

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.131:616.831-006

ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Пищулов К. А.¹, Мельничникова О. С.¹, Золотова Е. А.¹,
Красношлык П. В.², Гуляев Д. А.², Симакова М. А.¹

¹Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»,
Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Пищулов Константин Анатольевич,
НЦМУ «Центр персонализированной
медицины»,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Pishchulov.k@gmail.com

Статья поступила в редакцию
30.09.2021 и принята к печати
01.11.2021.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Венозные тромбоэмболические события являются частым осложнением у пациентов со злокачественными образованиями ЦНС и занимают третье место в структуре причин смерти. **Цель.** Ретроспективно оценить факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и частоту их развития в послеоперационном периоде у пациентов с злокачественными новообразованиями головного мозга. **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование было включено 337 пациентов, поступивших в нейрохирургические отделения НМИЦ им. В. А. Алмазова с предварительным диагнозом С71 — злокачественное новообразование головного мозга. Диагноз глиальной опухоли головного мозга верифицировался по данным морфологического исследования интраоперационного образца с использованием классификации ВОЗ. Анализ факторов риска ВТЭО выполнялся в двух группах в зависимости от наличия подтвержденного венозного тромбоза. **Результаты.** Частота развития венозных тромбоэмболических осложнений среди пациентов с новообразованиями головного мозга составила 6,2 %. У пациентов с наличием венозных тромбозов в послеоперационном периоде чаще встречалось рецидивирующее течение глиобластомы и размер опухоли превышал 5 см: 33 % (n = 7) против 13 % (n = 41); 85 % (n = 18) против 47 % (n = 148) (p = 0,05 и p = 0,013 соответственно). У пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями при поступлении уровень тромбоцитов было достоверно ниже, чем у пациентов из другой группы: 189 ± 72 против 240,8 ± 93,3 (p = 0,04). **Заключение.** Среди факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений можно выделить тромбоцитопению, рецидивирующее течение глиобластомы, размер опухоли более 5 см.

Ключевые слова: глиобластома, кардиоонкология, тромбоз глубоких вен голени, тромбоэмболические осложнения, тромбоэмболия легочной артерии.

Для цитирования: Пищулов К.А., Мельничникова О.С., Золотова Е.А. и др. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиальными опухолями головного мозга. Российский журнал персонализированной медицины. 2021;1(1):192-206.

Список сокращений: ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, МКБ — международная классификация болезней, МРТ — магнитно-резонансная томография, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЦНС — центральная нервная система.

ВВЕДЕНИЕ

Классификация Всемирной организации здравоохранения от 2016 года опухолей центральной нервной системы (ЦНС) основана на гистологических и молекулярных критериях и включает злокачественные, доброкачественные и пограничные опухоли. Среди злокачественных образований ЦНС лидируют вторичные опухоли, представляющие собой метастазы основного онкологического процесса. Показано, что четверть онкологических больных развивает внутричерепные метастазы, при этом с учетом увеличения возраста дожития и совершенствование визуализирующих методов диагностики число таких пациентов увеличивается с каждым годом [1]. Опухоли глиального происхождения находятся на втором месте по распространенности среди первичных опухолей ЦНС, при этом наиболее злокачественным вариантом глиом является глиобластома, встречающаяся в 45,6 % случаев всех первичных злокачественных опухолей головного мозга и обладающая крайне неблагоприятным прогнозом. Так, медиана общей выживаемости в группе пациентов от 18 до 40 лет составляет 19,7 месяцев, а среди пациентов старше 70 лет — всего 4,5 месяца [2]. Венозные тромбоэмболические события являются частым осложнением у пациентов со злокачественными образованиями ЦНС и занимают третье место в структуре причин смерти после прогрессии опухоли и инфекционных осложнений. При метастатическом поражении головного мозга венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) встречаются в 20 % случаев, у пациентов с глиобластомами частота их развития доходит до 30 % [3, 4]. Одной из причин такой высокой частоты ВТЭО является особенный патогенетический механизм возникновения веноз-

ного тромбоза, ключевая роль в котором отводится тканевому фактору. Показано, что опухолевые клетки высвобождают в кровоток микрочастицы, содержащие тканевый фактор. Высокий уровень этих прокоагулянтных микрочастиц ассоциирован с повышенным риском ВТЭО и сокращением общей выживаемости пациентов [5, 6]. Рядом авторов продемонстрирована высокая экспрессия тканевого фактора в глиомах, при этом уровень экспрессии коррелировал со степенью злокачественности опухоли [7, 8]. В настоящее время большое внимание также уделяется изучению механизмов активации тромбоцитов, результатом которой является тромбоцитопения, характерная для пациентов со злокачественными образованиями ЦНС [9]. Профилактика ВТЭО у пациентов с образованиями головного мозга сложна с учетом отсутствия валидированных шкал риска и высокими геморрагическими рисками. Имеющиеся в настоящее время подходы в стратификации риска ВТЭО у пациентов с образованиями головного мозга предлагают выделять, помимо традиционных факторов риска, связанных с пациентом (возраст, иммобилизация, анамнез ВТЭ, ожирение), факторы, ассоциированные с опухолью и лечением [10, 11]. К факторам, ассоциированным с опухолью, относят степень злокачественности и крупный размер образования, тромбоз сосудов, прорастающих опухоль, по данным визуализирующих методик, отсутствие мутации в гене IDH1. К факторам, ассоциированным с лечением, относят биопсию опухоли, субтотальную резекцию опухоли, использование кортикостероидов и химиотерапии. Среди лабораторных данных предлагается обращать внимание на уровень Д-димера, тромбоцитов и лейкоцитов, так как в ряде работ было показано, что уровень Д-димера более 1,66 мг/мл, лейкоцитоз более $11.5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоциты менее $196 \times 10^9/\text{л}$ ассоциированы с высоким риском ВТЭО [12, 13].

Целью настоящего исследования была ретроспективная оценка факторов риска ВТЭО и частоты развития венозных тромбозов в послеоперационном периоде у пациентов со злокачественными

новообразованиями головного мозга, пролеченных в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в 2020 году с использованием данных медико-информационной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование было включено 337 пациентов, поступивших в нейрохирургические отделения НМИЦ им. В. А. Алмазова с предварительным диагнозом С71 — злокачественное новообразование головного мозга по международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10). В рутинной практике этим диагнозом обычно кодируют злокачественные опухоли глиального происхождения, большую долю которых составляет глиобластома. Анализ данных был выполнен с использованием медицинской информационной системы qMS. Диагноз глиобластомы был предварительно поставлен по данным магнитно-резонансной томографии, уточнение типа проводилось в ходе морфологического исследования интраоперационного образца с использованием классификации ВОЗ. Эта классификация основана на выявлении в микроскопической картине морфологического препарата одного из следующих признаков: ядерный атипизм, митозы, пролиферация эндотелия сосудов, некрозы. Учитываются эти признаки следующим образом: Grade I — нет

ни одного из указанных признаков; Grade II — наличие одного из указанных признаков (как правило, атипии ядер, но могут допускаться единичные митозы); Grade III — в опухоли много митотических фигур; Grade IV — выраженная пролиферация эндотелия сосудов, наличие некрозов [14, 15].

Результаты обрабатывались с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics 26. Все представлены как медиана и квартили Q25-Q75. Анализ нормальности распределения выборки осуществлялся с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществлялось с использованием критерия Стьюдента и Критерия Манна–Уитни. Также для оценки правомерности использования критерия Стьюдента применялся критерий равенства дисперсий Ливиня. Критерием статистической достоверности получаемых результатов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 337 пациентов. Средний возраст составлял $52 \pm 14,5$ лет, 44,7 % пациентов были мужского пола, тогда как 55,3 % — женского пола. Из значимой сопутствующей патологии гипертоническая болезнь встречалась у 23,1 % пациентов, ишемическая болезнь сердца

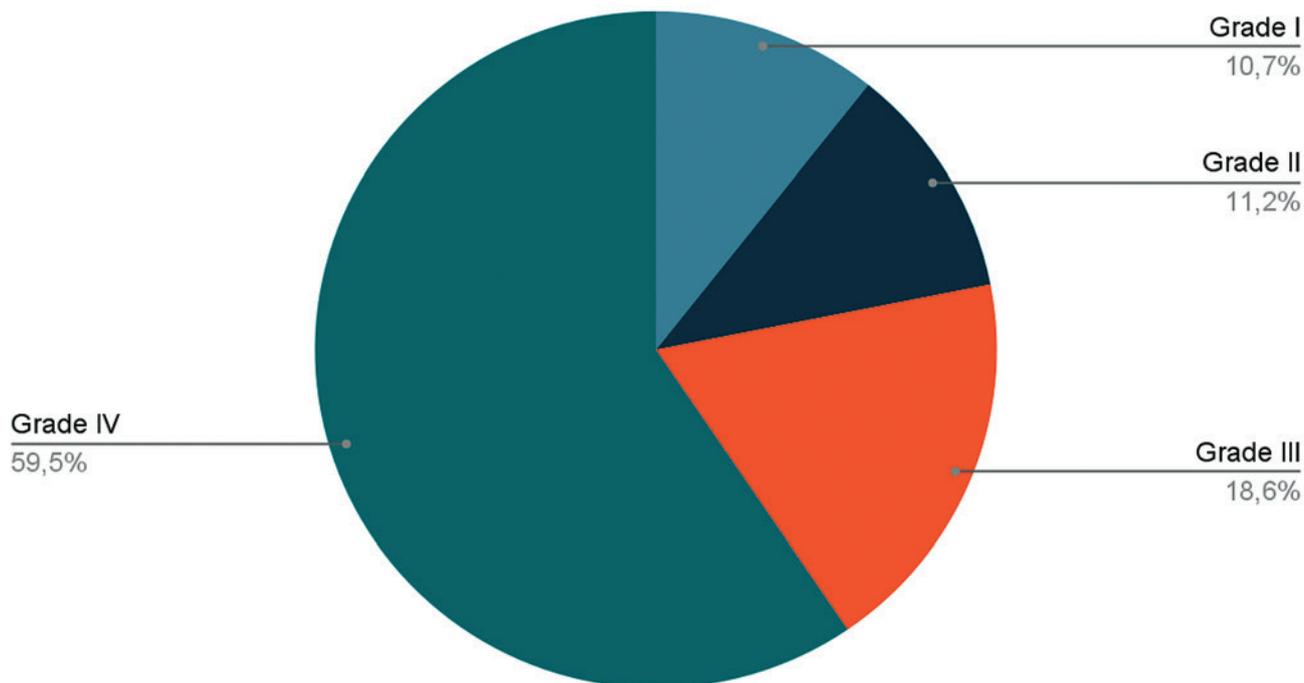


Рис. 1. Распределение опухоли по степени злокачественности

у 11,6 % больных, также обращает на себя внимание сахарный диабет 2 типа, который регистрировался у 10,6 % пациентов.

В данное исследование включались пациенты с предварительным диагнозом злокачественное новообразование центральной нервной системы, которым планировалось оперативное лечение. Среди исследуемой популяции у 2,4 % пациентов (n = 8) по данным морфологического исследования верифицировано вторичное (чаще метастатическое) поражение ЦНС. Данные морфологического исследования по определению степени злокачественности представлены на рисунке 1.

Среди классических факторов риска венозных тромбозов можно выделить проведенную ранее химиотерапию (33,3 %), лучевую терапию (37,1 %) и ожирение, которое регистрировалось у 11,6 % пациентов. Индекс Карновского в обследованной группе составил 74,5 % [70; 80], косвенно отражая степень иммобилизации пациента — важнейший фактор риска ВТЭО. Частоту

парезов по данным ретроспективного исследования с использованием медицинской информационной системы объективно оценить не представлялось возможным, что связано с особенностью ведения электронной медицинской документации.

Кроме того, следует отметить, что отсутствие такого важного фактора риска, как ранее перенесенные венозные тромбозы в анамнезе большинства пациентов, вероятно, связано с отсутствием специального раздела в МИС и не может в полной мере отражать истинную частоту встречаемости в обследованной группе.

Среди факторов, ассоциированных с лечением, кортикостероидная терапия использовалась в 100 % случаев, тогда как биопсия опухоли выполнялась в 3,4 % случаев. Факт полной или субтотальной резекции не всегда находил отражение в протоколах операции и оказался сложным для ретроспективной оценки.

Среди факторов, ассоциированных с опухолью, стоит отметить то, что размер опухоли более

Таблица 1. Факторы риска развития венозных тромбозов у пациентов в зависимости от наличия ВТЭО

Факторы риска	Группа 1 (n = 21), %	Группа 2 (n = 316), %	p
Химиотерапия в анамнезе	40	28	0,341
Лучевая терапия в анамнезе	40	32	0,536
Рецидив глиобластомы	33	13	0,05
Размер опухоли более 5 см	85	47	0,013
Биопсия опухоли	7	3	0,537

Таблица 2. Характеристика лабораторных данных у пациентов

Лабораторные данные	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Уровень гемоглобина	141,7 ± 16,3	140,6 ± 18,5	0,831
Уровень лейкоцитов	9,7 ± 3,9	10,7 ± 4,4	0,492
Уровень тромбоцитов	189 ± 72	240,8 ± 93,3	0,04
Фибриноген	2,5 ± 0,6	2,72 ± 0,6	0,492
Протромбин (по Квику)	102,4 ± 11,5	97,4 ± 14	0,123

5 см в одном из диаметров отмечался у 48,4 % пациентов, рецидивирующее течение глиобластомы встречалось в 13,6 % случаев.

Венозные тромбозы в послеоперационном периоде были диагностированы у 21 пациента (6,2 %). При этом в случае тромбоза глубоких вен, который составил 61,9 % случаев ВТЭО, верификация осложнения происходила с помощью ультразвукового исследования вен нижних конечностей у симптомных пациентов. В 14,3 % случаев осложнением тромбоза глубоких вен стала тромбоз легочной артерии (ТЭЛА). Частота регистрации ТЭЛА во всей группе пациентов с ВТЭО составила 23,8 %.

В зависимости от наличия венозных тромбозов пациенты были разделены на две группы с целью анализа наличия факторов риска развития ВТЭО, предлагаемых в различных шкалах. У пациентов с наличием венозных тромбозов в послеоперационном периоде чаще встречалось рецидивирующее течение глиобластомы и размер опухоли превышал 5 см: 33 % (n = 7) против 13 % (n = 41); 85 % (n = 18) против 47 % (n = 148) (p = 0,05 и p = 0,013 соответственно) (табл. 1).

У пациентов с венозными тромбозами осложнениями при поступлении уровень тромбоцитов было достоверно ниже, чем у пациентов из другой группы: 189 ± 72 против $240,8 \pm 93,3$ (p = 0,04) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Глиобластома является наиболее распространенным вариантом среди первичных злокачественных новообразований головного мозга и ассоциирована с крайне высоким риском как ВТЭО, так и геморрагических рисков, связанных с антикоагулянтной терапией. Основными направлениями научно-практических исследований последних лет в этой области являются уточнение особенностей патогенеза развития тромбоза у пациентов с опухолями ЦНС и разработка специфических шкал стратификации риска ВТЭО с целью персонализированного подхода в выборе лечебной тактики. Настоящее ретроспективное исследование было посвящено оценке рутинного ведения данных пациентов в условиях одного центра с целью планирования дальнейшего проспективного исследования и оптимизации существующих подходов к профилактике ВТЭО.

Пациенты включались в исследование в соответствии с кодом основного диагноза — С71, выставляемого нейрохирургом при поступлении на основании клинической картины и данных МРТ

головного мозга. Пациенты с глиобластомой, верифицированной гистологически, составили большую часть этих больных — 59,5 % (n = 201). При этом частота ВТЭО составила 6,2 %, что значительно ниже приводимых в литературе данных. По данным разных авторов, частота тромбозов в послеоперационном периоде варьирует от 3 до 20 % и зависит в первую очередь от первичной профилактики и от способа детекции ВТЭО [16, 17]. Низкая встречаемость венозных тромбозов в нашем исследовании может объясняться в первую очередь ограниченным сроком наблюдения в рамках госпитализации пациента, тогда как максимальный риск отмечается в первые 6 недель после оперативного лечения, а в течение первого года наблюдения составляет 7–28 % [18, 19]. Кроме этого, следует отметить, что в рутинной клинической практике не регламентирован прицельный поиск венозных тромбозов, при этом большая часть тромбозов глубоких вен протекает бессимптомно [20].

Среди классических факторов риска развития венозных тромбозов следует отметить значимость в группе нейрохирургических пациентов факта иммобилизации пациента, отражением которого является степень пареза нижних конечностей и индекс Карновского, который в нашем исследовании составил 74,5 %. Примечательно, что такие факторы умеренного риска ВТЭО, как химиотерапия и лучевая терапия, в случае пациентов с глиобластомой свидетельствуют прежде всего о прогрессии опухолевого процесса, ассоциированной с высоким протромботическим риском. Это утверждение в полной мере подтверждают данные нашего исследования, согласно которым в группе с наличием ВТЭО чаще встречались пациенты с рецидивом глиобластомы при сравнении с группой без тромботических осложнений.

При анализе факторов риска, ассоциированных непосредственно с опухолью, помимо факта прогрессирования, крайне важным показателем оказался размер новообразования: в группе с ВТЭО чаще встречались глиобластомы более 5 см, что полностью соответствует данным других авторов и рекомендациям ESMO по нейроонкологии [21]. Типирование опухоли по статусу IDH1 мутации и метилирования гена MGMT (метил-гуанин-метил-трансферазы) представляется важным, так как обладает важным прогностическим свойством в отношении общей выживаемости больных и риска ВТЭО [22, 23].

Среди лабораторных маркеров, ассоциированных с риском венозных тромбозов у пациентов с глиобластомами, принято выделять тромбоцито-

пению, повышенный уровень растворимого Р-селектина как отражение активации тромбоцитов, лейкоцитоз и высокие значения Д-димера [24]. Согласно нашим данным, у пациентов в группе с ВТЭО значимо ниже был уровень тромбоцитов, что согласуется с данными других авторов. Показано, что активация тромбоцитов играет ключевую роль в патогенезе венозного тромбоза у пациентов с глиомами. При этом активно изучается роль подопланина, нейтрофилов и внеклеточных везикул в активации тромбоцитов [25, 26].

Важно отметить, что в настоящее время при декекции ВТЭО у пациентов с опухолями головного мозга в периоперационном периоде нерешенным остается вопрос о сроках возможного назначения антикоагулянтов и длительности этой терапии. Особенно актуальным этот вопрос становится в рамках предоперационной подготовки и в раннем послеоперационном периоде. С одной стороны, любое нейрохирургическое вмешательство сопровождается крайне высоким риском внутричерепных кровотечений, с другой стороны, венозное тромбозомболическое событие само по себе может привести к фатальному исходу. Говоря о риске кровотечений, стоит отметить, что в нашей популяции у 54,5 % пациентов фоновая патология была представлена гипертонической болезнью, а у 18,2 % пациентов — болезнями ЖКТ, сочктающимися с сахарным диабетом 2 типа, что дополнительно увеличивало риск развития кровотечений и, безусловно, должно учитываться при назначениях антикоагулянтной терапии.

Для оценки геморрагического риска у пациентов с фибрилляцией предсердий разработаны разные шкалы, которые в основном нацелены на предсказание кровотечений из желудочно-кишечного тракта. Hankey и соавторы опубликовали шкалу, заточенную на оценку риска развития внутричерепного кровоизлияния у пациентов с фибрилляцией предсердий [27]. В шкале PANWARDS используются такие факторы риска, как тромбоцитопения, гипоальбуминемия, анамнез застойной сердечной недостаточности, использование варфарина, пожилой возраст, раса, гипертензия, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе. Mantia С. и соавторы исследовали данную шкалу на популяции пациентов с глиомой и пришли к выводу, что данная шкала может быть использована для выделения той подгруппы пациентов, у которых внутричерепное кровотечение при применении антикоагулянтов маловероятно [28].

При назначении антикоагулянтов у нейрохирургических пациентов вопрос выбора конкретного препарата стоит особенно остро. Существуют

публикации, сравнивающие прямые оральные антикоагулянты с низкомолекулярными гепаринами [29, 30]. Данные публикации показали больший риск как кровотечений, так и рецидивирующих ВТЭО у пациентов с опухолями головного мозга, однако субанализ этой группы не был представлен и вряд ли был бы достоверным в связи с малой выборкой пациентов с данным типом онкологии. Существуют публикации, освещающие применение антикоагулянтной терапии у пациентов с опухолями головного мозга, согласно которым риск развития внутричерепных кровоизлияний увеличивался в 3 раза при использовании антикоагулянтов для лечения ВТЭО [31, 32]. Однако риск фатальных внутричерепных кровоизлияний был менее 1 %. Представляется интересным тот факт, что не было выявлено увеличения частоты встречаемости внутримозговых кровотечений у пациентов с метастатическим поражением головного мозга при использовании антикоагулянтной терапии в сравнении с контрольной группой, в которой данная терапия не применялась.

Согласно современным представлениям и рекомендациям, профилактическое назначение антикоагулянтов рекомендовано для госпитализированных пациентов с целью хирургического лечения онкологического заболевания в периоперационном периоде [33]. Отдельно стоит вопрос о пролонгации приема профилактических доз антикоагулянтов с учетом сохранения риска отдаленных ВТЭО. Однако существующие исследования у пациентов с глиобластомой не показали достоверной разницы в общей выживаемости больных при назначении терапии антикоагулянтами и в группе сравнения [34].

Таким образом, для уточнения показаний, сроков и длительности антикоагулянтной терапии как для лечения пациентов с ВТЭО, так и для профилактики данных состояний необходимы дальнейшие исследования с целью формирования группы высокого риска развития ВТЭО. Перспективными представляются как клинические рандомизированные исследования для оценки соотношения риск-польза от использования антикоагулянтов, так и фундаментальные исследования, уточняющие механизмы развития тромбозов в группе пациентов с злокачественными новообразованиями головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего ретроспективного исследования частота развития венозных тромбозомболических осложнений среди пациентов с новообразованиями головного мозга составила 6,2 %, однако

нам представляется, что истинная распространенность этих событий выше. Среди факторов ВТЭО, ассоциированных с опухолью, следует отметить размер опухоли более 5 см, рецидивирующее течение глиобластомы и тромбоцитопению. Дальнейшие исследования, направленные на уточнение механизмов венозных тромбозов и создание шкал риска, специфичных для этой группы пациентов, помогут оптимизировать лечебные стратегии.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mantia C, Zwicker JI. Anticoagulation in the setting of primary and metastatic brain tumors. *Cancer Treat Res.* 2019;179:179–189.
- CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016 — PubMed [Internet]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31675094/> (29 Oct 2021).
- Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB; Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24(8):1310–1318.
- Weinstock MJ, Uhlmann EJ, Zwicker JI Intracranial hemorrhage in cancer patients treated with anticoagulation. *Thromb Res.* 2016;140(Suppl 1):S60–S65. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30100-1.
- Bharthuar A, Khorana AA, Hutson A, et al. Circulating microparticle tissue factor, thromboembolism and survival in pancreaticobiliary cancers. *Thromb Res.* 2013 Aug;132(2):180-4. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.06.026.
- Sartori MT, Della Puppa A, Ballin A, et al. Circulating microparticles of glial origin and tissue factor bearing in high-grade glioma: a potential prothrombotic role. *Thromb Haemost.* 2013;110(2):378–385.
- Hamada K, Kuratsu J, Saitoh Y, et al. Expression of tissue factor correlates with grade of malignancy in human glioma. *Cancer.* 1996;77(9):1877–1883.
- Hamada K, Kuratsu J, Saitoh Y, et al. Expression of tissue factor in glioma. *Noshuyo Byori.* 1996;13(2):115–118.
- Matthias Preusser, Michael Weller. *Essentials for Clinicians: Neuro-Oncology.* ESMO Press, European Society for Medical Oncology, 2017. P. 100.
- Riedl J, Preusser M, Nazari PM, et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. *Blood.* 2017;129(13):1831–1839.
- Lavallée V-P, Chagraoui J, MacRae T, et al. Transcriptomic landscape of acute promyelocytic leukemia reveals aberrant surface expression of the platelet aggregation agonist Podoplanin. *Leukemia.* 2018;32(06):1349–1357.
- Riedl J, Preusser M, Nazari PM, et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. *Blood.* 2017;129(13):1831–1839.
- Lavallée V-P, Chagraoui J, MacRae T, et al. Transcriptomic landscape of acute promyelocytic leukemia reveals aberrant surface expression of the platelet aggregation agonist Podoplanin. *Leukemia* 2018;32(06):1349–1357.
- Kobiakov GL, Absaliyeva OV, Poddubskiy AA, et al. The 2016 WHO classification of primary central nervous system tumors: a clinician's view. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2018;82(3):88-96. In Russian [Кобяков Г. Л., Абсалиева О. В., Поддубский А. А. и др. Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016 г.: взгляд клинициста. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2018;82(3):88-96].
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system, revised. 4th Ed. IARC (Lyon). 2016;408.
- Perry J. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2012;14:iv73–80. DOI: 10.1093/neuonc/nos197.
- Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(07):e1001275.
- Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer.* 2000;89(03):640–646.
- Walker AJ, West J, Card T, et al. Rate of venous thromboembolism by cancer type compared to the general population using multiple linked databases. *Thrombosis Res.* 2012;129(Suppl 1):S155–S156.
- Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. 2015; 51. In Russian [Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений. 2015;51].
- Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25:iii93–iii101. DOI: [10.1093/annonc/mdl050](https://doi.org/10.1093/annonc/mdl050).
- Combs SE, Rieken S, Wick W, et al. Prognostic significance of IDH-1 and MGMT in patients with glioblastoma: one step forward, and one step back?

Radiat Oncol. 2011;6:115. DOI: 10.1186/1748-717X-6-115.

23. Hodges TR, Choi BD, Bigner DD, et al. Isocitrate dehydrogenase 1: what it means to the neurosurgeon: a review. *J Neurosurg.* 2013;118(6):1176-80. DOI: 10.3171/2013.3.JNS122282.

24. Riedl J, Ay C. Venous thromboembolism in brain tumors: Risk factors, molecular mechanisms, and clinical challenges. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45:334-341. DOI: 10.1055/s-0039-1688493.

25. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, et al. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(32):13076-13081.

26. Leal AC, Mizurini DM, Gomes T, et al. Tumor-derived exosomes induce the formation of neutrophil extracellular traps: implications for the establishment of cancer-associated thrombosis. *Sci Rep.* 2017;7(1):6438. DOI: 10.1038/s41598-017-06893-7.

27. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban. The rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with Vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke.* 2014;45(5):1304-1312.

28. Mantia C, Uhlmann EJ, Puligandla M, et al. Predicting the higher rate of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving therapeutic enoxaparin. *Blood.* 2017;129(25):3379-3385.

29. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(07):615-624.

30. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017-2023.

31. Al Megren M, De Wit C, Al Qahtani M, et al. Management of venous thromboembolism in patients with glioma. *Thromb Res.* 2017;156:105-108.

32. Zwicker JI, Karp Leaf R, Carrier M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2016;14(09):1736-1740.

33. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33(06):654-656.

34. Le Rhun E, Genbrugge E, Stupp R, et al. Associations of anticoagulant use with outcome in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Cancer.* 2018;101(101):95-104.

Информация об авторах:

Пищулов Константин Анатольевич, младший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»;

Мельниченко Ольга Сергеевна, старший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины».

Золотова Екатерина Алексеевна, младший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»;

Красношлык Павел Владимирович, К.М.Н., ведущий научный сотрудник НИЛ интегративных нейрохирургических технологий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гуляев Дмитрий Александрович, Д.М.Н., руководитель лаборатории НИЛ интегративных нейрохирургических технологий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Симакова Мария Александровна, к.м.н., руководитель, старший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины».