышение риска	6,43 [1,57; 32,44]
Парез нижних конечностей	Повышение риска	17,41 [4,92; 82,85]
Сопутствующая хроническая сердечная недостаточность	Повышение риска	4,51 [1,42; 15,13]
Сопутствующие нарушения ритма и проводимости	Повышение риска	5,91 [2,31; 16,73]
Индекс Карновского до операции, %	Снижение риска за каждый %	0,94 [0,89; 0,99]
Индекс массы тела менее 25 кг/м <sup>2</sup>	Снижение риска	0,36 [0,12; 0,94]
<b>Факторы, ассоциированные с лечением</b>		

Доза глюкокортикоидов до операции более 10 мг	Повышение риска	5,91 [2,31; 16,73]
<b>Факторы, ассоциированные с опухолью</b>		
Степень злокачественности глиомы (Grade 4)	Повышение риска	5,07 [1,87; 16,34]
Верификация глиобластомы	Повышение риска	4,61 [1,82; 12,92]
Внутриопухолевые тромбозы	Повышение риска	5,91 [2,31; 16,73]
Мутация в гене IDH-1	Снижение риска	0,31 [0,09; 0,85]
Участки кровоизлияния в опухоль	Повышение риска	5,91 [2,31; 16,73]
Ki-67 более 13,5%	Повышение риска	6,79 [2,44; 21,29]
<b>Лабораторные маркеры</b>		
Снижение количества тромбоцитов менее $297*10^9/\text{л}$	Повышение риска	10,5 [2,03; 193]
Снижение тромбокрита менее 0,24 %	Повышение риска	2,76 [1,1; 7,67]
Увеличение нейтрофилов более $5,56 \text{ кл} * 10^9/\text{л}$	Повышение риска	3,52 [1,46; 8,91]
Уменьшение уровня лимфоцитов менее $1,88 * 10^9/\text{л}$	Повышение риска	3,13 [1,29; 8,06]
Повышенный уровень фактора VIII более 100%	Повышение риска	15,27 [2,74; 287,84]
Повышенный уровень Д-димера более 0,8 FEU	Повышение риска	8,33 [3,04; 24,4]
<b>Примечание:</b> ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.		

Наличие варикозно расширенных вен нижних конечностей ассоциировано с повышением риска развития ВТЭО в 6.43 раза [1.57; 32.44],  $p=0.001$ , однако нельзя исключить, что у пациентов с венозными тромбозами исследование вен нижних конечностей проводилась просто тщательнее и выявлены патологический сброс

крови по подкожным венам, что и служило основание для постановки данного диагноза. Учитывая данный факт, к нему, вероятно, нужно относиться с осторожностью. Наличие сопутствующей хронической сердечной недостаточности ассоциировано с повышением риска развития ВТЭО в 4.51 раза [1.42; 15.13],  $p=0.011$ . Наличие сопутствующих нарушений ритма и проводимости также повышает риск развития ВТЭО в 6.43 [1.57; 32.44],  $p=0.013$ . Сердечная недостаточность и нарушения ритма, вероятно, являются теми важными сопутствующими заболеваниями, при наличии которых стоит внимательно рассмотреть другие факторы риска. Однако учитывая отсутствие данных сопутствующих заболеваний как факторов риска в других публикациях, вероятно, нужна их валидация на другой и независимой выборке [5,61].

Верификация глиобластомы, GRADE 4, наличие тромбов и очаговых кровоизлияний в опухоли при гистологической исследовании, повышение индекса Ki-67%, дикий тип гена IDH 1 являются широко известными и коррелиирующими между собой факторами риска развития ВТЭО [4,5,68].

Наличие пареза нижних конечностей и доза глюкокортикоидов более 10 мг, а также индекс Карновского отражают общую тяжесть пациента и факт его иммобилизации, что также является ранее описанным фактором риска развития ВТЭО (5,6,11,13,87,132).

Следует отдельно отметить разницу в частоте встречаемости ВТЭО между проспективной и ретроспективной популяцией: 31% [23%; 40%] против 8% [5%; 13%],  $p <0,001$ . Данная разница обусловлена двумя факторами: обязательным выполнение УЗИ вен нижних конечностей перед операцией (не только на амбулаторном этапе, но и во время поступления в стационар), на седьмые сутки после операции и более тщательной и пристальной оценкой симптомов ВТЭО. Также учитывая значимую разницу между 12-месячной выживаемостью между группами с ВТЭО и без венозных тромбозов, следует признать, что ВТЭО - важный фактор риска выживаемости данных пациентов. Таким образом представляется целесообразным и важным выполнение УЗИ вен нижних конечностей перед и

после операции для поиска малосимптомных ВТЭО и более тщательное наблюдение за симптомами ВТЭО.

Следует отметить отсутствие значимой корреляции между риском развитием ВТЭО и экспрессией подопланина, а также тканевого фактора. Так по данным однофакторной регрессии максимальная экспрессия подопланина по сравнению с меньшей выраженности экспрессии не была ассоциирована с повышением риска ВТЭО 1.18 [0.33; 4.13],  $p=0.797$ . Также максимальный уровень экспрессии тканевого фактора по сравнению с меньшей выраженности экспрессии не повышает риск развития ВТЭО 0.57 [0.16; 1.99],  $p=0.371$ .

#### **4.4. Роль теста генерации тромбина с бедной плазмы в ведении пациентом с глиальными опухолями центральной нервной системы**

Тромбин — это ключевой фермент, который играет важную роль в процессе свёртывания крови. Он отвечает за поддержание гемостатического баланса. В организме человека небольшое количество тромбина образуется на начальной стадии коагуляции через взаимодействие фактора Xa с тканевым фактором и фактором VIIa. Во время фазы амплификации, когда ингибиторы ещё не активны, происходит всплеск образования тромбина. Это позволяет ему дополнительно инициировать полимеризацию и стабилизацию фибрина. В результате формируется гемостатически стабильный сгусток. Тромбин часто называют «белком с двумя лицами», так как он выполняет как прокоагулянтные, так и антикоагулянтные функции в процессе формирования сгустка крови. Тромбин активирует другие белки свёртывания крови путём ограниченного протеолиза, образуя активные ферменты, такие как факторы X, V, VIII и XI. Он также активирует тромбоциты, проявляя прокоагулянтные свойства. Через взаимодействие с клеточным рецептором тромбомодулином (TM) активируется антикоагулянтная система протеина C (ПС). В процессе гемостаза ПС обеспечивает ферментативный лизис факторов Va и VIIa. Комплекс тромбин/TM не только усиливает активацию ПС, но

и блокирует тромбин-опосредованное превращение фибриногена в фибрин. Кроме того, он обеспечивает связывание тромбина с клеточными рецепторами тромбоцитов, лейкоцитов и макрофагов. Чрезмерная активация тромбина контролируется антитромбином III и ингибитором пути тканевого фактора (TFPI). [137]. Итак, ГТ — это сложный биохимический процесс, который необходимо оценить с помощью специального теста, например, теста генерации тромбина (ТГТ). В ходе анализа ГТ измеряется протеолитическое расщепление синтетического субстрата тромбином, который высвобождает хромоген или флуорофор. Выходной сигнал постоянно измеряется и пропорционален количеству образовавшегося тромбина. Затем специальное программное обеспечение сравнивает активность тромбина со стандартом тромбина, отслеживает кривую ГТ и вычисляет её параметры, описывающие тромбограмму. [138]. В процессе реакции можно выделить три этапа: инициацию, усиление и завершение.

На этапе инициации происходит первоначальное образование фибрина или свёртывание крови в рутинных тестах, таких как ПВ или АЧТВ, которые требуют лишь незначительного количества тромбина. На этапе усиления преобразование протромбина происходит быстрее, чем ингибирование тромбина. На этапе завершения различные ингибиторы, присутствующие в плазме, такие как активированный ПС, антитромбин (АТ) и альфа-2-макроглобулин, начинают активно действовать. Было проведено множество исследований, направленных на оценку риска венозных тромбоэмбологических осложнений с помощью ТГТ. Повышенный уровень Д-димера и усиленная генерация тромбина были связаны с повышенным риском рецидива тромбоэмболии лёгочной артерии без явного источника (отношение шансов: 1,8–3,4) [139]. У пациентов с врождённым недостатком протеина S ( $n = 242$ ) были выявлены повышенный эндогенный тромбиновый потенциал и сокращение времени, необходимого для запуска процесса свёртывания крови, согласно результатам теста генерации тромбина [140].

Согласно результатам теста на образование тромбина с использованием плазмы, в которой отсутствуют тромбоциты, не было обнаружено статистически

значимых различий между группами пациентов с ВТЭО и без него. Однако с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа были определены пороговые значения показателей, которые повышают вероятность развития ВТЭО. Так, если время достижения пиковой концентрации тромбина в процентах от общего количества доноров составляет более 87%, то это увеличивает риск развития ВТЭО в 3,47 раза (1,15–13,  $p = 0,04$ ). Также, если индекс скорости образования тромбина превышает 50,5, то это повышает риск развития ВТЭО в 3,18 раза (1,11–10,56,  $p = 0,041$ ).

Отсутствие статистически значимой разницы между группами, вероятно, можно объяснить гетерогенностью группы. Методом однофакторной регрессии выявлены пороговые уровни ТГТ, которые могут использоваться в клинической практике.

#### **4.5. Роль агрегации тромбоцитов с аденоzinидифосфатом в ведении пациентом с глиальными опухолями центральной нервной системы**

Лабораторный скрининг на наследственные нарушения функции тромбоцитов включает измерение агрегации тромбоцитов методом светопропускающей агрегатометрии, индуцированной агонистами в цитратно-антикоагулированной богатой тромбоцитами плазме. Агрегация тромбоцитов, индуцированная аденоzinидифосфатом (АДФ), может быть изменена при многих нарушениях функции тромбоцитов [141]. АДФ взаимодействует с Gq-связанными рецепторами P2Y1 и Gi-связанными рецепторами P2Y12, коактивация которых необходима для полной агрегации тромбоцитов [142]. P2Y1 запускает процесс, который приводит к увеличению концентрации кальция в цитоплазме. Это, в свою очередь, стимулирует изменение формы тромбоцитов через фосфорилирование лёгкой цепи миозина. Кроме того, P2Y1 активирует агрегацию тромбоцитов через кальмодулин-зависимый обмен гуанин-нуклеотидов (CalDAG-GEFI), который стимулирует активность малой ГТФазы Rap1. Это приводит к активации

интегринов  $\alpha$ IIb $\beta$ 3, которые связывают адгезивные белки, такие как фибриноген, и соединяют соседние тромбоциты, формируя агрегаты. P2Y12 усиливает агрегацию тромбоцитов через фосфоинозитид-3-киназную сигнализацию, предотвращая деактивацию Rap1 активирующим белком Ras GTPase [143,144]. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов медленно обратима, но в цитратной богатой тромбоцитами плазме она усиливается и стабилизируется "вторичной" агрегацией тромбоцитов, индуцированной тромбоксаном А2 и секрецией АДФ, когда "первичная" агрегация тромбоцитов превышает пороговую амплитуду [145]. В то время как нарушения вторичной агрегации тромбоцитов, связанные с дефектами гранул тромбоцитов или секреторных механизмов, встречаются относительно часто, нарушения функции тромбоцитов, влияющие на первичную агрегацию тромбоцитов, встречаются редко, включая дефекты P2Y12,6 CalDAG-GEFI, рассмотренные Palma-Barqueros и соавторами., и последние общие этапы активации интегринов  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 (тромбастения Гланцмана и дефицит адгезии лейкоцитов-III) [146,147].

По данным агрегации тромбоцитов с АДФ группы не выявлено статистически значимых различий между группами с ВТЭО и без ВТЭО, однако методом однофакторной логистической регрессии выявлены пороговые уровни показателей, увеличивающие риск развития ВТЭО. Так Скорость за 30 секунд (1,25 мкмоль/мл) 1 более 38.5 ассоциирована с повышением риска развития ВТЭО в 16.25 [2.33; 328],  $p=0.015$ . Однако учитывая отсутствие данной закономерности на других концентрациях, также отсутствие закономерности при огрублении и деление на группы гипоагрегация, нормоагрегация и гиперагрегация, вероятно клинические применение агрегации тромбоцитов с АДФ ограничено.

В основе метода тромбоэластографии лежит анализ вязкоупругих свойств тромба. После компьютерной обработки полученных данных «жизненный цикл» тромба представляется в виде графика. Для его описания используется около 20 параметров, среди которых наиболее важными являются R, K, угол  $\alpha$ , MA и LY30. Первые три параметра отражают динамику образования тромба, LY30 показывает активность фибринолиза, а MA демонстрирует свойства сформированного

тромба. МА отражает функцию тромбоцитов и фибриногена, который является предшественником фибрина [148]. В ходе тромбоэластографии не было обнаружено статистически значимых различий между группами пациентов с венозными тромбоэмбolicкими осложнениями (ВТЭО) и без них. Однако, используя метод однофакторной логистической регрессии, были выявлены пороговые уровни показателей, которые могут увеличивать риск развития ВТЭО. Так, было обнаружено, что максимальная амплитуда сгустка (фибриноген) менее 20 увеличивает риск ВТЭО в 7 раз (от 0,78 до 152,65;  $p = 0,061$ ). Однако, учитывая возможность применения тромбоэластографии для оценки геморрагических рисков, в том числе и у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, более перспективным представляется её использование именно в этом контексте.

#### **4.6. Роль агрегации тромбоцитов с АДФ в ведении пациентом с глиальными опухолями ЦНС**

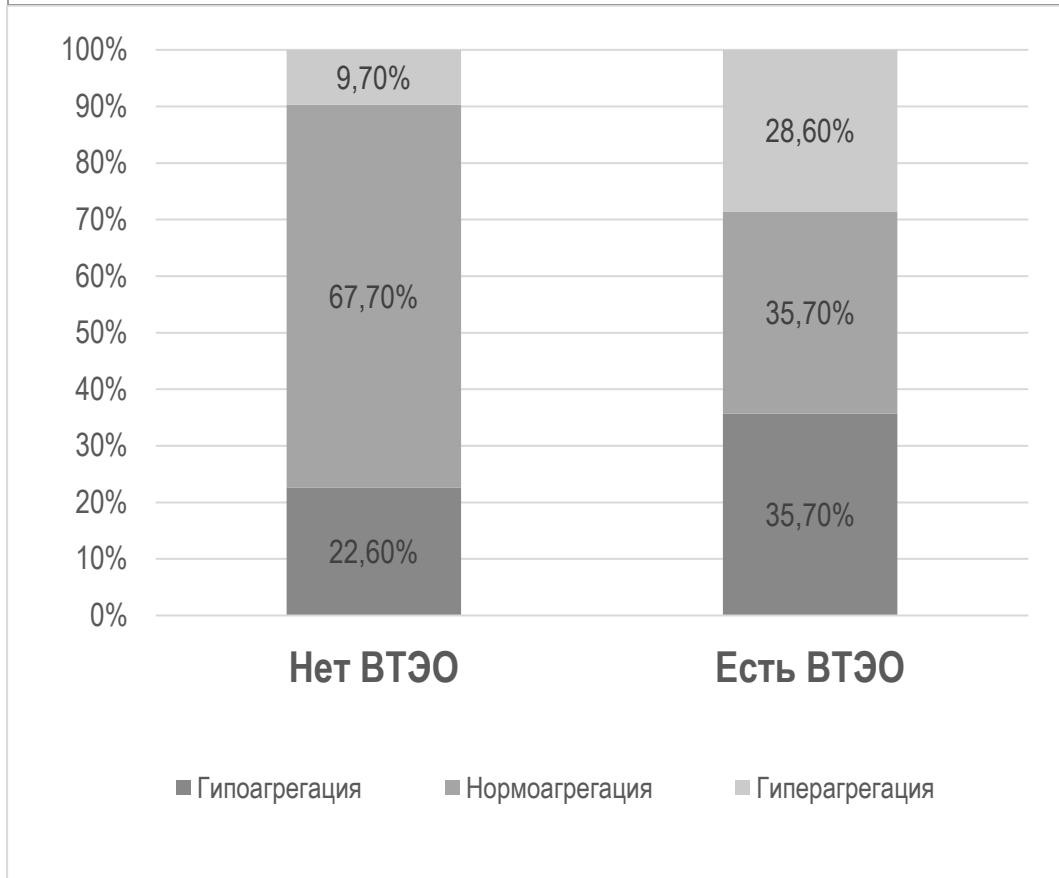
Для более персонифицированного подхода к детекции ВТЭО методом однофакторной регрессии выявлены независимые предикторы по данным дополнительных лабораторных тестов. Показатели теста генерации тромбина с бедной плазмой и теста агрегации тромбоцитов с АДФ, позволяющие более персонифицировано подойти к детекции венозных тромбозов у пациентов с глиальными опухолями ЦНС представлены в таблице 25 и рисунке 22.

Таблица 25 – Данные коагулологических тестов при детекции венозных тромбозов

Ковариаты	Группа без ВТЭО	Группа с ВТЭО	Пороговый уровень показателя	Отдельные лабораторные предикторы	
				ОШ [95% ДИ]	P
<b>Уровень VIII фактора, %</b>	107 [76; 190,5]	205,5 [172,5; 262,5]	168,5	11,54 [2,6; 82,32]	0,004

<b>Тест генерации тромбина с бедной плазмой: AUC</b>	57,25 [36,05; 108,55]	83,5 [53,55; 99,1]	3017,2	4,72 [1,39; 16,34]	0,012
<b>Тест генерации тромбина с бедной плазмой: VI</b>	2681,95 [2446,98; 2838,18]	2693,6 [2443,7; 3160,8]	72,85	3,33 [1,05; 11,8]	0,047

**Примечание:** AUC – площадь под кривой, VI – скорость образования тромбина



**Рисунок 22 - Данные теста агрегации тромбоцитов для детекции венозных тромбоэмбологических осложнений**

**Примечание:** ВТЭО – венозные тромбоэмбологические осложнения.

Таким образом как тест генерации тромбина с бедной плазмой, так и тест агрегации тромбоцитов с АДФ могут применяться у пациентов с глиальными опухолями ЦНС для персонифицированного подхода к детекции венозных тромбоэмбологических осложнений.

#### **4.6. Ограничения исследования**

Главное ограничение данного исследования – сложность отслеживания динамики состояния пациентов из-за особенностей формирования группы для нейрохирургического лечения. Некоторые пациенты не могли прийти на амбулаторный приём по территориальным причинам.

Кроме того, высокая смертность среди пациентов с нейроонкологическими заболеваниями, несмотря на проводимое лечение, и большое количество отказов от дальнейшего наблюдения значительно сокращают возможности для динамического наблюдения.

Тем не менее, количество пациентов, участвующих в исследовании, и объём данных, собранных в динамике, сопоставимы с теми, что были получены в существующих на сегодняшний день проспективных исследованиях на аналогичных группах пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Венозные тромбозы являются частым, но недостаточно диагностируемым осложнением у пациентов с глиомами. При ретроспективной оценке частота составила 8,5%, для проспективной оценки - 16%.
2. Венозные тромбоэмбolicкие осложнения ассоциированы с более низкой 12-месячной выживаемостью у пациентов с глиомами - 32% против 66% в группе без данного типа осложнений.
3. Шкалы (Caprini, Improvedd, ImproveVTE и Padue) обладают низким значением позитивной предсказательной способности и сложностью с интерпретацией пороговых значений, что ограничивает их применение у пациентов с глиомами.
4. Разработана и валидирована модель стратификации риска развития венозных тромбоэмбolicких осложнений у пациентов с глиомами, реализованная в виде программы электронной вычислительной машины калькулятора расчета риска венозных тромбоэмбolicких осложнений «ГлиомаРискТромбоз»
5. Продемонстрирована ассоциация таких лабораторных маркеров, как уровень фактора VIII, скорость образования тромбина и площадь под кривой по данным теста генерации тромбина; скорость, степень и время агрегации тромбоцитов, факт нормоагрегации по данным теста агрегации тромбоцитов с аденоzinидифосфат с риском развития венозных тромбозов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать практические рекомендации для врачей кардиологов, терапевтов, нейрохирургов и онкологов.

1. На стационарном этапе у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы после микрохирургического удаления опухоли целесообразно повторно провести скрининговое ультразвуковое исследование вен нижних конечностей с целью улучшения диагностики венозных тромбоэмбологических осложнений.
2. Использование шкал риска развития венозных тромбоэмбологических осложнений (Caprini, Improvedd, ImproveVTE и Padue) у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы нецелесообразно в связи с их низкой позитивной предсказательной способностью.
3. Для разделения пациентов на группы условно низкого, высокого и очень высокого риска в зависимости от вероятности развития венозных тромбоэмбологических осложнений необходимо использовать разработанную модель «ГлиомаRiskТромбоз»

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В качестве перспектив разработки темы можно рассматривать дальнейшую апробацию предложенного модели в рамках назначения профилактической антикоагулянтной терапии на послеоперационном этапе и с сопутствующим мониторингом геморрагического риска.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- СН – сердечная недостаточность  
ЭхоКГ – эхокардиография  
ФВ – фракция выброса  
ХТ – химиотерапия  
ВТЭО — венозные тромбоэмбolicеские осложнения  
СРС — стандартизированная разница средних  
ДИ — доверительный интервал  
Фл — фемтолитры  
Кл — клеток  
Пк — пиколитров  
Л — литров  
ФП — фибрилляция предсердий  
ЭКГ — электрокардиография  
АЧТВ — Активированное частичное тромбопластиновое время  
АСТ — аспартатаминотрасфераза  
АЛИ — аланинаминотрансфераза  
ЛТ — лучевая терапия  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
КТ — компьютерная томография  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ЭКГ — электрокардиография  
ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка  
НМГ — низкомолекулярные гепарины  
ЦНС — центральная нервная система  
АДФ — аденоzиндифосфат

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV” / D. J. Brat, K. Aldape, H. Colman [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2018. – Vol. 136, № 5. – P. 805-810. – DOI: 10.1007/s00401-018-1913-0.
2. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant / D. N. Louis, C. Giannini, D. Capper [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2018. – Vol. 135, № 4. – P. 639-642. – DOI: 10.1007/s00401-018-1826-y.
3. Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System / P. Kleihues, P. C. Burger, B. W. Scheithauer [et al.] – Springer Berlin Heidelberg, 1993. – URL: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-84988-6> (date accessed: 21.03.2024). – Text: electronic. – DOI: 10.1007/978-3-642-84988-6.
4. Riedl, J. Venous Thromboembolism in Brain Tumors: Risk Factors, Molecular Mechanisms, and Clinical Challenges / J. Riedl, C. Ay // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2019. – Vol. 45, № 4. – P. 334-341. – DOI: 10.1055/s-0039-1688493.
5. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism / J. Riedl, M. Preusser, P. M. S. Nazari [et al.] // *Blood*. – 2017. – Vol. 129, № 13. – P. 1831-1839. – DOI: 10.1182/blood-2016-09-741090.
6. Platelet CLEC-2: Roles Beyond Hemostasis / K. Suzuki-Inoue, N. Tsukiji, T. Shirai [et al.] // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. 126-134. – DOI: 10.1055/s-0037-1604090.
7. Glioblastoma cell populations with distinct oncogenic programs release podoplanin as procoagulant extracellular vesicles / N. Tawil, R. Bassawon, B.

Meehan [et al.] // Blood Advances. – 2021. – Vol. 5, № 6. – P. 1682-1694. – DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003235.

8. Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas / J. Thaler, C. Ay, A. Kaider [et al.] // Neuro-Oncology. – 2014. – Vol. 16, № 12. – P. 1645-1651. – DOI: 10.1093/neuonc/nou106.
9. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review / L. C. Marras, W. H. Geerts, J. R. Perry [et al.] // Cancer. – 2000. – Vol. 89, № 3. – P. 640-646. – DOI: 10.1002/1097-0142(20000801)89:3<640::AID-CNCR20>3.0.CO;2-E.
10. Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas / D. Unruh, S. R. Schwarze, L. Khouri [et al.] // Acta Neuropathologica. – 2016. – Vol. 132, № 6. – P. 917-930. – DOI: 10.1007/s00401-016-1620-7.
11. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study / R. Vormittag, R. Simanek, C. Ay [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2009. – Vol. 29, № 12. – P. 2176-2181. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.190827.
12. Venous thromboembolism (VTE) and glioblastoma / S. Yust-Katz, J. J. Mandel, J. Wu [et al.] // Journal of Neuro-Oncology. – 2015. – Vol. 124, № 1. – P. 87-94. – DOI: 10.1007/s11060-015-1806-1.
13. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19 / D. Farge, C. Frere, J. M. Connors [et al.] // The Lancet. Oncology. – 2022. – Vol. 23, № 7. – P. e334-e347. – DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.
14. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer / L. Gh, C. M,

A. C [et al.] // Blood advances. – 2021. – Vol. 5, № 4. – P. 927-974. – DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003442.

- 15.Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмбологических осложнений у онкологических больных / Сомонова О. В., Антух Э. А., Варданян А. В [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2021 – Т.11, №1. С.47.
- 16.2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) / S. V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 543-603. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.
- 17.2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A. R. Lyon, T. López-Fernández, L. S. Couch [et al.] // European Heart Journal. Cardiovascular Imaging. – 2022. – Vol. 23, № 10. – P. e333-e465. – DOI: 10.1093/ehjci/jeac106.
- 18.Histological typing of tumours of the central nervous system: International histological classification of tumours / P. Kleihues, P. C. Burger, B. W. Scheithauer [et al.] – Berlin; New York: Springer-Verlag, 1993. – 112 p.
- 19.The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system / D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler [et al.] // Acta Neuropathologica. – 2007. – Vol. 114, № 2. – P. 97-109. – DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4.
- 20.The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D. N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger [et al.] // Acta Neuropathologica. – 2016. – Vol. 131, № 6. – P. 803-820. – DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.

21. The WHO classification of tumors of the nervous system / P. Kleihues, D. N. Louis, B. W. Scheithauer [et al.] // Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. – 2002. – Vol. 61, № 3. – P. 215-225. – DOI: 10.1093/jnen/61.3.215.
22. cIMPACT-NOW: a practical summary of diagnostic points from Round 1 updates / D. N. Louis, D. W. Ellison, D. J. Brat [et al.] // Brain Pathology. – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 469-472. – DOI: 10.1111/bpa.12732.
23. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors / D. W. Ellison, K. D. Aldape, D. Capper [et al.] // Brain Pathology. – 2020. – Vol. 30, № 5. – P. 863-866. – DOI: 10.1111/bpa.12866.
24. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principal recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading / D. N. Louis, P. Wesseling, K. Aldape [et al.] // Brain Pathology. – 2020. – Vol. 30, № 4. – P. 844-856. – DOI: 10.1111/bpa.12854.
25. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas / D. J. Brat, K. Aldape, H. Colman [et al.] // Acta Neuropathologica. – 2020. – Vol. 139, № 3. – P. 603-608. – DOI: 10.1007/s00401-020-02127-x.
26. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAFV600E mutation / D. W. Ellison, C. Hawkins, D. T. W. Jones [et al.] // Acta Neuropathologica. – 2019. – Vol. 137, № 4. – P. 683-687. – DOI: 10.1007/s00401-019-01987-0.
27. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC) / D. N. Louis, P. Wesseling, W. Paulus [et al.] // Acta Neuropathologica. – 2018. – Vol. 135, № 3. – P. 481-484. – DOI: 10.1007/s00401-018-1812-4.
28. cIMPACT-NOW (the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy): a new initiative in advancing nervous system tumor

- classification / D. N. Louis, K. Aldape, D. J. Brat [et al.] // Brain Pathology (Zurich, Switzerland). – 2017. – Vol. 27, № 6. – P. 851-852. – DOI: 10.1111/bpa.12486.
29. Announcing cIMPACT-NOW: the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy / D. N. Louis, K. Aldape, D. J. Brat [et al.] // Acta Neuropathologica. – 2017. – Vol. 133, № 1. – P. 1-3. – DOI: 10.1007/s00401-016-1646-x.
30. Диникина Ю.В. Особенности новой классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2021: взгляд клинициста. Российский журнал персонализированной медицины / Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. - №2(4). – С. 77-90.
31. International Standing Committee on Human Cytogenomic Nomenclature. ISCN 2020: an International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020): recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenomic Nomenclature including revised sequence-based cytogenomic nomenclature developed in collaboration with the Human Genome Variation Society (HGVS) Sequence Variant Description Working Group / McGowan-Jordan, R. J. Hastings, S. Moore [et al.] // Basel Freiburg : Karger, 2020, Vol. 133, № 1. p.163. – DOI: 10.1159/000499405.
32. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update / J. T. den Dunnen, R. Dingleish, D. R. Maglott [et al.] // Human Mutation. – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 564-569. – DOI: 10.1002/humu.22981.
33. Guidelines for human gene nomenclature / E. A. Bruford, B. Braschi, P. Denny [et al.] // Nature Genetics. – 2020. – Vol. 52, № 8. – P. 754-758. – DOI: 10.1038/s41588-020-0669-3.
34. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D. N. Louis, A. Perry, P. Wesseling [et al.] // Neuro-Oncology. – 2021. – Vol. 23, № 8. – P. 1231-1251. – DOI: 10.1093/neuonc/noab106.

- 35.The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: What Neuroradiologists Need to Know / A. G. Osborn, D. N. Louis, T. Y. Poussaint [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2022. – Vol. 43, № 7. – P. 928-937. – DOI: 10.3174/ajnr.A7462.
- 36.CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019 / Q. T. Ostrom, M. Price, C. Neff [et al.] // Neuro-Oncology. – 2022. – Vol. 24, № 5. – P. 1-95. – DOI: 10.1093/neuonc/noac202.
- 37.CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016–2020 / Q. T. Ostrom, M. Price, C. Neff [et al.] // Neuro-Oncology. – 2023. – Vol. 25, № 12. – P. 1–99. – DOI: 10.1093/neuonc/noad149.
- 38.Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review / M. Z. Braganza, C. M. Kitahara, A. Berrington de González [et al.] // Neuro-Oncology. – 2012. – Vol. 14, № 11. – P. 1316–1324. – DOI: 10.1093/neuonc/nos208.
- 39.Approaching a Scientific Consensus on the Association between Allergies and Glioma Risk: A Report from the Glioma International Case-Control Study / E. S. Amirian, R. Zhou, M. R. Wrensch [et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2016. – Vol. 25, № 2. – P. 282–290. – DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0847.
- 40.Familial brain tumours—genetics or environment? A nationwide cohort study of cancer risk in spouses and first-degree relatives of brain tumour patients / B. Malmer, R. Henriksson, H. Grönberg // International Journal of Cancer. – 2003. – Vol. 106, № 2. – P. 260–263. – DOI: 10.1002/ijc.11212.
- 41.Family and personal medical history and risk of meningioma / E. B. Claus, L. Calvocoressi, M. L. Bondy [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 2011. – Vol. 115, № 6. – P. 1072–1077. – DOI: 10.3171/2011.7.JNS101970.

42. Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls / M. Wrensch, M. Lee, R. Miike [et al.] // American Journal of Epidemiology. – 1997. – Vol. 145, № 7. – P. 581–593. – DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009156.
43. Familial aggregation of astrocytoma in northern Sweden: an epidemiological cohort study / B. Malmer, H. Grönberg, A. T. Bergenheim [et al.] // International Journal of Cancer. – 1999. – Vol. 81, № 3. – P. 366–370. – DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19990505)81:3<366::AID-IJC10>3.0.CO;2-#.
44. Cancer in first-degree relatives and risk of glioma in adults / D. A. Hill, P. D. Inskip, W. R. Shapiro [et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2003. – Vol. 12, № 12. – P. 1443–1448. – DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-03-0306.
45. Aggregation of cancer in first-degree relatives of patients with glioma / M. E. Scheurer, C. J. Etzel, M. Liu [et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2007. – Vol. 16, № 11. – P. 2491–2495. – DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0590.
46. Risk of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism / A. K. Choucair, P. Silver, V. A. Levin // Journal of Neurosurgery. – 1987. – Vol. 66, № 3. – P. 357–358. – DOI: 10.3171/jns.1987.66.3.0357.
47. Venous thromboembolism after brain tumor surgery: a retrospective review / A. D. Levi, M. C. Wallace, M. Bernstein, B. C. Walters // Neurosurgery. – 1991. – Vol. 28, № 6. – P. 859–863. – DOI: 10.1227/00006123-199106000-00012.
48. The incidence and significance of thromboembolic complications in patients with high-grade gliomas / R. Cheruku, E. Tapazoglou, J. Ensley [et al.] // Cancer. – 1991. – Vol. 68, № 12. – P. 2621–2624. – DOI: 10.1002/1097

49. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part I. Clinical profile / R. Sawaya, M. Zuccarello, M. Elkalliny, H. Nishiyama // Journal of Neuro-Oncology. – 1992. – Vol. 14, № 2. – P. 119–125. – DOI: 10.1007/BF00177721.
50. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part II. Hemostatic profile / R. Sawaya, P. Glas-Greenwalt // Journal of Neuro-Oncology. – 1992. – Vol. 14, № 2. – P. 127–134. – DOI: 10.1007/BF00177722.
51. Venous thromboembolism and high-grade gliomas / M. S. Dhami, R. D. Bona, J. A. Calogero, [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 1993. – Vol. 70, № 3. – P. 393-396.
52. Thromboembolism in patients with high-grade glioma / J. F. Quevedo, J. C. Buckner, J. L. Schmidt [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 1994. – Vol. 69, № 4. – P. 329-332.
53. Marras, L. C. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review / L. C. Marras, W. H. Geerts, J. R. Perry // Cancer. – 2000. – Vol. 89, № 3. – P. 640-646. – DOI: 10.1002/1097-0142(20000801)89:3<640::AID-CNCR20>3.0.CO;2-E.
54. Розуменко В.Д. Профилактика послеоперационных венозных тромбозов у пациентов с опухолями головного мозга / Розуменко В.Д. // Клиническая хирургия. – 2003, № 8. – С. 50-53
55. Incidence of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy and motor mapping for glioma without intraoperative mechanical prophylaxis to the contralateral leg / K. I. Auguste, A. Quinones-Hinojosa, C. Gadkary [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 2003. – Vol. 99, № 4. – P. 680-684. – DOI: 10.3171/jns.2003.99.4.0680.
56. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma / F. L. Sciacca, E. Ciusani, A. Silvani [et al.] // Clinical Cancer

- Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research. – 2004. – Vol. 10, № 4. – P. 1312-1317. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0146.
- 57.ABO blood group is a potent risk factor for venous thromboembolism in patients with malignant gliomas / M. B. Streiff, J. Segal, S. A. Grossman [et al.] // Cancer. – 2004. – Vol. 100, № 8. – P. 1717-1723. – DOI: 10.1002/cncr.20144.
- 58.Auguste, K. I. Efficacy of mechanical prophylaxis for venous thromboembolism in patients with brain tumors / K. I. Auguste, A. Quiñones-Hinojosa, M. S. Berger // Neurosurgical Focus. – 2004. – Vol. 17, № 4. – P. 3. – DOI: 10.3171/foc.2004.17.4.3.
- 59.Anticoagulant therapy in high grade gliomas: a systematic review on state of the art and future perspectives / A. Bianconi, A. Prior, G. Zona [et al.] // Journal of Neurosurgical Sciences. – 2023. – Vol. 67. – Anticoagulant therapy in high grade gliomas. – № 2, P. 236-240. – DOI: [не доступен].
- 60.Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma / T. J. Semrad, R. O'Donnell, T. Wun [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 2007. – Vol. 106, № 4. – P. 601-608. – DOI: 10.3171/jns.2007.106.4.601.
- 61.Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study / A. A. Brandes, E. Scelzi, G. Salmistraro [et al.] // European Journal of. – 1997. – Vol. 33, № 10. – P. 1592-1596
- 62.Ruff, R. L. Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma / R. L. Ruff, J. B. Posner // Annals of Neurology. – 1983. – Vol. 13, № 3. – P. 334-336. – DOI: 10.1002/ana.410130316.
- 63.Venous thromboembolism in high grade glioma among surgical patients: results from a single center over a 10-year period / T. R. Smith, R. R. Lall, R. B. Graham [et al.] // Journal of Neuro-Oncology. – 2014. – Vol. 120, № 2. – P. 347-352. – DOI: 10.1007/s11060-014-1557-4.

64. ADAMTS-13 and von Willebrand factor predict venous thromboembolism in patients with cancer / M. Pépin, A. Kleinjan, D. Hajage [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2016. – Vol. 14. – № 2, P. 306-315. – DOI: 10.1111/jth.13210.
65. A prospective multicenter study of venous thromboembolism in patients with newly-diagnosed high-grade glioma: hazard rate and risk factors / M. B. Streiff, X. Ye, T. S. Kickler [et al.] // Journal of Neuro-Oncology. – 2015. – Vol. 124, № 2. – P. 299-305. – DOI: 10.1007/s11060-015-1837-7.
66. Correlation of intraluminal thrombosis in brain tumor vessels with postoperative thrombotic complications: a preliminary report / R. A. Rodas, R. A. Fenstermaker, P. E. McKeever [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 1998. – Vol. 89, № 2. – P. 200-205. – DOI: 10.3171/jns.1998.89.2.0200.
67. Combination of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation and podoplanin expression in brain tumors identifies patients at high or low risk of venous thromboembolism / P. Mir Seyed Nazari, J. Riedl, M. Preusser [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2018. – Vol. 16, № 6. – P. 1121-1127. – DOI: 10.1111/jth.14015.
68. Isocitrate dehydrogenase mutation and risk of venous thromboembolism in glioma: A systematic review and meta-analysis / S. K. Low, Z. Anjum, A. Mahmoud [et al.] // Thrombosis Research. – 2022. – Vol. 219. – P. 14-21. – DOI: 10.1016/j.thromres.2022.03.012.
69. Li, X. Risk of Adverse Vascular Events in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Patients Treated with Bevacizumab: a Systematic Review and Meta-Analysis / X. Li, R. Huang, Z. Xu // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5 - P. 14698. – DOI: 10.1038/srep14698.
70. Perry, J. R. Anticoagulation of malignant glioma patients in the era of novel antiangiogenic agents / J. R. Perry // Current Opinion in Neurology. – 2010. – Vol. 23, № 6. – P. 592-596. – DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833f5c71.

71. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients / J. A. Caprini, J. I. Arcelus, J. H. Hasty [et al.] // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 1991. – Vol. 17 Suppl 3. – P. 304-312.
72. Caprini, J. A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care / J. A. Caprini // Disease-a-month: DM. – 2005. – Vol. 51, № 2-3. – P. 70-78. – DOI: 10.1016/j.disamonth.2005.02.003.
73. Systematic review of venous thromboembolism risk categories derived from Caprini score / H. Hayssen, R. Cires-Drouet, B. Englum [et al.] // Journal of Vascular Surgery. Venous and Lymphatic Disorders. – 2022. – Vol. 10, № 6. – P. 1401-1409.e7. – DOI: 10.1016/j.jvsv.2022.03.017.
74. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score / S. Barbar, F. Noventa, V. Rossetto [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2010. – Vol. 8, № 8. – P. 2450-2457. – DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
75. Applicability of the Padua scale for Chinese rheumatic in-patients with venous thromboembolism / Q. Peng, X. Chen, Y. Han [et al.] // PloS One. – 2022. – Vol. 17, № 12. – P. e0278157. – DOI: 10.1371/journal.pone.0278157.
76. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE / A. C. Spyropoulos, F. A. Anderson, G. FitzGerald [et al.] // Chest. – 2011. – Vol. 140. – № 3, P. 706-714. – DOI: 10.1378/chest.10-1944.
77. External validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in the hospitalised acutely-ill medical patient (VTE-VALOURR) / C. E. Mahan, Y. Liu, A. G. Turpie [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 2014. – Vol. 112, № 10. – P. 692-699. – DOI: 10.1160/TH14-03-0231.
78. The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification / C. M. Gibson, A. C. Spyropoulos, A. T. Cohen [et al.] // TH open: companion journal to thrombosis

and hemostasis. – 2017. – Vol. 1, № 1. – P. e56-e65. – DOI: 10.1055/s-0037-1603949.

79. A nomogram model to predict the acute venous thromboembolism risk after surgery in patients with glioma / C. Zhang, Z. Deng, Z. Yang [et al.] // Thrombosis Research. – 2023. – Vol. 224, P. 21-31. – DOI: 10.1016/j.thromres.2023.03.012.
80. Determining venous thromboembolism risk in patients with adult-type diffuse glioma / K. B. Burdett, D. Unruh, M. Drumm [et al.] // Blood. – 2023. – Vol. 141. – № 11, P. 1322-1336. – DOI: 10.1182/blood.2022017865.
81. Combined analysis of clinical and laboratory markers to predict the risk of venous thromboembolism in patients with IDH1 wild-type glioblastoma / Y. Huang, H. Ding, M. Luo [et al.] // Supportive Care in Cancer. – 2022. – Vol. 30, № 7. – P. 6063-6069. – DOI: 10.1007/s00520-022-07022-5.
82. Anand, M. Oncogenic regulation of tissue factor and thrombosis in cancer / M. Anand, D. J. Brat // Thrombosis Research. – 2012. – Vol. 129 Suppl 1. – P. S46-49. – DOI: 10.1016/S0049-3848(12)70016-3.
83. Kocatürk, B. Tissue factor-integrin interactions in cancer and thrombosis: every Jack has his Jill / B. Kocatürk, H. H. Versteeg // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2013. – Vol. 11 Suppl 1 – P. 285-293. – DOI: 10.1111/jth.12222.
84. D-dimer elevation and paresis predict thromboembolic events during bevacizumab therapy for recurrent malignant glioma / M. Misch, M. Czabanka, J. Dengler [et al.] // Anticancer Research. – 2013. – Vol. 33, № 5. – P. 2093-2098
85. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma / F. L. Sciacca, E. Ciusani, A. Silvani [et al.] // Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research. – 2004. – Vol. 10, № 4. – P. 1312-1317. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0146.

86. Intratumoral tissue factor expression and risk of venous thromboembolism in brain tumor patients / J. Thaler, M. Preusser, C. Ay [et al.] // Thrombosis Research. – 2013. – Vol. 131, № 2. – P. 162-165. – DOI: 10.1016/j.thromres.2012.11.025.
87. PTEN and hypoxia regulate tissue factor expression and plasma coagulation by glioblastoma / Y. Rong, D. E. Post, R. O. Pieper [et al.] // Cancer Research. – 2005. – Vol. 65, № 4. – P. 1406-1413. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3374.
88. Expression of tissue factor correlates with grade of malignancy in human glioma / K. Hamada, J. Kuratsu, Y. Saitoh [et al.] // Cancer. – 1996. – Vol. 77, № 9. – P. 1877-1883. – DOI: [10.1002/(SICI)1097-0142(19960501)77:9<1877::AID-CNCR20>3.0.CO;2-1]([https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960501\)77:9<1877::AID-CNCR20>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960501)77:9<1877::AID-CNCR20>3.0.CO;2-1)]
89. “Pseudopalisading” necrosis in glioblastoma: a familiar morphologic feature that links vascular pathology, hypoxia, and angiogenesis / Y. Rong, D. L. Durden, E. G. Van Meir, D. J. Brat // Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. – 2006. – Vol. 65, № 6. – P. 529-539. – DOI: 10.1097/01.jnen.0000229237.43161.b1.
90. Intravascular thrombosis in central nervous system malignancies: a potential role in astrocytoma progression to glioblastoma / M. Tehrani, T. M. Friedman, J. J. Olson, D. J. Brat // Brain Pathology. – 2008. – Vol. 18, № 2. – P. 164-171. – DOI: 10.1111/j.1750-3639.2007.00108.x.
91. Epidermal growth factor receptor and PTEN modulate tissue factor expression in glioblastoma through JunD/activator protein-1 transcriptional activity / Y. Rong, V. E. Belozerov, C. Tucker-Burden [et al.] // Cancer Research. – 2009. – Vol. 69, № 6. – P. 2540-2549. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2461.
92. Tissue factor regulation by epidermal growth factor receptor and epithelial-to-mesenchymal transitions: effect on tumor initiation and angiogenesis / C. C. Milsom, J. L. Yu, N. Mackman [et al.] // Cancer Research. – 2008. – Vol. 68, № 24. – P. 10068-10076. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2067.

93. Geddings, J. E. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients / J. E. Geddings, N. Mackman // Blood. – 2013. – Vol. 122, № 11. – P. 1873-1880. – DOI: 10.1182/blood-2013-04-491613.
94. Circulating microparticles of glial origin and tissue factor bearing in high-grade glioma: a potential prothrombotic role / M. T. Sartori, A. Della Puppa, A. Ballin [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 2013. – Vol. 110, № 2. – P. 378-385. – DOI: 10.1160/TH12-10-0749.
95. Gan, H. K. The EGFRvIII variant in glioblastoma multiforme / H. K. Gan, A. H. Kaye, R. B. Luwor // Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia. – 2009. – Vol. 16, № 6. – P. 748-754. – DOI: 10.1016/j.jocn.2008.08.026.
96. Ixolaris, a tissue factor inhibitor, blocks primary tumor growth and angiogenesis in a glioblastoma model / T. C. Carneiro-Lobo, S. Konig, D. E. Machado [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2009. – Vol. 7, № 11. – P. 1855-1864. – DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03553.x.
97. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers / J. Skog, T. Würdinger, S. van Rijn [et al.] // Nature Cell Biology. – 2008. – Vol. 10, № 12. – P. 1470-1476. – DOI: 10.1038/ncb1800.
98. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients / J. Thaler, C. Ay, N. Mackman [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2012. – Vol. 10, № 7. – P. 1363-1370. – DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04754.x.
99. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) / R. Simanek, R. Vormittag, C. Ay [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 114-120. – DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03680.x.

100. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study / A. A. Khorana, C. W. Francis, E. Culakova, [et al.] // *Cancer*. – 2005. – Vol. 104, № 12. – P. 2822-2829. – DOI: 10.1002/cncr.21496.
101. Purification and characterization of the platelet-aggregating sialoglycoprotein gp44 expressed by highly metastatic variant cells of mouse colon adenocarcinoma 26 / M. Toyoshima, M. Nakajima, T. Yamori [et al.] // *Cancer Research*. – 1995. – Vol. 55, № 4. – P. 767-773.
102. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium / S. Breiteneder-Geleff, A. Soleiman, H. Kowalski [et al.] // *The American Journal of Pathology*. – 1999. – Vol. 154, № 2. – P. 385-394. – DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65285-6.
103. Induction of PA2.26, a cell-surface antigen expressed by active fibroblasts, in mouse epidermal keratinocytes during carcinogenesis / A. Gandarillas, F. G. Scholl, N. Benito [et al.] // *Molecular Carcinogenesis*. – 1997. – Vol. 20, № 1. – P. 10-18. – DOI: 10.1002/(SICI)1098-2744(199705)20:1<10::AID-MC2>3.0.CO;2-Q.
104. Evidence against a role of mouse, rat, and two cloned human t1alpha isoforms as a water channel or a regulator of aquaporin-type water channels / T. Ma, B. Yang, M. A. Matthay, A. S. Verkman // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 1998. – Vol. 19, № 1. – P. 143-149. – DOI: 10.1165/ajrcmb.19.1.2994.
105. Cloning and characterization of gp36, a human mucin-type glycoprotein preferentially expressed in vascular endothelium / G. Zimmer, F. Oeffner, V. Von Messling [et al.] // *The Biochemical Journal*. – 1999. – Vol. 341, № Pt 2. – P. 277-284. – DOI: 10.1042/bj3410277.
106. Characterization and cloning of the E11 antigen, a marker expressed by rat osteoblasts and osteocytes / A. Wetterwald, W. Hoffstetter, M. G. Cecchini [et al.]

// Bone. – 1996. – Vol. 18, № 2. – P. 125-132. – DOI: 10.1016/8756-3282(95)00449-2.

107. Identification of PA2.26 antigen as a novel cell-surface mucin-type glycoprotein that induces plasma membrane extensions and increased motility in keratinocytes / F. G. Scholl, C. Gamallo, S. Vilaró, M. Quintanilla // Journal of Cell Science. – 1999. – Vol. 112, № Pt 24. – P. 4601-4613. – DOI: 10.1242/jcs.112.24.4601.
108. Molecular analysis of the pathophysiological binding of the platelet aggregation-inducing factor podoplanin to the C-type lectin-like receptor CLEC-2 / Y. Kato, M. K. Kaneko, A. Kunita [et al.] // Cancer Science. – 2008. – Vol. 99, № 1. – P. 54-61. – DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00634.x.
109. Characterization of human PA2.26 antigen (T1alpha-2, podoplanin), a small membrane mucin induced in oral squamous cell carcinomas / E. Martín-Villar, F. G. Scholl, C. Gamallo [et al.] // International Journal of Cancer. – 2005. – Vol. 113, № 6. – P. 899-910. – DOI: 10.1002/ijc.20656.
110. Podoplanin: Its roles and functions in neurological diseases and brain cancers / Y. Wang, D. Peng, Y. Huang [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2022. – Vol. 13. – P. 964-973. – DOI: 10.3389/fphar.2022.964973.
111. Extracellular heat shock protein A9 is a novel interaction partner of podoplanin in oral squamous cell carcinoma cells / M. Tsuneki, S. Maruyama, M. Yamazaki [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2013. – Vol. 434, № 1. – P. 124-130. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.03.051.
112. Pathological lymphangiogenesis is modulated by galectin-8-dependent crosstalk between podoplanin and integrin-associated VEGFR-3 / W.-S. Chen, Z. Cao, S. Sugaya [et al.] // Nature Communications. – 2016. – Vol. 7. – P. 11302. – DOI: 10.1038/ncomms11302.

113. Suzuki-Inoue, K. Physiologic and pathophysiologic roles of interaction between C-type lectin-like receptor 2 and podoplanin: partners from in utero to adulthood / K. Suzuki-Inoue, M. Osada, Y. Ozaki // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2017. – Vol. 15, № 2. – P. 219-229. – DOI: 10.1111/jth.13590.
114. Tumor hypoxia modulates podoplanin/CCL21 interactions in CCR7+ NK cell recruitment and CCR7+ tumor cell mobilization / A. Tejchman, N. Lamerant-Fayel, J.-C. Jacquinet [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 19. – P. 31876-31887. – DOI: 10.18632/oncotarget.16309.
115. Tetraspanin family member CD9 inhibits Aggrus/podoplanin-induced platelet aggregation and suppresses pulmonary metastasis / Y. Nakazawa, S. Sato, M. Naito [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 112, № 5. – P. 1730-1739. – DOI: 10.1182/blood-2008-04-149385.
116. Podoplanin associates with CD44 to promote directional cell migration / E. Martín-Villar, B. Fernández-Muñoz, M. Parsons [et al.] // Molecular Biology of the Cell. – 2010. – Vol. 21, № 24. – P. 4387-4399. – DOI: 10.1091/mbc.e10-06-0489.
117. Serines in the intracellular tail of podoplanin (PDPN) regulate cell motility / H. Krishnan, J. A. Ochoa-Alvarez, Y. Shen [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 2013. – Vol. 288, № 17. – P. 12215-12221. – DOI: 10.1074/jbc.M112.435289.
118. PKA and CDK5 can phosphorylate specific serines on the intracellular domain of podoplanin (PDPN) to inhibit cell motility / H. Krishnan, E. P. Retzbach, M. I. Ramirez [et al.] // Experimental Cell Research. – 2015. – Vol. 335, № 1. – P. 115-122. – DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.04.018.
119. Podoplanin and CLEC-2 drive cerebrovascular patterning and integrity during development / K. L. Lowe, B. A. Finney, C. Deppermann [et al.] // Blood. – 2015. – Vol. 125, № 24. – P. 3769-3777. – DOI: 10.1182/blood-2014-09-603803.

120. A novel Syk-dependent mechanism of platelet activation by the C-type lectin receptor CLEC-2 / K. Suzuki-Inoue, G. L. J. Fuller, A. García [et al.] // Blood. – 2006. – Vol. 107, № 2. – P. 542-549. – DOI: 10.1182/blood-2005-05-1994.
121. Platelets play an essential role in murine lung development through Clec-2/podoplanin interaction / N. Tsukiji, O. Inoue, M. Morimoto [et al.] // Blood. – 2018. – Vol. 132, № 11. – P. 1167-1179. – DOI: 10.1182/blood-2018-03-841155.
122. Essential in vivo roles of the C-type lectin receptor CLEC-2: embryonic/neonatal lethality of CLEC-2-deficient mice by blood/lymphatic misconnections and impaired thrombus formation of CLEC-2-deficient platelets / K. Suzuki-Inoue, O. Inoue, G. Ding [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 2010. – Vol. 285, № 32. – P. 24494-24507. – DOI: 10.1074/jbc.M110.130575.
123. CLEC-2 is not required for platelet aggregation at arteriolar shear / C. E. Hughes, L. Navarro-Núñez, B. A. Finney [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2010. – Vol. 8, № 10. – P. 2328-2332. - DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03993.x
124. Rayes, J. Functional significance of the platelet immune receptors GPVI and CLEC-2 / J. Rayes, S. P. Watson, B. Nieswandt // The Journal of Clinical Investigation. – 2019. – Vol. 129, № 1. – P. 12-23. - DOI: 10.1172/JCI122955
125. C-type lectin-like receptor 2 promotes hematogenous tumor metastasis and prothrombotic state in tumor-bearing mice / T. Shirai, O. Inoue, S. Tamura [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2017. – Vol. 15, № 3. – P. 513-525. - DOI: 10.1111/jth.13612
126. Inflammation drives thrombosis after *Salmonella* infection via CLEC-2 on platelets / J. R. Hitchcock, C. N. Cook, S. Bobat [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. – 2015. – Vol. 125, № 12. – P. 4429-4446. - DOI: 10.1172/JCI79070

127. Mice with a deficiency in CLEC-2 are protected against deep vein thrombosis / H. Payne, T. Ponomaryov, S. P. Watson [et al.] // Blood. – 2017. – Vol. 129, № 14. – P. 2013-2020. - DOI: 10.1182/blood-2016-09-742999
128. Elevated ratio of C-type lectin-like receptor 2 level and platelet count (C2PAC) aids in the diagnosis of post-operative venous thromboembolism in IDH-wildtype gliomas / K. Ando, M. Natsumeda, M. Kawamura [et al.] // Thrombosis Research. – 2023. – Vol. 223. – P. 36-43. - DOI: 10.1016/j.thromres.2023.01.017
129. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) / S. V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 543-603. - DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
130. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline / A. Falanga, C. Ay, M. Di Nisio [et al.] // Annals of Oncology. – 2023. – Vol. 34, № 5. – P. 452-467. - DOI: 10.1016/j.annonc.2023.01.016
131. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update / N. S. Key, A. A. Khorana, N. M. Kuderer [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, № 5. – P. 496-520. - DOI: 10.1200/JCO.19.01461
132. Prevention and management of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence / A. N. Nicolaides, J. Fareed, A. C. Spyropoulos [et al.] // International Angiology. – 2024. – Vol. 43, № 1. – P. 46. - DOI: 10.23736/S0392-9590.23.05111-5
133. A Single-Center, Randomized, Double-Blind Study of 94 Patients Undergoing Surgery for Cerebral Glioma to Compare Postoperative Thromboprophylaxis with and without Rivaroxaban / Z.-Y. Wang, Y.-D. Wan, X.-Z. Liu [et al.] // Medical Science Monitor. – 2021. – Vol. 28. – P. 23. - DOI: 10.12659/MSM.931234

134. Safety of apixaban for venous thromboembolic primary prophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma / A. A. Thomas, H. Wright, K. Chan [et al.] // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2022. – Vol. 53, № 2. – P. 479-484. - DOI: 10.1007/s11239-021-02563-8
135. Shreffler, J. Diagnostic Testing Accuracy: Sensitivity, Specificity, Predictive Values and Likelihood Ratios / J. Shreffler, M. R. Huecker // StatPearls. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2024. – Diagnostic Testing Accuracy. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557491/> (date accessed: 06.02.2024).
136. Goutte, C. A Probabilistic Interpretation of Precision, Recall and F-Score, with Implication for Evaluation / C. Goutte, E. Gaussier [et al.] // Springer Berlin Heidelberg. – 2005. – Vol. 3408. – P. 345-359. - DOI: 10.1007/978-3-540-31865-1\_25
137. Ten Cate, H. Thrombin generation in clinical conditions / H. Ten Cate // Thrombosis Research. – 2012. – Vol. 129, № 3. – P. 367-370. - DOI: 10.1016/j.thromres.2011.10.017
138. Tripodi, A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory / A. Tripodi // Clinical Chemistry. – 2016. – Vol. 62, № 5. – P. 699-707. - DOI: 10.1373/clinchem.2015.248930
139. The risk of a first and a recurrent venous thrombosis associated with an elevated D-dimer level and an elevated thrombin potential: results of the THE-VTE study / A. van Hylckama Vlieg, C. A. Baglin, R. Luddington [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. – 2015. – Vol. 13, № 9. – P. 1642-1652. - DOI: 10.1111/jth.13043
140. An underestimated combination of opposites resulting in enhanced thrombotic tendency / P. Simioni, E. Castoldi, B. Lunghi [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 106, № 7. – P. 2363-2365. - DOI: 10.1182/blood-2005-04-1756

141. Platelets / eds. A. D. Michelson, M. Cattaneo, A. L. Frelinger, P. J. Newman. – Fourth edition. – London, United Kingdom; San Diego, CA: Academic Press, an imprint of Elsevier, 2019. – 1230 p. - DOI: 10.1016/C2017-0-02310-4
142. Cattaneo, M. ADP Receptors and Clinical Bleeding Disorders / M. Cattaneo, C. Gachet // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 1999. – Vol. 19, № 10. – P. 2281-2285. - DOI: 10.1161/01.ATV.19.10.2281
143. CalDAG-GEFI integrates signaling for platelet aggregation and thrombus formation / J. R. Crittenden, W. Bergmeier, Y. Zhang [et al.] // Nature Medicine. – 2004. – Vol. 10, № 9. – P. 982-986. - DOI: 10.1038/nm1094
144. RASA3 is a critical inhibitor of RAP1-dependent platelet activation / L. Stefanini, D. S. Paul, R. F. Robledo [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2015. – Vol. 125, № 4. – P. 1419-1432. - DOI: 10.1172/JCI77993
145. Adenosine diphosphate (ADP) does not induce thromboxane A2 generation in human platelets / M. Cattaneo, C. Gachet, J.-P. Cazenave [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 99, № 10. – P. 3868-3870. - DOI: 10.1182/blood.V99.10.3868
146. RASGRP2 gene variations associated with platelet dysfunction and bleeding / V. Palma-Barqueros, J. Ruiz-Pividal, N. Bohdan [et al.] // Platelets. – 2019. – Vol. 30, № 4. – P. 535-539. - DOI: 10.1080/09537104.2018.1557618
147. Cattaneo, M. The platelet P2Y12 receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects / M. Cattaneo // Blood. – 2011. – Vol. 117, № 7. – P. 2102-2112. - DOI: 10.1182/blood-2010-08-263111
148. Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген / Буланов А. Ю., Яцков К. В., Буланова Е. Л [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2017. – Т. 1. – С. 5-11.