

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-191-198

# Молекулярные механизмы нарушения гемостаза в онкологии

Е.М. Кольцова<sup>1,2</sup>, Г.С. Свидельская<sup>1,2</sup>, Ю.А. Шифрин<sup>1</sup>, Ф.И. Атауллаханов<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва<sup>2</sup>ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

Злокачественные новообразования характеризуются наличием патологии системы гемостаза, предрасполагающей онкологических больных к тромбогеморрагическим осложнениям. Патогенез коагулопатии, связанной с раком, сложен и включает различные механизмы. Опухолевые клетки обладают способностью активировать систему гемостаза хозяина, и этот феномен управляется теми же онкогенами, которые ответственны за неопластическую трансформацию. Кроме предрасполагающих факторов к нарушению гемостаза со стороны заболевания сами противоопухолевые препараты несут риски развития нарушений коагуляции. Патологические основы такого рода нарушений, вызванных химиопрепаратами, связаны с повреждением эндотелия, дисбалансом свертывающих и противосвертывающих белков, дисфункцией тромбоцитов и их дефицитом. В этой статье авторы поставили перед собой цель обобщить и актуализировать существующие на данный момент знания о молекулярных механизмах, обуславливающих тромбогеморрагический риск при онкологических заболеваниях.

**Ключевые слова:** молекулярные механизмы, гемостаз, свертывание, онкология, тромбоцит, тромбогеморрагический риск

Кольцова Е.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 191–198. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-191-198

## Molecular mechanisms of hemostasis impairment in oncology

Е.М. Koltsova<sup>1,2</sup>, G.S. Svidelskaya<sup>1,2</sup>, Yu.A. Shifrin<sup>1</sup>, F.I. Ataulakhonov<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow<sup>2</sup>Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

Malignant neoplasms are characterized by the presence of the hemostasis system pathology, predisposing cancer patients to thrombohemorrhagic complications. The pathogenesis of cancer-associated coagulopathy is complex and involves a variety of mechanisms. Tumor cells have the ability to activate the host's hemostasis system, and this phenomenon is controlled by the same oncogenes that are responsible for neoplastic transformation. In addition to predisposing factors to impaired hemostasis from the side of the disease, the anticancer drugs themselves carry risks of developing coagulation disorders. The pathophysiological basis of this kind of disorders caused by chemotherapy is associated with damage to the endothelium, imbalance of coagulation and anticoagulant proteins, platelet dysfunction and their deficiency. In this article, the authors set themselves the goal of generalizing and updating the current knowledge of the molecular mechanisms that cause thrombohemorrhagic risk in cancer.

**Key words:** molecular mechanisms, hemostasis, coagulation, oncology, platelet, thrombohemorrhagic risk

Koltsova E.M., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 191–198. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-191-198

Злокачественные новообразования (ЗНО) характеризуются наличием патологии системы гемостаза, предрасполагающей онкологических больных к тромбогеморрагическим осложнениям. Так, у пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) тромбозы могут встречаться в 36,5% случаев, асимптоматические тромбозы наблюдаются чаще – до 70% случаев [1]. В среднем количество тромбозов у детей с ЗНО составляет 7,9% и увеличивается при ряде нозологий, таких как ОЛЛ и лимфомы [2]. При остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) и миелодиспластическом синдроме отмечаются количественные и качественные нарушения тромбоцитов, что предрасполагает к развитию геморрагических состояний [3]. Тесная связь между

раком и тромбозом известна с 1865 г., когда Арман Труссо впервые описал клиническую связь между ними. Рак способствует активации свертывания крови с появлением у пациентов онкологического профиля состояния гиперкоагуляции, или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Результаты клинических лабораторных исследований у онкологических пациентов демонстрируют повышение маркеров гиперкоагуляции (например, концентрации фрагмента протромбина 1 + 2, фибринопептида А, комплекса тромбин–анти тромбин и D-димеров), в некоторых случаях может развиваться приобретенная устойчивость к протеину С, а также наблюдается высокий уровень циркулирующих прокоагулянтных микро-

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 29.06.2021

Принята к печати 02.08.2021

### Контактная информация:

Кольцова Екатерина Михайловна, ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заместитель директора по науке – научный секретарь ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: ekaterina\_koltsova@bk.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 29.06.2021

Accepted 02.08.2021

### Correspondence:

Ekaterina M. Koltsova, leading researcher of the Laboratory of Translational Medicine, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Deputy Director of Science–Scientific Secretary of the Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Science  
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia  
E-mail: ekaterina\_koltsova@bk.ru

везикул (МВ), выделяемых опухолевыми клетками и тромбоцитами.

Патогенез коагулопатии, связанной с раком, сложен и включает различные механизмы. Наиболее важно то, что опухолевые клетки приобретают способность активировать систему гемостаза хозяина, и этот феномен управляется теми же онкогенами, которые ответственны за неопластическую трансформацию. Действительно, в результате этого процесса раковые клетки становятся способными экспрессировать различные прокоагулянтные белки (например, тканевый фактор (tissue factor, TF), раковый прокоагулянт (cancer procoagulant, CP), фактор VII), которые способствуют возникновению явной симптоматической коагулопатии *in vivo*. Повышенная везикуляция клеток, также связанная со злокачественным процессом, вносит дополнительный вклад в патогенез состояния гиперкоагуляции, связанного с раком.

Кроме факторов, предрасполагающих к нарушению гемостаза со стороны заболевания, сами противоопухолевые препараты несут риски развития нарушений коагуляции. Препараты, влияющие на систему гемостаза, можно условно разделить на те, которые обладают потенциалом к гипо- и гиперкоагуляции. Патофизиологические основы такого рода нарушений, вызванных химиопрепаратами (ХП), связаны с повреждением эндотелия, дисбалансом свертывающих и противосвертывающих факторов, дисфункцией тромбоцитов и их дефицитом.

В этой статье авторы поставили перед собой цель обобщить и актуализировать существующие на данный момент знания о молекулярных механизмах, обуславливающих тромбгеморрагический риск при онкологических заболеваниях.

### **Молекулярные особенности нарушений гемостаза вследствие развития злокачественного процесса**

#### **Плазменное звено гемостаза и система фибринолиза**

Раковые клетки могут активировать систему гемостаза за счет экспрессии прокоагулянтных белков и липидов на поверхности мембран, высвобождения воспалительных цитокинов и МВ, а также адгезии к клеткам сосудов хозяина. Наиболее характерным прокоагулянтным белком, ассоциированным со злокачественными процессами, является TF, который экспрессируется на поверхности раковых клеток и может приводить к формированию как локальных, так и системных прокоагулянтных состояний. Повышенная экспрессия TF на раковых клетках показана для многих типов злокачественных заболеваний [4].

Активность TF на опухолевых клетках может быть усилена экспрессией анионных фосфолипидов (т. е. фосфатидилсерина (PS)) на внешнем слое клеточной мембраны [5] и секрецией гепараназы. Основная функция гепараназы – разлагать гепарансульфаты внеклеточного матрикса, тем самым способствуя инвазии опухоли и метастазированию [6]. Однако гепараназа также может взаимодействовать с ингибитором пути TF (TFPI) на поверхности клеток, это приводит к его диссоциации от клеточной мембраны эндотелиальных и опухолевых клеток, что, в свою очередь, ведет к увеличению активности TF на клеточных поверхностях [7]. Было показано, что плазменные концентрации TFPI увеличиваются у пациентов с глиобластомой или различными видами рака (особенно в терминальной стадии заболевания) по сравнению со здоровыми добровольцами [8].

Помимо TF опухолевые клетки экспрессируют и другой прокоагулянтный белок – CP, который напрямую активирует фактор свертывания X и встречается у пациентов с различными типами солидных опухолей [9].

TF может активно высвобождаться опухолевыми клетками в составе МВ, несущих его на поверхности [10]. МВ представляют собой везикулы плазматической мембраны диаметром 0,1–1 мкм, образованные в результате активной везикуляции практически любых типов клеток. Помимо непосредственной экспрессии TF, на поверхностях везикул также часто присутствует PS, который обеспечивает отрицательно заряженную поверхность для сборки комплексов теназы и протромбиназы. Фоновый уровень МВ в норме присутствует в плазме, большинство этих везикул имеют тромбоцитарное происхождение (> 80%), но при патологических состояниях происходит их общее увеличение и может быть обнаружено значительное количество МВ из других клеток, включая опухолевые. Повышенные уровни МВ (несущих или не несущих TF) были описаны у пациентов как с солидными [11], так и с гематологическими ЗНО [12]. Высокие уровни МВ тромбоцитарного происхождения были обнаружены при раке желудка IV стадии по сравнению с I и II/III стадиями и показали высокую диагностическую точность в отношении прогнозирования метастазирования опухоли [13]. Также было показано, что внутривенная инъекция TF-положительных МВ опухолевого происхождения вызвала развитие ДВС-подобного синдрома у мышей [12].

Помимо экспрессии TF на поверхности раковых клеток и МВ также существуют доказательства активации свертывания через контактный путь. Нейтрофилы и опухолевые клетки могут выделять свободные нуклеиновые кислоты, такие как ДНК, мРНК и микроРНК. Показано, что у онкологических больных повышен уровень внеклеточной

ДНК (вкДНК) в крови [14]. вкДНК с мутацией *KRAS*, специфичной для опухоли поджелудочной железы, была обнаружена и предложена в качестве многообещающего диагностического и прогностического биомаркера аденокарциномы поджелудочной железы [15]. Несколько групп сообщили о факторе XII-зависимой прокоагулянтной активности очищенной вкДНК *in vitro* [16, 17]. В частности, Swystun и соавт. [18] показали, что вкДНК, очищенная из обработанной эпирубицином цельной крови *ex vivo*, значительно увеличивает выработку тромбина дозозависимым образом за счет контактного пути активации. Rousseau и соавт. [19] измерили образование тромбина в нормальной плазме в присутствии клеток аденокарциномы поджелудочной железы (BXPC3) и клеток рака груди (MCF7). Исследование проводили в плазмах, дефицитных по отдельным факторам свертывания крови, или с добавлением ингибитора к TF (моноклональное антитело) или FXIIa (кукурузный трипсиновый ингибитор). Авторы пришли к выводу, что генерация тромбина клетками BXPC3 в основном инициируется через внешний путь активации, в то время как клетки MCF7 запускали активацию по контактному пути.

Опухолевые клетки также способны взаимодействовать с системой фибринолиза благодаря экспрессии активаторов плазминогена (uPA и t-PA), их ингибиторов (PAI-1 и PAI-2) и рецепторов, таких как uPAR [6] и аннексин II. PAI-1 помимо роли в гемостазе также участвует в миграции, инвазии и адгезии раковых клеток [20]. При определенных формах рака (рак груди, головы и шеи) лекарственная устойчивость связана с высокой экспрессией PAI-1 [21].

Кроме того, опухолевые клетки выделяют различные растворимые провоспалительные (например, фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкин-1 $\beta$ ) и проангиогенные (например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и основной фактор роста фибробластов) факторы [22], которые могут провоцировать протромботические изменения эндотелия. В эндотелиальных клетках эти молекулы индуцируют экспрессию TF, стимулируют продукцию PAI-1, подавляют тромбомодулин и способствуют усилению регуляции молекул клеточной адгезии. Экспрессия тромбомодулина снижается по мере прогрессирования заболевания и размера опухоли, а также с уменьшением дифференцировки опухолевых клеток [23]. Способность опухолевых клеток прикрепляться к эндотелию сосудов способствует локальной активации свертывания крови и образованию тромбов.

#### **Тромбоцитарное звено гемостаза**

Раковые клетки могут активировать тромбоциты и стимулировать агрегацию через прямые и косвенные механизмы [24]. Агрегация тромбоцитов,

индуцированная клетками опухоли (АТИКО), была продемонстрирована на различных клеточных линиях злокачественных опухолей: рака поджелудочной железы, колоректального рака и рака почки [25].

Одним из описанных механизмов АТИКО является секреция тромбина раковыми клетками [26]. Тромбин – сериновая протеаза, которая превращает фибриноген в фибрин, а также активирует факторы свертывания крови V, VIII, XI, XIII и рецепторы PAR на самих тромбоцитах [27]. Доказано, что клетки опухолей поджелудочной железы и легких могут активировать тромбоциты за счет секреции тромбина и тромбосана A2 [28]. Опухолевые клетки также экспрессируют аденозиндифосфат, который активирует тромбоциты через рецепторы P2Y1 и P2Y12. Тромбоциты высвобождают аденозиндифосфат из своих плотных гранул и таким образом активируют другие близлежащие тромбоциты [27]. Клетки рака предстательной железы и молочной железы могут связывать тромбоцитарный Fc $\gamma$ R1a и вызывают секрецию плотных гранул в тромбоцитах [29]. Было показано, что клетки злокачественных опухолей некоторых гистологических подтипов (например, плоскоклеточная карцинома и эмбриональные раки) экспрессируют подоплатин, который связывается с экспрессируемым тромбоцитами CLEC-2 (C-type lectin-like receptor 2) и индуцирует активацию тромбоцитов [30].

#### **Молекулярные особенности нарушений гемостаза у пациентов как следствие противоопухолевой терапии**

##### **Препараты, обладающие потенциалом к гиперкоагуляции**

**Аспарагиназа.** Механизмом действия фермента является дезаминирование аминокислоты аспарагин, необходимой для роста лимфоидных клеток. Поскольку эта аминокислота требуется для синтеза белков печени, происходит снижение содержания прокоагулянтов (фибриноген, факторы V, VII, VIII, IX, X, XI,  $\alpha_2$ -макроглобулин,  $\alpha_2$ -антиплазмин) и антикоагулянтов (антитромбин, плазминоген, протеины C и S), что на практике чаще приводит к тромботическим осложнениям [31]. Частота тромбозов у детей варьирует в разных исследованиях от 5 до 11% [31, 32].

**Гемопозитические факторы роста.** Тромботические осложнения часто отмечаются в ответ на прием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и реже на прием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). По результатам метаанализа, включавшего более 1800 пациентов, распространенность тромбозов у больных, получавших ГМ-КСФ, составляла 4,2%, а при приеме Г-КСФ – 1,2% [33]. Колониестимулирующие факторы приводят к активации

коагуляции, повышению содержания фактора VIII, тромбин-антитромбиновых комплексов, увеличению активности TF у здоровых доноров при аллогенных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток [34]. ГМ-КСФ усиливает адгезию нейтрофилов, что приводит к лейкоцитозу и повышению тромботического риска.

**Глюкокортикоиды.** При использовании препаратов данной группы отмечается увеличение содержания и активности протромбина, фактора Виллебранда и антитромбина в совокупности со снижением фибриногена и плазминогена [35]. Глюкокортикоиды используются во многих режимах полихимиотерапии, в связи с чем необходимо помнить об их повышенном риске тромбогенности.

**Третиноин и триоксид мышьяка.** Данные препараты используются в терапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ). ОПЛ сам по себе является крайне протромбогенным заболеванием, промиелоциты синтезируют TF и ингибитор фибринолиза PAI-1. Терапия третиноином (ATRA) приводит к подавлению синтеза TF в промиелоцитах и нормализации нарушений коагуляции в течение 4–5 дней. Тромбоэмболические осложнения на фоне приема данного препарата возникают позже, в течение 1–3 нед [36], и могут проявляться в виде тромбозов глубоких вен (ТГВ), тромбозов портальной вены, тромбозов легочной артерии, а также артериальными тромбозами (наиболее часто печени и селезенки) [37]. Опухолевые промиелоциты экспрессируют в большом количестве такие прокоагулянты, как TF, ускоренный апоптоз опухолевых клеток, вызванный антрациклинами или триоксидом мышьяка, что ведет к активации TF [38]. Другим возможным осложнением проведенной терапии ATRA и мышьяком является дифференцировочный синдром, при котором в легочных альвеолах формируется инфильтрат из созревающих миелоидных клеток, что может привести к протромботическому состоянию, связанному с выраженным лейкоцитозом [39].

**Химиопрепараты.** Препараты антрациклинового ряда (доксорубин, даунорубин, идарубин, эпирубин) повышают риск возникновения ТГВ, что связано с ускоренным апоптозом клеток и активацией TF, блеомицин обладает прямой эндотелиотоксичностью [2]. Прием метотрексата редко приводит к тромбозам за исключением пациентов с полиморфизмом C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) [40]. Данная мутация встречается у 11% детей с ОПЛ [41]. Другим частым вариантом является полиморфизм A1298C, совместно с C677T они встречаются в > 10% здоровой популяции [42]. Снижение активности этого фермента приводит к увеличенному содержанию гомоцистеина в крови, обладающего протромбогенным и нейротоксическим потенциалом

[43]. Фторурацил обладает выраженным потенциалом развития ТГВ, в исследовании у пациентов с колоректальным раком такой риск составлял 15–17% [44]. Прием фторурацила приводит к снижению содержания протеина С, увеличению фибринопептида А, повреждению эндотелия [45]. Про цисплатин собрано большое количество клинических сведений, указывающих на развитие тромботических осложнений при терапии данным препаратом. Цисплатин повышает активность TF, приводит к агрегации тромбоцитов и увеличению фактора Виллебранда [46]. В одном из крупных ретроспективных исследований, включавшем > 900 пациентов, получавших цисплатин, примерно у 18% развились тромботические осложнения, 11% из которых были артериальными [47]. В другом исследовании среди пациентов с герминогенно-клеточными опухолями риск тромбозов составлял 8,4% [48]. Прием цисплатина выражено увеличивает риск возникновения тромботических осложнений по сравнению с другими ХП [47]. Перечень препаратов, наиболее часто вызывающих гиперкоагуляцию у детей, представлен в таблице 1.

#### **Препараты, обладающие потенциалом к гипокоагуляции**

**Моноклональные антитела и таргетные препараты.** Бевацизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, ингибирующее активность VEGF. Длительное время считалось, что данный препарат увеличивает риск возникновения тромботических осложнений, однако в крупных исследованиях это не было подтверждено [49]. При этом был выявлен риск развития значимых кровотечений. При проведении метаанализа получены данные, что частота развития летальных кровотечений среди пациентов, принимающих бевацизумаб, составляет 1,3%, что было значительно выше, чем в контрольной группе (RR = 2,7 для развития такого осложнения) [49]. Одним из механизмов развития геморрагических состояний является индуцированная иммунная тромбоцитопения. Ее также могут вызывать другие моноклональные антитела (адалиумаб, инфликсимаб, ритуксимаб) и ингибиторы контрольных точек иммунитета (анти-PD-1 и анти-CTLA-4) [50–52]. Для ингибиторов гистоновых деацетилаз развитие тромбоцитопении является дозолимитирующим эффектом. Механизм развития данной побочной реакции заключается в ингибировании пролиферации мегакариоцитов и высвобождения тромбоцитов [53]. Возможно, тромбоцитопения также связана с нарушением механизмов репарации ДНК [54]. Снижение числа тромбоцитов может вызывать иматиниб (возникает у 20% пациентов с хроническим миелоидным лейкозом [55]). Причиной этого может быть вызванный иматинибом синтез антител или развитие тромботической микроангиопатии [56].

**Химиопрепараты.** Основным механизмом развития геморрагических состояний на фоне приема ХП является тромбоцитопения. Она может быть вызвана миелосупрессивным эффектом препаратов, иммунным разрушением, секвестрацией в селезенке (в связи с печеночной токсичностью), угнетением высвобождения тромбоцитов, ингибированием тромбоцитарного фактора роста, апоптозом мегакариоцитов и высвобождением токсичных для них компонентов в костномозговое окружение [57, 58]. У детей наиболее часто тромбоцитопения отмечается при гематологических заболеваниях (ОМЛ, ОЛЛ). Перечень препаратов, наиболее часто вызывающих гипокоагуляцию у детей, представлен в *таблице 2* [59, 60].

Молекулярные механизмы нарушения плазменного гемостаза при онкологических заболеваниях обобщены на *рисунке*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика тромбогеморрагических осложнений при злокачественных опухолях имеет клиническое значение, поскольку они вносят значительный вклад в заболеваемость и смертность этих пациентов. Тромбогеморрагический риск варьирует в зависимости от типа и стадии ЗНО и увеличивается из-за противоопухолевой терапии. Протромботические свойства опухолевых клеток и провоспалительный ответ клеток самого организма существенно

**Таблица 1**  
Препараты, приводящие к гиперкоагуляции

**Table 1**  
Drugs leading to hypercoagulability

Препараты Drugs	Механизм Mechanism
Аспарагиназа Asparaginase	Снижение синтеза белков печени, особенно антикоагулянтов Decreased synthesis of liver proteins, especially anticoagulants
Гемопоэтические факторы роста Hematopoietic growth factors	Активации коагуляции, повышение активности TF, усиление адгезии нейтрофилов Coagulation activation, increased tissue factor (TF) activity, increased neutrophil adhesion
Глюкокортикоиды Glucocorticoids	Увеличение содержания и активности протромбина, фактора Виллебранда, антитромбина; снижение фибриногена и плазминогена Increase in the content and activity of prothrombin, von Willebrand factor, antithrombin; decreased fibrinogen and plasminogen
АТРА и триоксид мышьяка ATRA and arsenic trioxide	Индукция апоптоза опухолевых клеток, активация TF, дифференцировочный синдром Induction of tumor cell apoptosis, TF activation, differentiation syndrome
<b>ХП Chemotherapy</b>	
Антрациклины Anthracyclines	Индукция апоптоза опухолевых клеток, активация TF Induction of apoptosis of tumor cells, TF activation
Блеомицин Bleomycin	Прямая эндотелиальная токсичность Direct endothelial toxicity
Метотрексат Methotrexate	Риск тромбообразования повышен у пациентов с полиморфизмами C677T, A1298C в гене <i>MTHFR</i> The risk of thrombus formation is increased in patients with polymorphisms C677T, A1298C in the <i>MTHFR</i> gene
Фторурацил Fluorouracil	Снижение протеина С, увеличение фибринопептида А, повреждение эндотелия Decreased protein C, increased fibrinopeptide A, endothelial damage
Цисплатин Cisplatin	Повышение активности TF, агрегации тромбоцитов, увеличение фактора Виллебранда Increased TF activity, platelet aggregation, increased von Willebrand factor

**Таблица 2**  
Препараты, приводящие к гипокоагуляции

**Table 2**  
Drugs leading to hypocoagulation

Препараты Drugs	Механизм Mechanism
<b>Моноклональные антитела и таргетные препараты Monoclonal antibodies and targeted drugs</b>	
Адалимумаб, инфликсимаб, ритуксимаб, ингибиторы контрольных точек иммунитета Adalimumab, infliximab, rituximab, immune checkpoint inhibitors	Иммунная тромбоцитопения Immune thrombocytopenia
Бевацизумаб Bevacizumab	Иммунная тромбоцитопения, ингибирование VEGF Immune thrombocytopenia, VEGF inhibition
Иматиниб Imatinib	Иммунная тромбоцитопения, тромботическая микроангиопатия Immune thrombocytopenia, thrombotic microangiopathy
Ингибиторы гистоновых деацетилаз Inhibitors of histone deacetylases	Ингибирование пролиферации мегакариоцитов и высвобождения тромбоцитов Inhibition of megakaryocyte proliferation and platelet release
<b>ХП Chemotherapy</b>	
Гемцитабин, дактиномицин, даунорубин, ифосфамид, карбоплатин, меркаптопурин, метотрексат, оксалиплатин, паклитаксел, циклофосфамид, цисплатин, цитарабин, этопозид Gemcitabine, Dactinomycin, Daunorubicin, Ifosfamide, Carboplatin, Mercaptopurine, Methotrexate, Oxaliplatin, Paclitaxel, Cyclophosphamide, Cisplatin, Cytarabine, Etoposide	Тромбоцитопения Thrombocytopenia

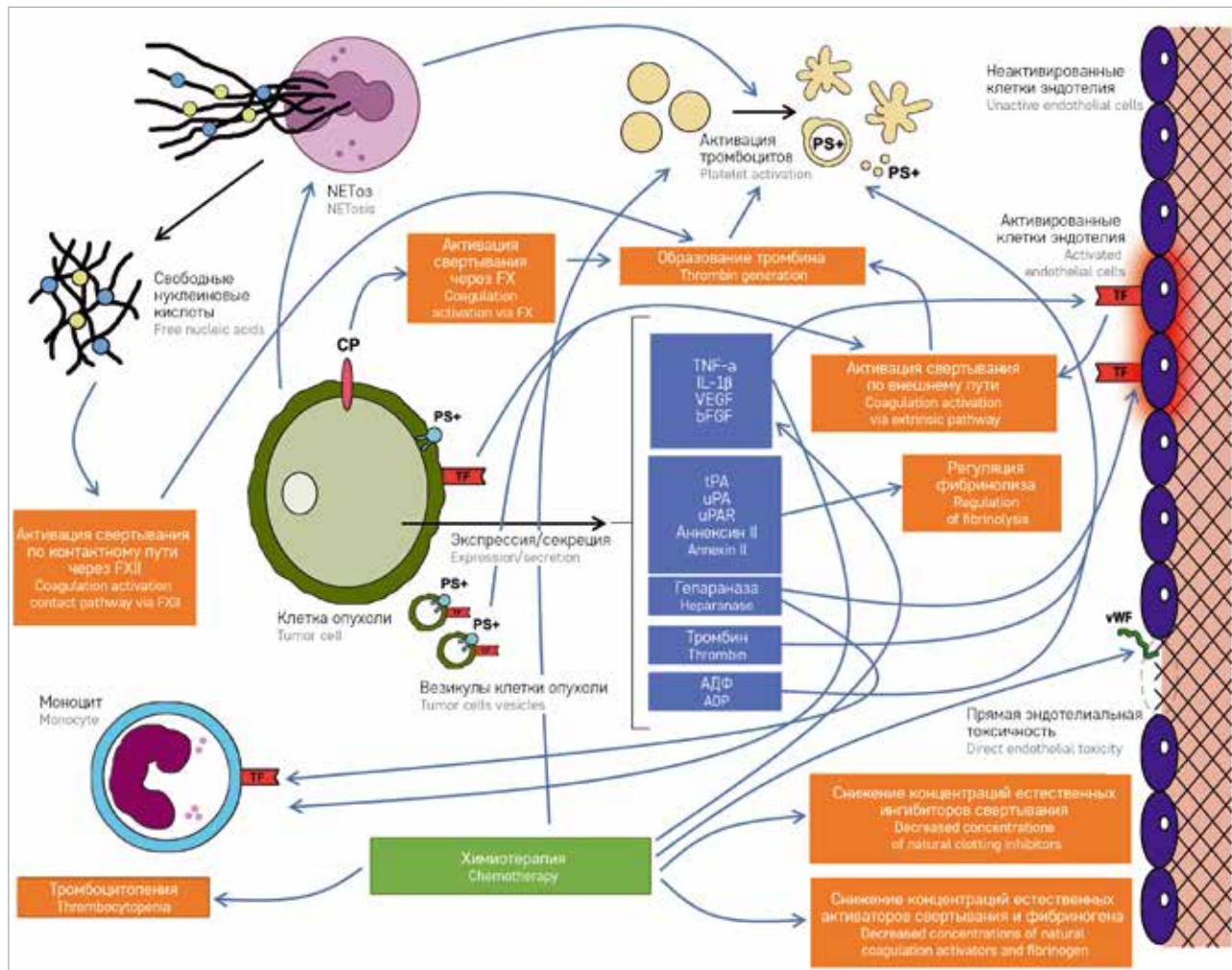


**Рисунок****Молекулярные механизмы нарушения гемостаза в онкологии**

Черные стрелки – клеточные процессы; синие стрелки – причинно-следственные связи. PS+ – фосфатидилсерин-положительные мембранные поверхности; NETosis – процесс формирования нейтрофильной внеклеточной ловушки; vWF – фактор фон Виллебранда

**Figure****Molecular mechanisms of hemostasis impairment in oncology**

Black arrows – cellular processes; blue arrows – cause-and-effect relationships. CP – cancer procoagulant; PS+ – phosphatidylserine-positive membrane surfaces; NETosis – the process of neutrophil extracellular trap formation; vWF – von Willebrand factor



способствуют развитию тромбоза у онкологических пациентов. Усилия исследователей значительно прояснили клинические и биологические механизмы, лежащие в основе нарушения гемостаза при онкологических заболеваниях. Некоторые из факторов, участвующих во множественных взаимосвязях, существующих между системой гемостаза и биологией злокачественных процессов, могут оказаться полезными при создании моделей оценки риска не только для тромбозов или кровотечений, но и для прогноза течения самого заболевания. В настоящее время разработка моделей оценки риска для прогнозирования тромбозов и кровотечений в онкологии важна для выявления пациентов

с высоким риском и создания профилактических схем.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Работа Е.М. Кольцовой поддержана грантом Российского научного фонда (проект №20-75-00057).

Работа Ф.И. Атауллаханова поддержана грантом Российского научного фонда (проект №21-45-00012).

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

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

**ORCID**

Koltsova E.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0167-6726>

Svidelskaya G.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9744-9629>

Shifrin A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0053-0146>

Ataullakhanov F.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

## Литература

- Athale U.H., Chan A.K.C. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: Part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res* 2003; 111: 125–31. DOI: 10.1016/j.thromres.2003.10.013
- Жарков П.А., Шифрин Ю.А., Новичкова Г.А. Эффективность анти-тромботической терапии тромбозов глубоких вен у детей с заболеваниями крови. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (1): 34–42. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-34-42
- Mittelman M., Zeidman A. Platelet function in the myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 2000; 71: 95–8.
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Rostorguev E.E., Balyazin-Parfenov I.V., Pogorelova Yu.A. A plasminogen regulation system in brain tumors. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko* 2017; 81 (2): 22–7.
- Pickering W., Gray E., Goodall A.H., Ran S., Thorpe P.E., Barrowcliffe T.W. Characterization of the cell-surface procoagulant activity of T-lymphoblastoid cell lines. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 459–67.
- Campello E., Ilich A., Simioni P., Key N.S. The relationship between pancreatic cancer and hypercoagulability: a comprehensive review on epidemiological and biological issues. *Br J Cancer* 2019; 121: 359–71.
- Nadir Y., Brenner B., Gingis-Velitski S., Levy-Adam F., Ilan N., Zcharia E., et al. Heparanase induces tissue factor pathway inhibitor expression and extracellular accumulation in endothelial and tumor cells. *Thromb Haemost* 2008; 99: 133–41.
- Sierko E., Wojtukiewicz M.Z., Zimnoch L., Kisiel W. Expression of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in human breast and colon cancer tissue. *Thromb Haemost* 2010; 103: 198–204.
- Molnar S., Guglielmone H., Lavarada M., Rizzi M.L., Jarchum G. Procoagulant factors in patients with cancer. *Hematology* 2007; 12: 555–9.
- Owens A.P., Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res* 2011; 108: 1284–97.
- Falanga A., Marchetti M., Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 2015; 135: S8–11.
- Falanga A., Tartari C.J., Marchetti M. Microparticles in tumor progression. *Thromb Res* 2012; 129 Suppl: S132–6.
- Kim H.K., Song K.S., Park Y.S., Kang Y.H., Lee Y.J., Lee K.R., et al. Elevated levels of circulating platelet microparticles, VEGF, IL-6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor. *Eur J Cancer* 2003; 39: 184–91.
- Schwarzenbach H., Hoon D.S.B., Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 426–37.
- Earl J., Garcia-Nieto S., Martinez-Avila J.C., Montans J., Sanjuanbenito A., Rodríguez-Garrote M., et al. Circulating tumor cells (Ctc) and kras mutant circulating free Dna (cfdna) detection in peripheral blood as biomarkers in patients diagnosed with exocrine pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 797.
- Campello E., Henderson M.W., Noubouossie D.F., Simioni P., Key N.S. Contact System Activation and Cancer: New Insights in the Pathophysiology of Cancer-Associated Thrombosis. *Thromb Haemost* 2018; 118: 251–65.
- Noubouossie D.F., Whelihan M.F., Yu Y.-B., Sparkenbaugh E., Pawlinski R., Monroe D.M., et al. *In vitro* activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood* 2017; 129: 1021–9.
- Swystun L.L., Mukherjee S., Liaw P.C. Breast cancer chemotherapy induces the release of cell-free DNA, a novel procoagulant stimulus. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2313–21.
- Rousseau A., Van Dreden P., Mbemba E., Elalamy I., Larsen A., Gerotziakas G.T. Cancer cells BXP3 and MCF7 differentially reverse the inhibition of thrombin generation by apixaban, fondaparinux and enoxaparin. *Thromb Res* 2015; 136: 1273–9.
- Pavón M.A., Arroyo-Solera I., Céspedes M.V., Casanova I., León X., Mangues R. uPA/uPAR and SERPINE1 in head and neck cancer: role in tumor resistance, metastasis, prognosis and therapy. *Oncotarget* 2016; 7: 57351–66.
- Fang H., Jin J., Huang D., Yang F., Guan X. PAI-1 induces Src inhibitor resistance via CCL5 in HER2-positive breast cancer cells. *Cancer Sci* 2018; 109: 1949–57.
- Falanga A., Panova-Noeva M., Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 49–60.
- Furuta Y., Kaneda A., Umebayashi J., Otsuka F., Sugimura T., Ushijima T. Silencing of the thrombomodulin gene in human malignant melanoma. *Melanoma Res* 2005; 15: 15–20.
- Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *J Hematol Oncol* 2018; 11: 125.
- Heinmuller E., Weinel R.J., Heidtmann H.H., Salge U., Seitz R., Schmitz I., et al. Studies on tumor-cell-induced platelet aggregation in human lung cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 735–44.
- Mezouar S., Frère C., Darbousset R., Mege D., Crescence L., Dignat-George F., et al. Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: Experimental and clinical evidences. *Thromb Res* 2016; 139: 65–76.
- Srivastava A., Nikamo P., Lohcharoenkal W., Li D., Meisgen F., Xu Landén N., et al. MicroRNA-146a suppresses IL-17-mediated skin inflammation and is genetically associated with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 550–61.
- Adesanya M.A., Maraveyas A., Madden L.A. PO-27-Thrombin generation in pancreatic cancer and multiple myeloma with use of calibrated automated thrombography. *Thromb Res* 2016; 140: S186.
- Bambace N.M., Holmes C.E. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 237–49.
- Suzuki-Inoue K. A novel Syk-dependent mechanism of platelet activation by the C-type lectin receptor CLEC-2. *Blood* 2006; 107: 542–9.
- Grace R.F., Dahlberg S.E., Neuberger D., Sallan S.E., Connors J.M., Neufeld E.J., et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol* 2011; 152: 452–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08524.x
- Athale U.H., Siciliano S.A., Crowther M., Barr R.D., Chan A.K.C. Thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute protocols: Effect of age and risk stratification of disease. *Br J Haematol* 2005; 129: 803–10. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05528.x
- Barbui T., Finazzi G., Grassi A., Marchioli R. Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors—a meta-analysis. On behalf of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1996; 75: 368–71.
- Topcuoglu P., Arat M., Dalva K., Özcan M. Administration of granulocyte-colony-stimulating factor for

- allogeneic hematopoietic cell collection may induce the tissue factor-dependent pathway in healthy donors. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 171–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704341
35. Jørgensen K.A., Sørensen P., Freund L. Effect of glucocorticosteroids on some coagulation tests. *Acta Haematol* 1982; 68: 39–42. DOI: 10.1159/000206946
  36. Escudier S.M., Kantarjian H.M., Estey E.H. Thrombosis in patients with acute promyelocytic leukemia treated with and without all-trans retinoic acid. *Leuk Lymphoma* 1996; 20: 435–9. DOI: 10.3109/10428199609052425
  37. Goldschmidt N., Gural A., Ben Yehuda D. Extensive splenic infarction, deep vein thrombosis and pulmonary emboli complicating induction therapy with all-trans-retinoic acid (ATRA) for acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1433–7. DOI: 10.1080/1042819031000076963
  38. Wang J., Weiss I., Svoboda K., Kwaan H.C. Thrombogenic role of cells undergoing apoptosis. *Br J Haematol* 2001; 115: 382–91. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03095.x
  39. Montesinos P., Sanz M.A. The differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia: Experience of the pethema group and review of the literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3: e2011059. DOI: 10.4084/MJHID.2011.059
  40. Mahadeo K.M., Dhall G., Panigrahy A., Lastra C., Ettinger L.J. Subacute methotrexate neurotoxicity and cerebral venous sinus thrombosis in a 12-year old with acute lymphoblastic leukemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Homocysteine-mediated methotrexate neurotoxicity via direct endothelial injury. *Pediatr Hematol Oncol* 2010; 27: 46–52. DOI: 10.3109/08880010903341904
  41. Silverstein F.S., Johnston M.V. A model of methotrexate encephalopathy: Neurotransmitter and pathologic abnormalities. *J Child Neurol* 1986; 1: 351–7. DOI: 10.1177/088307388600100406
  42. Hanson N.Q., Aras O., Yang F., Tsai M.Y. C677T and A1298C polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: incidence and effect of combined genotypes on plasma fasting and post-methionine load homocysteine in vascular disease. *Clin Chem* 2001; 47: 661–6.
  43. Quinn C.T., Griener J.C., Bottiglieri T., Kamen B.A. Methotrexate, homocysteine, and seizures. *J Clin Oncol* 1998; 16: 393–4.
  44. Grem J.L., McAtee N., Murphy R.F., Hamilton J.M., Balis F., Steinberg S., et al. Phase I and pharmacokinetic study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor given in combination with fluorouracil plus calcium leucovorin in metastatic gastrointestinal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 560–8. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.3.560
  45. Kinhult S., Albertsson M., Eskilsson J., Cwikiel M. Antithrombotic treatment in protection against thrombogenic effects of 5-fluorouracil on vascular endothelium: a scanning microscopy evaluation. *Scanning* 2001; 23: 1–8.
  46. Licciardello J.T.W., Moake J.L., Rudy C.K., Karp D.D., Hong W.K. Elevated plasma von Willebrand factor levels and arterial occlusive complications associated with cisplatin-based chemotherapy. *Oncology* 1985; 42: 296–300. DOI: 10.1159/000226049
  47. Starling N., Rao S., Cunningham D., Iveson T., Nicolson M., Coxon F., et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: A report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3786–93. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.4274
  48. Weijl N.I., Rutten M.F.J., Zwinderman A.H., Jan Keizer H., Nooy M.A., Rosendaal F.R., et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: A cohort study and review of the literature. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2169–78. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.10.2169
  49. Ranpura V., Hapani S., Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 487–94. DOI: 10.1001/jama.2011.51
  50. Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., ten Berg M.J., Straus S.M.J.M., Leufkens H.G.M., van Solinge W.W., et al. Rituximab-induced thrombocytopenia: a cohort study. *Eur J Haematol* 2012; 89: 256–66.
  51. Baldo B.A. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy focus on hypersensitivity responses. *Oncoimmunology* 2013; 2: e26333. DOI: 10.4161/onci.26333
  52. Shiuan E., Beckermann K.E., Ozgun A., Kelly C., McKean M., McQuade J., et al. Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 8. DOI: 10.1186/s40425-017-0210-0
  53. Bishton M.J., Harrison S.J., Martin B.P., McLaughlin N., James C., Josefsson E.C., et al. Deciphering the molecular and biologic processes that mediate histone deacetylase inhibitor-induced thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 3658–68. DOI: 10.1182/blood-2010-11-318055
  54. Ali A., Bluteau O., Messaoudi K., Palazzo A., Boukour S., Lordier L., et al. Thrombocytopenia induced by the histone deacetylase inhibitor abexinostat involves p53-dependent and -independent mechanisms. *Cell Death Dis* 2013; 4: e738.
  55. Rajappa S., Varadpande L., Paul T.R., Digumarti R. Imatinib mesylate induced immune thrombocytopenia. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 2261–3.
  56. Barak A.F., Bonstein L., Lauterbach R., Naparstek E., Tavor S. Tyrosine kinase inhibitors induced immune thrombocytopenia in chronic myeloid leukemia? *Hematol Rep* 2011; 3: e29. DOI: 10.4081/hr.2011.e29
  57. Ten Berg M.J., van den Bemt P.M.L.A., Shantakumar S., Bennett D., Voest E.E., Huisman A., et al. Thrombocytopenia in adult cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: results from a retrospective hospital-based cohort study. *Drug Saf* 2011; 34: 1151–60.
  58. Lambert M.P., Rauova L., Bailey M., Sola-Visner M.C., Kowalska M.A., Poncz M. Platelet factor 4 is a negative autocrine *in vivo* regulator of megakaryopoiesis: clinical and therapeutic implications. *Blood* 2007; 110: 1153–60.
  59. Tamamyan G., Danielyan S., Lambert M.P. Chemotherapy induced thrombocytopenia in pediatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99: 299–307.
  60. Weycker D., Hatfield M., Grossman A., Hanau A., Lonshteyn A., Sharma A., et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced thrombocytopenia in US clinical practice. *BMC Cancer* 2019; 19: 151. DOI: 10.1186/s12885-019-5354-5