

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-92-104

Артериальная тромбоэмболия и острый коронарный синдром у больных со злокачественными новообразованиями. Аналитический обзор. Часть 1

Д.В. Козлов¹, А.И. Загорулько^{2, 3}, Г.П. Нистратов², С.П. Рыков²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»
Россия, 105187, г. Москва, ул. Фортунатовская, 1

² Филиал «Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»
Россия, 117152, г. Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Аннотация

Злокачественные новообразования и противоопухолевая терапия увеличивают риск развития артериальной тромбоэмболии, ишемического инсульта, инфаркта миокарда. Развитие артериальной тромбоэмболии у людей без онкологического анамнеза может быть предвестником еще не выявленных злокачественных новообразований. Понимание процесса артериальной тромбоэмболии является важным условием для правильного ведения пациентов с онкологическими заболеваниями в период лечения и после него с целью профилактики жизнеугрожающих осложнений.

Ключевые слова: артериальная тромбоэмболия, острая артериальная окклюзия, артериальный тромбоз, заболевание периферических артерий, опухоль, эмболия, рак, новообразование, ишемия, злокачественное новообразование, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Нистратов Г.П., e-mail: hypokrat-g@mail.ru

Для цитирования: Козлов Д.В., Загорулько А.И., Нистратов Г.П., Рыков С.П. Артериальная тромбоэмболия и острый коронарный синдром у больных со злокачественными новообразованиями. Аналитический обзор. Часть 1. *Атеросклероз*, 2025; 21 (1): 92–104. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-92-104

Arterial thromboembolism and acute coronary syndrome in patients with malignant diseases. Analytical review. Part 1

D.V. Kozlov¹, A.I. Zagorulko^{2, 3}, G.P. Nistratov², S.P. Rykov²

¹ State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev of the Moscow City Health Department”
1, Fortunatovskaya st., Moscow, 105187, Russia

² Branch “Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S.S. Yudin of the Moscow City Health Department”
18A, bld. 7, Zagorodnoye highw., Moscow, 117152, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”
6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russia

© Козлов Д.В., Загорулько А.И., Нистратов Г.П., Рыков С.П., 2025

Abstract

Arterial thromboembolic complications are rare in cancer patients. Malignant neoplasms and antitumor therapy contribute to an increased risk of arterial thromboembolism, ischemic stroke, and myocardial infarction. The development of arterial thromboembolism in people without a history of cancer may be a harbinger of as yet undetected malignancies. Understanding the process of arterial thromboembolism is an important prerequisite for the proper management of patients with cancer during and after treatment in order to prevent life-threatening complications.

Keywords: arterial thromboembolism, arterial thromboembolic, acute arterial occlusion, arterial thrombosis, peripheral artery disease, tumor, embolism, cancer, neoplasm, ischemia, malignancy, myocardial infarction, acute coronary syndrome, stroke.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Nistratov G.P., e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Citation: Kozlov D.V., Zagorulko A.I., Nistratov G.P., Rykov S.P. Arterial thromboembolism and acute coronary syndrome in patients with malignant diseases. Analytical review. Part 1. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (1): 92–104. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-92-104

Введение

Пациенты с онкологическими заболеваниями подвержены риску как венозных, так и артериальных тромботических осложнений. Артериальные тромбоэмболические осложнения (в англоязычной литературе используется термин arterial thromboembolism – артериальная тромбоэмболия (АТЭ)) – это собирательное понятие, которое включает образование тромботического сгустка в целевой артерии, приводящее к повреждению кровоснабжаемых органов и тканей, к инфаркту миокарда, острому коронарному синдрому, ишемическому инсульту, острой окклюзии периферических артерий [1–7].

В отличие от венозной тромбоэмболии, связь между злокачественными новообразованиями и артериальной тромбоэмболией менее изучена, данные литературы разрозненны и чаще всего представлены отдельными клиническими случаями. АТЭ чаще встречаются у онкологических пациентов, чем у пациентов без злокачественных новообразований (ЗНО), и составляет от 2 до 5 % [2, 8, 9]. Эмболию артерии фрагментами опухоли, спровоцировавшую острую ишемию нижней конечности, впервые описали в 1981 г. D.S. Starr et al. – у 64-летней женщины на фоне бронхогенной карциномы возникла эмболия подколенной и глубокой бедренной артерий [10].

У онкологических больных в 1,5 % развивается АТЭ [11], в 0,34 % случаев формируется артериальная опухолевая эмболия [12]. АТЭ встречается с частотой от 1,1 до 4,7 % в течение 6 месяцев после постановки диагноза ЗНО [2–4, 8, 13]. Онкологические процессы связаны с 2-кратным риском АТЭ, включая инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт [2]. АТЭ является важ-

ным фактором заболеваемости и смертности у онкологических больных. ЗНО и противоопухолевая терапия способствуют повышению риска развития АТЭ [6], которая приводит не только к госпитализации и задержкам в лечении ЗНО, но также связана с увеличением вероятности смерти в 3 раза [2–4].

У онкологических больных с АТЭ повышен риск смертности (относительный риск (ОР) 4,0; 95 % ДИ 4,0–4,1), и он остается значимым после коррекции по стадиям ЗНО [2]. 30-дневная смертность после АТЭ у пациентов со ЗНО также выше на 17,6 % по сравнению с соответствующей контрольной группой, у которой была АТЭ без онкологической патологии – 11,6 % [2]. В одном проспективном исследовании у онкологических больных, получавших амбулаторную химиотерапию, артериальный тромбоз стал причиной в 5,6 % смертей [14]. Частота АТЭ, связанная со ЗНО, также различается между подтипами ЗНО. При анализе данных Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) установлено, что она была наибольшей при раке легкого, с 6-месячной кумулятивной частотой острого ИМ 3,2 % и инсульта 5,6 % [2]. В целом, показатели также различались в зависимости от гистологии, так, аденокарцинома демонстрировала самые высокие показатели рецидива АТЭ (ОР 1,65; 95 % ДИ 1,02–2,68) [2, 13].

Различные типы АТЭ могут быть связаны с различными локализациями ЗНО. В Японском ретроспективном многоцентровом исследовании с 2010 по 2015 г. наблюдалось 97448 пациентов в течение 5 лет после постановки диагноза ЗНО. Частота АТЭ ежегодно увеличивалась, достигая пика через 1 год после постановки диагноза ЗНО (кумулятивные показатели заболеваемости за 1, 2, 3, 4 и 5 лет составили 1,29, 1,77,

2,05, 2,22 и 2,32 % соответственно). Мужской пол, пожилой возраст, поздняя стадия рака и онкогематологические заболевания коррелировали с высоким риском АТЭ. У онкологических пациентов с АТЭ риск смертности в 2 раза выше, чем у тех, у кого не было АТЭ. Кумулятивная заболеваемость АТЭ по типу ЗНО и годам после постановки онкологического диагноза составила в 1-й год для рака поджелудочной железы 2,1 %, который показал самую высокую заболеваемость АТЭ, за ним следуют опухоли мозга (2,0 %), рак мочевого пузыря (2,0 %), легких (1,9 %) и гематологические ЗНО (1,8 %). Но в течение 5 лет после постановки диагноза ЗНО картина изменилась, так, рак мочевого пузыря имел самую высокую заболеваемость АТЭ (3,4 %), за ним следуют онкогематологические заболевания (3,1 %), рак легких (3,1 %), поджелудочной железы (3,1 %) и опухоли мозга (2,8 %). Различия показателя ограниченного среднего времени выживания за 90 дней и 1 год для тех, кто получал антитромботическую терапию, составили 13,3 дня (95 % ДИ 10,4–16,2 дня; $p < 0,001$) и 57,8 дня (95 % ДИ 43,1–72,5 дня; $p < 0,001$), что говорит в пользу группы антитромботической терапии. Различия показателя ограниченного среднего времени выживания варьировались в зависимости от стадии рака [15].

J. Wang et al. [16] рассмотрели частоту и риск различных типов АТЭ у пациентов с ЗНО и выяснили, что при раке головного мозга чаще встречался ИИ (ОР 4,06), при ЗНО ЖКТ — острая мезентериальная ишемия (при раке поджелудочной железы ОР 6,53), при раке почки — острый инфаркт почки (ОР 4,52). Многофакторная логистическая регрессия показала, что пожилой возраст и наличие гипертонии в анамнезе были независимыми факторами риска развития АТЭ [5].

Опухолевая эмболия — это перемещение опухолевых клеток, клеточных кластеров или фрагментов опухоли из первичного источника опухоли в различные участки артерий, что приводит к закупорке и вторичным осложнениям из-за развития ишемии. Дислокация фрагмента опухоли в результате манипуляций во время хирургической операции — хорошо известное явление [17, 18].

B.V. Navi et al. проанализировали SEER для оценки распространенности АТЭ, ИМ или инсульта у онкологических больных в США. В исследование включены 279 719 пар: пожилые пациенты с диагнозом ЗНО и сопоставимые пациенты контрольной группы (без ЗНО). Типы ЗНО включали рак молочной железы, легких, предстательной железы, толстой кишки, моче-

вого пузыря, поджелудочной железы, желудка и неходжкинскую лимфому. Частота АТЭ, ИМ или инсульта через 6 месяцев после постановки диагноза ЗНО составила 4,7 % в когорте, включившей всех онкологических больных, по сравнению с 2,2 % в когорте пациентов контрольной группы. Пациенты с раком легких, желудка или поджелудочной железы имели самые высокие показатели АТЭ, ИМ или инсульта (8,3, 6,5 и 5,9 % соответственно). ИИ у онкологических больных встречался реже, чем ИМ (при 6-месячном наблюдении 2,0 % случаев инсульта и 3,0 % случаев ИМ). Запущенная стадия рака связана со значительно более высокой частотой АТЭ, ИМ или инсульта (через 6 месяцев частота встречаемости составила 2,3 % при 0-й стадии по сравнению с 7,7 % при 4-й). Через год после постановки диагноза ЗНО риск развития АТЭ существенно снижен при большинстве видов рака. АТЭ связана с повышением смертности даже после сопоставления по всем факторам и стадиям рака (ОР 3,1, 95 % ДИ 3,0–3,1). Суммарная частота смерти после АТЭ в течение 30 дней составила 17,6 % у пациентов с онкологическими заболеваниями по сравнению с 11,6 % в контрольной группе. В этой большой гетерогенной популяционной выборке пациенты, у которых впервые был диагностирован какой-либо из распространенных солидных или гематологических форм рака, сталкивались со значительно повышенным краткосрочным риском развития АТЭ. Запущенная стадия рака ассоциировалась с высоким риском, связывая АТЭ с опухолевой нагрузкой и распространенностью заболевания. Наконец, АТЭ у пациентов с онкологическими заболеваниями имела неблагоприятный прогноз, а риск летального исхода повышался в 3 раза [2].

В проспективном Венском исследовании ЗНО и тромбоза (Vienna cancer and thrombosis study, CATS) [3] пик АТЭ вскоре после постановки диагноза «ЗНО» был незначительным и впоследствии оставался постоянным в течение всего периода наблюдения, в отличие от венозных тромбозных осложнений, которые достигли своего пика в течение первых 6 месяцев после постановки диагноза «ЗНО». Неизменный уровень АТЭ с течением времени обусловлен влиянием общих сердечно-сосудистых факторов риска, действующих независимо от течения рака [3]. С другой стороны, в шведском исследовании (1987–2008 гг.) снижение заболеваемости АТЭ с течением времени или сохранение ее в течение 10 лет с момента постановки диагноза по-разному описывалось в зависимости от различных видов ЗНО [8]. В отличие от проспективного Венского исследо-

вания, ретроспективный анализ, проведенный клиникой Мейо, не подтвердил, что наличие ЗНО в анамнезе указывает на повышенную сердечную смертность после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу острого ИМ с подъемом сегмента ST [19].

В датском исследовании в качестве контрольной группы выбирали пациентов без онкологических заболеваний. Были рассчитаны стандартизированные коэффициенты заболеваемости (СКЗ) ИБС. Большинство случаев ЗНО связаны с повышенным риском развития ИБС в течение первых 6 месяцев после постановки диагноза ЗНО, а общий риск развития ИБС СКЗ 1,70. Для 26 из 34 исследованных видов ЗНО риск развития ИБС повышен в течение первых 6 месяцев после постановки диагноза. Общий риск развития ИБС быстро снижался, но оставался слегка повышенным даже через 10 лет после постановки диагноза «ЗНО» (СКЗ 1,07). Очагами/типами ЗНО, при которых риск ИБС был самым высоким в течение первых 6 месяцев, были тонкая кишка (СКЗ 2,88), лейкемия (СКЗ 2,84), почки (СКЗ 2,65), легкие (СКЗ 2,56) и печень (СКЗ 2,28). Метастатический рак связан с повышенным риском развития ИБС (СКЗ 1,46). АТЭ нижних конечностей также связана с увеличением заболеваемости скрытым ЗНО [20].

Данные общенациональных медицинских регистров Дании показали, что среди 6600 пациентов с артериальным тромбозом нижних конечностей в 772 случаях впоследствии диагностированы ЗНО. В течение первых 6 месяцев после операции на нижних конечностях показатель СКЗ любого вида ЗНО составил 3,28 и оставался повышенным в течение 7–12 месяцев (1,42) и более 12 месяцев (1,14). Наиболее сильная связь обнаружена с раком легких и другими заболеваниями, связанными с курением [20].

Анализ обращений в страховую компанию BARMER в Германии включал наблюдения за пациентами с симптомами заболевания периферических артерий, которое продолжалось до тех пор, пока не был поставлен диагноз «ЗНО», чтобы оценить, присутствует ли повышенная частота ЗНО у пациентов с патологией периферических артерий. Показатели СКЗ рассчитаны у 96528 пациентов (средний возраст 72 года). По сравнению с общей популяцией, пациенты с заболеваниями периферических артерий имели повышенный риск развития рака легких (СКЗ – 3,5 и 2,6 соответственно), мочевого пузыря, поджелудочной железы и толстой кишки в течение 10 лет наблюдения [21].

Вероятность тромбоза стента после ЧКВ, по-видимому, значительно возрастает из-за наличия у пациента ЗНО [22]. Доказано, что со-

временные стенты с лекарственным покрытием снижают риск рестеноза и тромбоза стента по сравнению с обычными металлическими стентами. Однако из-за повышенного риска кровотечения и ожидаемой необходимости хирургического вмешательства, направленного на борьбу со ЗНО, врачи часто предпочитают использовать металлические стенты у пациентов с онкологическими заболеваниями. Современные данные о применении стентов нового поколения демонстрируют возможность сокращения продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии без увеличения риска тромбоза стента и кровотечения при сохранении более высокой эффективности по сравнению с обычными металлическими стентами [23].

Систематический обзор частоты АТЭ у пациентов с онкологическими заболеваниями проведен с помощью баз MEDLINE, Embase, CENTRAL и Web of Science. По состоянию на 28 января 2019 г. в работу включены 12 ретроспективных когортных исследований ($n = 1\,260\,237$ пациентов) [24]. В 10 анализах сделан вывод о том, что существует повышенный риск развития АТЭ в популяциях с ЗНО, причем самый высокий риск отмечен сразу после постановки онкологического диагноза. Наибольший риск АТЭ отмечен у пациентов с раком легких и поджелудочной железы. Риск АТЭ снизился примерно через 1 год после постановки диагноза ЗНО, за исключением пациентов с раком легких или поджелудочной железы. Неоднородность внутри и между исследованиями не позволила провести метаанализ.

Факторы риска и механизмы развития АТЭ

Патогенез АТЭ при ЗНО многофакторный и включает индивидуальный сердечно-сосудистый риск, сопутствующие заболевания, локализацию и стадию ЗНО, а также противоопухолевые препараты или лучевую терапию [25]. Метаанализ ($n = 9711$) пациентов с почечно-клеточным раком, включающий 19 рандомизированных клинических исследований, показал, что общая частота АТЭ составила 1,5 %. Наиболее частыми осложнениями при АТЭ были ишемия сердца, инфаркт (67,4 %), ишемия ЦНС (7,9 %) и нарушение мозгового кровообращения (6,7 %) [26]. В группе больных раком возраст был предиктором артериальной тромбоэмболии в течение первых 6 месяцев после диагностики ЗНО. По сравнению с пациентами моложе 65 лет риск был выше у пациентов в возрасте от 65 до 75 лет (коэффициент риска субраспределения (КРС) 1,53; 95 % ДИ 1,43–1,65) и у

пациентов старше 75 лет (скорректированный КРС 1,88; 95 % ДИ 1,75–2,02). Другими предикторами были мужской пол (КРС 1,15; 95 % ДИ 1,08–1,22), предшествующая артериальная тромбоэмболия (КРС 2,96; 95 % ДИ 2,77–3,17), артериальная гипертензия (КРС 1,29; 95 % ДИ 1,21–1,37) и сахарный диабет (КРС 1,20; 95 % ДИ 1,10–1,29). Риск АТЭ выше у пациентов с регионарными (КРС 1,16; 95 % ДИ 1,08–1,25) и отдаленными метастазами (КРС 1,21; 95 % ДИ 1,12–1,30), чем при местно-распространенном процессе. Пациенты, получавшие химиотерапию (скорректированный КРС 1,47; 95 % ДИ 1,33–1,61) и хирургическое лечение (КРС 1,16; 95 % ДИ 1,09–1,24) в течение первых 4 месяцев наблюдения, имели более высокий риск по сравнению с пациентами без лечения [4]. J. Wang et al. показали выраженную связь между традиционными факторами риска атеросклероза и артериальным тромбозом среди онкологических больных [16].

Существует несколько потенциальных механизмов, объясняющих временную связь между диагностированным ЗНО, его лечением и артериальным тромбозом. Так, R.D. McVane отнес к механизмам артериального тромбоза, связанного с онкологическим заболеванием до начала специального лечения: небактериальный тромбофитический («марантический») эндокардит; вторичный антифосфолипидный синдром; эмболию опухолью; инвазию артерии опухолью; сдавление артерии опухолью; опухолеспецифические активаторы коагуляции (экспрессия тканевого фактора, экспрессия и высвобождение гепариказы, опухолевого прокоагулянта, активирующего фактор Х, высвобождение микрочастиц, экспрессия молекул клеточной адгезии (VCAM, ICAM)); опухолеспецифические ингибиторы фибринолиза (PAI-1, аннексин II); обусловленные опухолевым процессом растворимые медиаторы (TNF α , IL-1, эндотелиальный фактор роста (VEGF), G-CSF). Механизмами, связанными с лечением ЗНО, стали химиотерапия (препараты платины, иммуномодуляторы, ингибиторы VEGF и его рецептора, ингибиторы тирозинкиназы, таксаны), резекция опухоли с лигированием артерии; катетер-направленный опухолевый инфаркт, кардиотоксичность – сердечный источник эмболии и прерывание приема антикоагулянтов для выполнения инвазивной процедуры [27].

Факторы развития АТЭ включают гиперкоагулопатию, тромбоз, ассоциированный с терапией ЗНО, и геномные факторы ЗНО [6]. Кроме того, пациенты с общими факторами риска, например, курением в анамнезе, подвержены повышенному риску ассоциированной со ЗНО

АТЭ, в то время как артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий (ФП), более распространены в группах онкологических пациентов с таргетной противоопухолевой терапией ингибиторами тирозинкиназы (ибрутинибом, акалабрутинибом, занубрутинибом, пиртробрутинибом) [28]. Риск острой опухолевой эмболии может быть повышен из-за манипуляций с опухолью во время операции. Это хорошо описано в случаях рака легких после пневмонэктомии [29].

Гиперкоагулопатия, обусловленная ЗНО

Злокачественные клетки экспрессируют прокоагулянты, которые напрямую способствуют протромботическим состояниям. Эти прокоагулянтные белки включают тканевой фактор (tissue factor) [30]. Тканевой фактор, в частности, играет важную роль в артериальном тромбозе. Злокачественные клетки выделяют макровезикулы, богатые тканевым фактором, который может взаимодействовать с макрофагами в атеросклеротических бляшках [31, 32]. На клеточном уровне активированные тромбоциты и нейтрофильные внеклеточные ловушки также способствуют тромбозу. Нейтрофильные внеклеточные ловушки индуцируются при наличии ЗНО и способствует ускоренному развитию артериального тромбоза [33]. Они обеспечивают структурную основу для эритроцитов, тромбоцитов и фибрина, тем самым способствуя тромбозу [34]. Кроме того, компоненты нейтрофильных внеклеточных ловушек, такие как внеклеточная ДНК, гистоны и сериновые протеазы, усиливают тромбоз. Гистоны нарушают активацию тромбомодулин-зависимого белка С, ингибируя естественную антикоагулянтную активность, в то время как нейтрофильные сериновые протеазы вызывают протеолиз ингибитора пути тканевого фактора, усиливая тканевой фактор и контактный фактор-опосредованный гемостаз [35]. Эти компоненты, в частности, комплекс «тропонин-антитромбин», растворимый Р-селектин, цитрулинированный гистон H3, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, могут служить биомаркерами для прогнозирования риска и диагностики АТЭ, связанной со ЗНО [36].

Тромбоз, обусловленный ЗНО

Противоопухолевая терапия, включая цитотоксическую химиотерапию, иммунотерапию, таргетную терапию и радиотерапию, имеет побочные эффекты, которые включают тромбоз. Механизм тромбоза, связанного с онкотерапией, является многофакторным и включает эндотелиальную дисфункцию (опосредованную

ингибиторами VEGF и его тирозинкиназного рецептора, ингибиторами иммунных точек иммунного ответа, фторпиримидинами, платиносодержащими препаратами, радиацией), индуцированную коагулопатию (обусловленную ингибиторами VEGF, ингибиторами тирозинкиназного рецептора VEGF, препаратами платины) и активацию тромбоцитов (запускаемую ингибиторами кластерного региона точечного разрыва онкогена Абельсона тирозинкиназы (Bcr-Abl), иммуномодулирующими препаратами). Влияние на артериальный кровоток проявляется вазоспазмом (который вызывают фторпиримидины, платиносодержащие препараты, ингибиторы VEGF и его тирозинкиназного рецептора, алколоиды барвинка), острым артериальным тромбозом (который запускают ингибиторы Bcr-Abl, ингибиторы иммунных точек иммунного ответа, иммуномодулирующие препараты) и ускоренным развитием атеросклероза (активирует радиация, ингибиторы Bcr-Abl, ингибиторы VEGF, ингибиторы иммунных точек иммунного ответа) [6].

Эти эффекты накладываются на протромботические эффекты основного ЗНО, еще больше увеличивая риск тромбоза. Терапия с самым высоким риском АТЭ включает ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов и ингибиторы Bcr-Abl [37]. Пути развития тромбоза при раз-

личных видах терапии онкологического процесса приведены на рис. 1.

Новые методы лечения ЗНО, включая ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ), также несут повышенный риск АТЭ. В ретроспективном когортном исследовании, сравнивающем пациентов, получавших ИКТИ, с контрольной группой пациентов, не получавших их, группа ИКТИ имела ОР 2,01 для развития АТЭ, который увеличивался до 1,41 через 1 год и 1,97 через 4 года [38].

Терапевтический арсенал в медицинской онкологии значительно расширился с введением молекулярно-таргетных агентов. Молекулярные мишени этих новых методов лечения включают гормональные рецепторы, рецепторы факторов роста и связанные с ними протеинтирозинкиназы, белки, участвующие в иммунной регуляции. Таргетные противоопухолевые методы лечения включают моноклональные антитела, антагонисты рецепторов и малые молекулы – ингибиторы тирозинкиназы. Что касается их влияния на коагуляцию, повышенные показатели наличия венозных тромботических осложнений зарегистрированы при антигормональной терапии, назначении тамоксифена, антител к VEGF (бевацизумаб), ингибиторов рецептора VEGF и 2-го поколения ингибиторов Bcr-Abl.

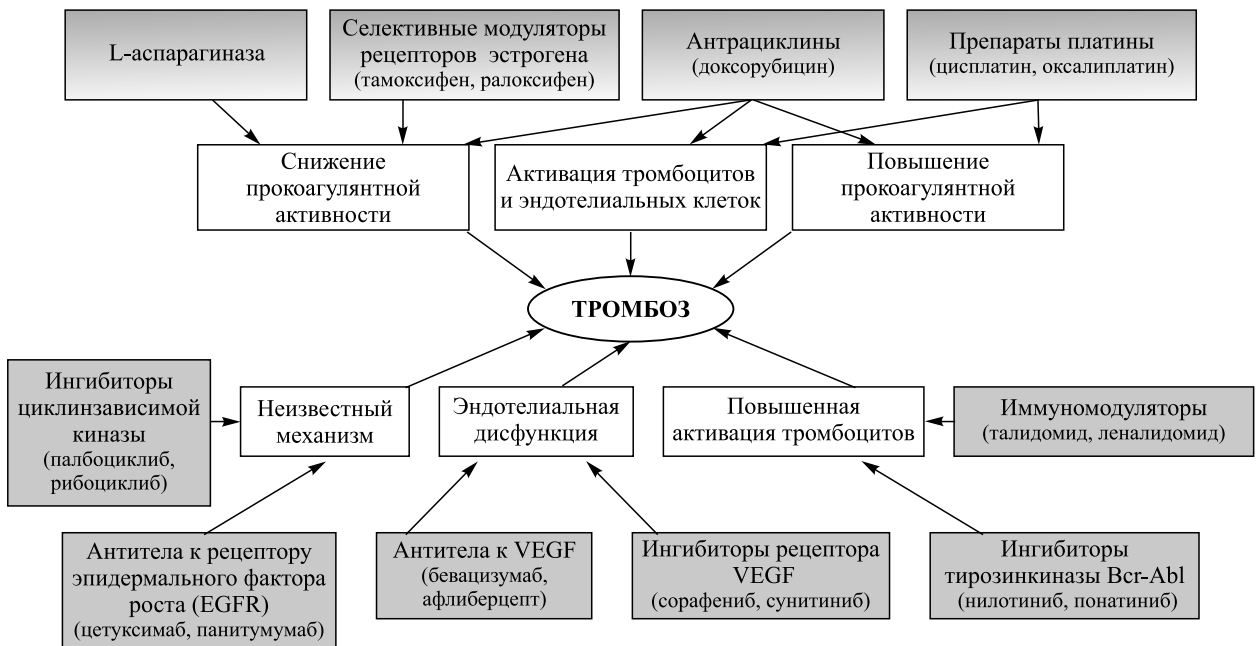


Рис. 1. Механизм тромбоза, ассоциированного с видом лекарственного лечения ЗНО [37]

Fig.1. The mechanism of thrombosis associated with a type of drug treatment for cancer [37]

Однако уровень доказательств высок только для связи ФП с использованием ингибиторов тирозинкиназы Брутона (в основном ибрутиниба), которые несут в 3–4 раза более высокий риск ФП [39]. В анализе фармаконадзора VigiBase сообщено, что применение ибрутиниба связано с увеличением числа сообщений о наджелудочковых аритмиях (отношение шансов (ОШ) 23,1, 95 % ДИ 21,6–24,7, $p < 0,0001$) [40]. Увеличивая риск ФП, ибрутиниб также косвенно повышает риск инсульта. В приведенном выше анализе фармаконадзора VigiBase также сообщалось, что ибрутиниб связан с увеличением сообщений об инсульте даже в отсутствии ЗНО (ОШ 2,2, 95 % ДИ 2,0–2,5) [40].

Распределение типов АТЭ от применяемого лечения можно представить как: ОКС (фторпиримидины, платиносодержащие препараты, иммуномодулирующие препараты, ингибиторы VEGF и его тирозинкиназного рецептора, ингибиторы Bcr-Abl, ИКТИ) [41], ИИ (платиносодержащие препараты; иммуномодулирующие препараты; ингибиторы VEGF и его тирозинкиназного рецептора, ингибиторы Bcr-Abl) [41], заболевания периферических артерий (препараты платины, ингибиторы Bcr-Abl) [42].

АТЭ также связаны с радиотерапией, вызывающей радиационно-индуцированный артериит. Как показано на мышах, ранние эффекты радиации проявляются как эндотелиальный апоптоз с последующими долгосрочными эффектами сосудистого фиброза, ускоряющего артериосклероз [43]. У пациентов, получавших радиотерапию по поводу опухолей головы и шеи, частота стеноза сонной артерии составляла 21 % через 36 месяцев [44]. Эти сосудистые изменения означают, что клинические проявления АТЭ могут возникнуть через годы после лучевой терапии, что требует регулярного обследования пациентов группы риска [45].

Вклад генетики в развитие АТЭ

Понимание патофизиологии АТЭ, связанной со ЗНО, предполагает сложное взаимодействие гиперкоагулопатии, вызванной опухолью, тромбоза, связанного с терапией онкологии, и факторов, влияющих на геном ЗНО. Повышенный риск развития АТЭ независимо от типа солидного ЗНО отмечен для онкогена соматической мутацией KRAS (ОР 1,98, 95 % ДИ 1,34–2,94, с поправкой на множественные сравнения $p = 0,015$) и также соматической мутацией в гене-супрессоре опухоли STK11 (ОР 2,51, 95 % ДИ 1,44–4,38, с поправкой на множественные сравнения $p = 0,015$) [46]. Полиморфные варианты ЗНО также могут влиять на пути, контролирующие гемостаз, включая реактивность

тромбоцитов, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек и экспрессию тканевого фактора [47]. Так, при ретроспективном анализе пациентов с немелкоклеточным раком легкого перегруппировка ALK связана с 3-кратным увеличением риска АТЭ [48]. Другие онкогены, связанные с гиперкоагуляцией через соматическую повышенную экспрессию тканевого фактора, включают EGFR, PTEN и p53 [49].

АТЭ как предвестник ЗНО

Риск АТЭ у пациентов со ЗНО зависит от времени. Самый высокий риск продемонстрирован в первый месяц после постановки диагноза ЗНО с отношением рисков 7,3 – для острого ИМ и 4,5 – для ИИ, и риск снижается со временем [2]. Среди 6600 пациентов с тромбозом артерий нижних конечностей у 772 (1,2 %) пациентов в последующем диагностированы ЗНО [20]. Рак легких имел одну из самых высоких частот развития АТЭ через 12 месяцев в других исследованиях [4, 46]. В аналогичном исследовании B.V. Navi et al. проанализировали частоту АТЭ до постановки диагноза ЗНО (рис. 2). Используя данные популяционного наблюдения, эпидемиологии и конечные результаты с 2005 по 2013 г., у 374 331 пациентов в возрасте 67 лет и старше выявлен новый первичный диагноз рака молочной железы, легких, предстательной железы, толстой кишки, мочевого пузыря, мат-

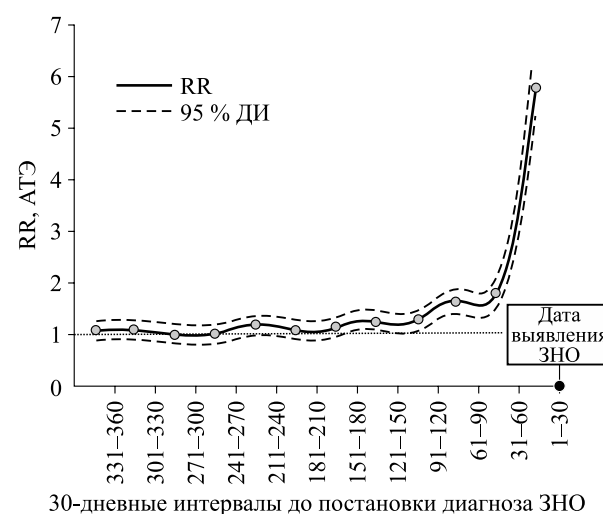


Рис. 2. RR АТЭ-осложнений, предшествующих диагностике ЗНО [9]

Fig. 2. Relative risk of arterial thromboembolic events preceding cancer diagnosis [9]

ки, поджелудочной железы и желудка, а также неходжкинской лимфомы. С 360-го по 151-й день до постановки диагноза «ЗНО» риск развития АТЭ был одинаковым у больных раком и контрольной группы. Со 150-го по 1-й день до постановки диагноза «ЗНО» риск развития АТЭ выше у онкологических больных по сравнению с контрольной группой, постепенно увеличиваясь по мере приближения даты постановки диагноза «ЗНО» и достигая пика в течение 30 дней непосредственно перед постановкой онкологического диагноза, когда у 2313 (0,62 %) пациентов с ЗНО диагностирован АТЭ по сравнению с 413 (0,11 %) в контрольной группе (ОШ 5,63; 95 % ДИ 5,07–6,25) [9].

Острая артериальная эмболия может быть первым проявлением еще не выявленной злокачественной опухоли [50]. Примерно у 4 % людей, перенесших острый ИИ, в последующие 2 года диагностируют ЗНО. Риск значительно возрастает с возрастом при наличии в анамнезе курения и повышенного уровня D-димера [51]. В проспективном когортном исследовании A.I. Qureshi et al. подсчитали, что в течение года после ИИ заболеваемость раком с поправкой на возраст увеличивается на 20 %. Шансы на летальный исход в 3 раза выше среди выживших после инсульта пациентов, у которых развилось ЗНО. Мужчины подвержены более высокому риску развития онкологии после инсульта, чем женщины [52].

ИМ/ОКС

Развитие ИМ может возникать при использовании следующих химиотерапевтических препаратов: анти-VEGF-терапии (сунитиниб, сорafenиб, пазопатиб, бевацизумаб, афлиберцепт, акситиниб, вандетаниб, кабозантиниб, ленватиниб, нинтеданиб, рамуцирумаб, регорафениб), фторпиримидинов (5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин), таксанов (паклитаксел, доцетаксел, кабацитаксел), препаратов платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), алкалоидов барвинка (винкристин, винбластин, винорелбин), интерферонов-альфа, ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, блокирующих PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб), CTLA-4 (ипилиумаб), PD-L1 (авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб), андрогенной депривационной терапии (гозерелин, леупрорид, абиратерон, апалутамид, бикалутамид, бусерелин, дегареликс, лейпрорелин, трипторелин, флутамид, энзалутамид), ингибиторов ароматаз (анастрозол, летрозол), ингибиторов (иматиниб), противоопухолевых антибиотиков (блеомицин, митомицин, иксабепилон) [41].

B.V. Navi et al. сообщили, что повышенный риск ИМ был наибольшим в течение месяца после постановки диагноза ЗНО (ОШ 7,3; 95 % ДИ 6,5–8,2) по сравнению с 9–12 месяцами (ОШ 1,0; 95 % ДИ 1,0–1,1) [9]. B. Zöller et al. проанализировали 820 491 пациента из базы данных MigMed 2 и сообщили о СКЗ ИМ у онкологических больных, равном 1,17 (95 % ДИ 1,16–1,19), по сравнению с контрольной популяцией всего населения Швеции без онкологии [8]. Аналогичные результаты получены при ИБС (СКЗ 1,7; 95 % ДИ 1,66–1,75) через 6 месяцев, которые сохранялись при интервале наблюдения более 10 лет (СКЗ 1,07; 95 % ДИ 1,04–1,11) [24]. К первому году после постановки диагноза сообщалось о повышенном риске развития ИМ только при раке легких и поджелудочной железы. По данным трех баз данных, включая SEER, у пациентов с раком легких наиболее высокий риск развития ИМ (ОШ 2,5; 95 % ДИ 2,1–3,0), в шведской базе данных MigMed 2 (СКЗ 1,72; 95 % ДИ 1,61–1,83) и английской базе UK Biobank (ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,4–3,9). В работе B.V. Navi et al. сообщалось, что повышенный риск ОКС зависит от типа и стадии рака, при этом наиболее высокие показатели ОКС наблюдаются при раке легких, желудка и поджелудочной железы [2].

У пациентов с раком яичек, получающих химиотерапию, риск развития острого ИМ через 10 лет в 3,1 раза выше, при этом абсолютный риск развития АТЭ составляет 8 % [53]. Хотя ЧКВ остается «золотым стандартом» лечения ИМ, наблюдается тенденция к менее инвазивным стратегиям у онкологических больных [54]. Традиционно у онкологических пациентов, перенесших ЧКВ, предпочтение отдавалось металлическим стентам, поскольку это требует более короткого курса двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) [55]. Однако усовершенствование технологии стентирования позволило сократить продолжительность ДАТТ с помощью стентов с двойным элюированием [23]. Таким образом, рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению ОКС у онкологических пациентов предлагают «инвазивную стратегию» для пациентов с прогнозом продолжительности жизни более 6 месяцев и назначение короткого курса ДАТТ [56]. Важно отметить, что ЗНО по-прежнему влияет на исходы, поскольку пациенты с ОКС и ЗНО, перенесшие ЧКВ, имеют более высокий риск тромбоза внутри стента: сообщалось о 5,56 % по сравнению с 0,78 % у пациентов без ЗНО, несмотря на стандартную ДАТТ после ЧКВ [57]. Тип и продолжительность антитромбоцитарной терапии у каждого онкологического больного также могут отли-

чатся, учитывая более высокий риск кровотечения. Для пациентов, которым требуется ДАТТ, аспирин и клопидогрел снижают риск кровотечения по сравнению с тикагрелором или прасугрелом и предпочтительны для пациентов с высоким риском кровотечения [58]. Следует рассмотреть более короткую продолжительность терапии, особенно при использовании нескольких антитромботических средств для снижения риска кровотечения [56]. Доля пациентов с ОКС, у которых имеется активный рак, составляет около 3 % [59]. У пациентов с ЗНО риск ОКС в 2–4 раза выше, чем у населения в целом, причем самая высокая заболеваемость наблюдается у пациентов с раком легких [2, 59, 60]. Были получены противоречивые результаты относительно внутрибольничной смертности [61]. Французский регистр French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction, FAST-MI указывает на то, что внутрибольничная смертность несущественно отличалась у пациентов с анамнезом ЗНО по сравнению с теми, у кого его не было, как в целом (скорректированное ОШ 1,15, 95 % ДИ 0,68–1,94; $p = 0,61$), так и у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (скорректированное ОШ 1,37, 95 % ДИ 0,69–2,71; $p = 0,37$) или ИМ без подъема сегмента ST (скорректированное ОШ 0,97, 95 % ДИ 0,41–2,28; $p = 0,95$). А. Bharadwaj et al., напротив, сообщали, что внутрибольничная смертность в 2 раза выше у пациентов с активным раком, чем у тех, у кого был он в анамнезе или вовсе отсутствовал (11,1, 5,4 и 5,7 % соответственно) [59]. Наконец, смертность от всех причин в течение 5 лет выше у пациентов с онкологическим анамнезом (скорректированное ОР 1,36, 95 % ДИ 1,08–1,69, $p = 0,008$), тогда как 5-летняя смертность от сердечно-сосудистых заболеваний не отличалась [62].

Недавно Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Ассоциация неотложной кардиоваскулярной помощи (Acute CardioVascular Care) [56, 63] предложили консенсусные заявления по лечению ОКС у онкологических пациентов. Выбор и продолжительность приема антиагрегантных препаратов должны быть индивидуализированы в зависимости от типа, стадии и лечения ЗНО, а также необходимости химиотерапии и/или онкологической операции после ОКС. Тромбоцитопения, вызванная ЗНО или противоопухолевой терапией, встречается примерно в 10 % случаев ОКС, связанных с ЗНО [64]. У онкологических пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST парентеральная антикоагуляция во время ЧКВ должна осуществляться нефракционированным гепари-

ном, что позволяет проводить тщательный терапевтический мониторинг с целью снижения риска осложнений в виде кровотечения. Выбор инвазивного, а не консервативного лечения пациентов с ОКС и активным раком не поддерживается специальными рекомендациями и руководствами. Данные наблюдений показали, что пациенты с ОКС, страдающие онкологией, реже получают рекомендуемые для лечения ОКС лекарственные препараты, а оптимальная медикаментозная терапия назначается только одной трети из них [65]. Сообщалось о менее частом использовании ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием у пациентов с ЗНО в анамнезе, госпитализированных с ОКС [66]. Тромбоцитопения, вторичная по отношению к химиотерапии или онкогематологии, может объяснить снижение использования коронарных стентов с более высоким риском тромбоза стента из-за необходимости ограничения продолжительности ДАТТ [67]. Онкологические пациенты имели повышенные показатели внутрибольничной смертности от всех причин (ОР 1,74, 95 % ДИ 1,22–2,47), сердечной смерти (ОР 2,44, 95 % ДИ 1,73–3,44) и кровотечения (ОР 1,64, 95 % ДИ 1,35–1,98), а также однолетней смертности от всех причин (ОР 2,62, 95 % ДИ 1,2–5,73) и сердечной смерти (ОР 1,89, 95 % ДИ 1,25–2,86) в исследованиях ОКС с ЧКВ или без него [67]. Другой важной проблемой является повышенный риск кровотечения у онкологических больных, что ограничивает использование антитромботической терапии после ОКС и ЧКВ [68].

Заключение

АТЭ-осложнения (ИМ, ИИ, острая окклюзия периферических артерий) — это не частая, но очень серьезная группа осложнений, приводящая к летальному исходу. Для разработки методик профилактики, а также лечения АТЭ необходимо более глубокое понимание патофизиологии АТЭ с учетом того, что это состояние может быть первым проявлением нераспознанной злокачественной опухоли, что требует обследования больного, и, наоборот, у пациента с известной злокачественной опухолью может развиваться АТЭ. Данная проблема показывает необходимость в координации работы онкологов, кардиологов, неврологов, сердечно-сосудистых и рентгенэндоваскулярных хирургов в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями.

Список литературы / References

1. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Elkind M.S., Panageas K.S., DeAngelis L.M. OC-02 – Risk of arterial thromboembolism in patients with breast cancer. *Thromb. Res.*, 2016; 140, Suppl 1: S169. doi: 10.1016/S0049-3848(16)30119-0
2. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Elkind M.S.V., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017; 70 (8): 926–938. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047
3. Grilz E., Königsbrügge O., Posch F., Schmidinger M., Pirker R., Lang I.M., Pabinger I., Ay C. Frequency, risk factors, and impact on mortality of arterial thromboembolism in patients with cancer. *Haematologica*, 2018; 103 (9): 1549–1556. doi: 10.3324/haematol.2018.192419
4. Mulder F.I., Horváth-Puhó E., van Es N., Pedersen L., Büller H.R., Bøtker H.E., Sørensen H.T. Arterial thromboembolism in cancer patients: a danish population-based cohort study. *JACC CardioOncol.*, 2021; 3 (2): 205–218. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.007
5. Qin Y., Zhang L., Liang X., Sun X., Wang N., Yuan M., Wang Q., Wu D. Venous and arterial thromboembolism in patients with metastatic lung cancer. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2023; 29: 10760296231159121. doi: 10.1177/10760296231159121
6. Cheong M.A., Leader A. Cancer and arterial thrombosis: therapeutic options. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, 2024; 8 (3): 102393. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102393>
7. Xu Y., Mallity C., Collins E., Siegal D.M., Wang T.F., Carrier M. Anticoagulation for the prevention of arterial thromboembolism in cancer patients by primary tumor site: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.*, 2024; pvae068. doi: 10.1093/ehjcvp/pvae068
8. Zöller B., Ji J., Sundquist J., Sundquist K. Risk of coronary heart disease in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur. J. Cancer*, 2012; 48 (1): 121–128. doi: 10.1016/j.ejca.2011.09.015
9. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Tagawa S.T., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood*, 2019; 133 (8): 781–789. doi: 10.1182/blood-2018-06-860874
10. Starr D.S., Lawrie G.M., Morris G.C. Jr. Unusual presentation of bronchogenic carcinoma: Case report and review of the literature. *Cancer*, 1981; 47: 398–401. doi: 1002/1097-0142(19810115)47:2<398::aid-cncr2820470230>3.0.co;2-r
11. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Fisher R.I., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24 (3): 484–490. doi: 10.1200/JCO.2005.03.8877
12. Marković M., Davidović L., Mikić A., Djorić P., Putnik S. Rare forms of peripheral arterial embolism: review of 11 cases. *Vascular*, 2005; 13: 222–229. doi: 10.1258/rsmvasc.13.4.222
13. Navi B.B., Singer S., Merkler A.E., Cheng N.T., Stone J.B., Kamel H., Iadecola C., Elkind M.S., DeAngelis L.M. Recurrent thromboembolic events after ischemic stroke in patients with cancer. *Neurology*, 2014; 83 (1): 26–33. doi: 10.1212/WNL.0000000000000539
14. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J. Thromb. Haemost.*, 2007; 5 (3): 632–634. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
15. Gon Y., Morishima T., Kawano T., Okazaki S., Todo K., Sasaki T., Mochizuki H., Miyashiro I. Arterial thromboembolism in Japanese patients with cancer: Incidence, predictors, and survival impact. *JACC CardioOncol.*, 2024; 6 (2): 283–297. doi: 10.1016/j.jacc.2024.01.006
16. Wang J., Kim Y.D., Kim C.H. Incidence and risk of various types of arterial thromboembolism in patients with cancer. *Mayo Clin. Proc.*, 2021; 96 (3): 592–600. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.045
17. Bollen E.C., van Duin C.J., van Noord J.A., Jansen J.G., Theunissen P.H. Tumor embolus in lung surgery. A case report and review of the literature. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 1993; 7 (2): 104–106. doi: 10.1016/1010-7940(93)90190-m
18. Price L.C., Seckl M.J., Dorfmueller P., Wort S.J. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.*, 2019; 28 (151): 180065. doi: 10.1183/16000617.0065-2018
19. Wang F., Gulati R., Lennon R.J., Lewis B.R., Park J., Sandhu G.S., Wright R.S., Lerman A., Herrmann J. Cancer history portends worse acute and long-term noncardiac (but not cardiac) mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute st-segment elevation myocardial infarction. *Mayo Clin. Proc.*, 2016; 91 (12): 1680–1692. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.029
20. Sundbøll J., Veres K., Horváth-Puhó E., Adelborg K., Sørensen H.T. Risk and prognosis of cancer after lower limb arterial thrombosis. *Circulation*, 2018; 138 (7): 669–677. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032617
21. Kaschwich M., Peters F., Hischke S., Rieß H.C., Gansel M., Marschall U., L'Hoest H., Heidemann F., Debus E.S., Acar L., Kreutzburg T., Behrendt C.A. Long-term incidence of cancer after index treatment for symptomatic peripheral arterial disease – a health insurance claims data analysis. *Vasa*, 2020; 49 (6): 493–499. doi: 10.1024/0301-1526/a000901
22. Lee J.M., Yoon C.H. Acute coronary stent thrombosis in cancer patients: a case series report. *Korean Circ. J.*, 2012; 42 (7): 487–491. doi: 10.4070/kcj.2012.42.7.487
23. Ganatra S., Sharma A., Levy M.S. Re-evaluating the safety of drug-eluting stents in cancer patients. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2017; 10 (22): 2334–2337. doi: 10.1016/j.jcin.2017.06.068
24. Yu J., Li A., Laureano M., Crowther M. Frequency of arterial thromboembolism in populations with malignancies: A systematic review. *Thromb. Res.*, 2019; 184: 16–23. doi: 10.1016/j.thromres.2019.10.004
25. Canale M.L., Bisceglia I., Lestuzzi C., Parrini I.; ANMCO Cardio-Oncology Task Force. Arterial

- thrombosis in cancer: spotlight on the neglected vessels. *Anticancer Res.*, 2019; 39 (9): 4619–4625. doi: 10.21873/anticancer.13642
26. Qi W.X., Shen Z., Tang L.N., Yao Y. Risk of arterial thromboembolic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: an up-to-date meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2014; 92 (2): 71–82. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.04.004
27. McBane R.D. 2nd. Arterial thrombosis and cancer: implications for screening and risk modification. *Mayo Clin. Proc.*, 2021; 96 (3): 526–528. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.01.013
28. Quartermaine C., Ghazi S.M., Yasin A., Awan F.T., Fradley M., Wiczter T., Kalathoor S., Ferdousi M., Krishan S., Habib A., Shaaban A., Kola-Kehinde O., Kittai A.S., Rogers K.A., Grever M., Ruz P., Bhat S., Dickerson T., Byrd J.C., Woyach J., Addison D. Cardiovascular toxicities of BTK Inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: JACC: cardiooncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol.*, 2023; 5 (5): 570–590. doi: 10.1016/j.jacc.2023.09.002
29. Enderoff E., Kirschner P.A. Massive tumor embolism during pulmonary surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1962; 44: 528–535.
30. Falanga A., Schieppati F., Russo D. Cancer tissue procoagulant mechanisms and the hypercoagulable state of patients with cancer. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2015; 41 (7): 756–764. doi: 10.1055/s-0035-1564040
31. Zwicker J.I., Liebman H.A., Neuberg D., Lacroix R., Bauer K.A., Furie B.C., Furie B. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin. Cancer. Res.*, 2009; 15 (22): 6830–6840. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0371
32. Grover S.P., Mackman N. Tissue factor: An essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2018; 38 (4): 709–725. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309846
33. Laridan E., Martinod K., de Meyer S.F. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2019; 45 (1): 86–93. doi: 10.1055/s-0038-1677040
34. Moschonas I.C., Tselepis A.D. The pathway of neutrophil extracellular traps towards atherosclerosis and thrombosis. *Atherosclerosis*, 2019; 288: 9–16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.919
35. Massberg S., Grahl L., von Bruehl M.L., Manukyan D., Pfeiler S., Goosmann C., Brinkmann V., Lorenz M., Bidzhekov K., Khandagale A.B., Konrad I., Kennerknecht E., Reges K., Holdenrieder S., Braun S., Reinhardt C., Spannagl M., Preissner K.T., Engelmann B. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat. Med.*, 2010; 16 (8): 887–896. doi: 10.1038/nm.2184
36. Thelin C., Demers M., Blomgren B., Wong S.L., von Arbin M., von Heijne A., Laska A.C., Wallén H., Wagner D.D., Aspberg S. NETosis promotes cancer-associated arterial microthrombosis presenting as ischemic stroke with troponin elevation. *Thromb. Res.*, 2016; 139: 56–64. doi: 10.1016/j.thromres.2016.01.009
37. Grover S.P., Hisada Y.M., Kasthuri R.S., Reeves B.N., Mackman N. Cancer therapy-associated thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2021; 41 (4): 1291–1305. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314378
38. Zhu J., Chen Y., Zhang Y., Wang W., Wang Y., Lu Zh., Zhang Yu., Lei H., Li D., Long B., Liu H. Association of immune checkpoint inhibitors therapy with arterial thromboembolic events in cancer patients: A retrospective cohort study. *Cancer Med.*, 2023; 12: 118531–18541. doi: 10.1002/cam4.6455
39. Alexandre J., Salem J.E., Moslehi J., Sassier M., Ropert C., Cautela J., Thuny F., Ederhy S., Cohen A., Damaj G., Vilque J.P., Plane A.F., Legallois D., Champ-Rigot L., Milliez P., Funck-Brentano C., Dolladille C. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.*, 2021; 7 (4): 312–320. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa037
40. Salem J.E., Manouchehri A., Bretagne M., Lebun-Vignes B., Groarke J.D., Johnson D.B., Yang T., Reddy N.M., Funck-Brentano C., Brown J.R., Roden D.M., Moslehi J.J. Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019; 74 (13): 1667–1678. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.056
41. Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO. *Злокачественные опухоли*, 2023; 13 (2): 86–111. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-86-111 [Vitsenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu., Ovchinnikov A.G., Orlova R.V., Poltavskaya M.G. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. RUSSCO Practical recommendations. *Malignant tumors*, 2023; 13 (2): 86–111. (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-86-111
42. Valent P., Hadzijušufovic E., Schernthaner G.H., Wolf D., Rea D., le Coutre P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood*, 2015; 125 (6): 901–906. doi: 10.1182/blood-2014-09-594432
43. Paris F., Fuks Z., Kang A., Capodiceci P., Juan G., Ehleiter D., Haimovitz-Friedman A., Cordon-Cardo C., Kolesnik R. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science*, 2001; 293 (5528): 293–297. doi: 10.1126/science.1060191
44. Texakalidis P., Giannopoulos S., Tsouknidas I., Song S., Rivet D., Reiter E., Reavey-Cantwell J. Prevalence of carotid stenosis following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.*, 2020; 42 (5): 1077–1088. doi: 10.1002/hed.26102
45. Murphy E.S., Xie H., Merchant T.E., Yu J.S., Chao S.T., Suh J.H. Review of cranial radiotherapy-induced vasculopathy. *J. Neurooncol.*, 2015; 122 (3): 421–429. doi: 10.1007/s11060-015-1732-2
46. Feldman S., Gupta D., Navi B.B., Grace Ho K.W., Willeit P., Devlin S., Bolton K.L., Arcila M.E., Mantha S. Tumor genomic profile is associated with arterial thromboembolism risk in patients with solid can-

- cer. *JACC CardioOncol.*, 2023; 5 (2): 246–255. doi: 10.1016/j.jacc.2023.01.009
47. Buijs J.T., Versteeg H.H. Genes and proteins associated with the risk for cancer-associated thrombosis. *Thromb. Res.*, 2020; 191 Suppl 1: S43–S49. doi: 10.1016/S0049-3848(20)30396-0
48. Al-Samkari H., Leiva O., Dagogo-Jack I., Shaw A., Lennerz J., Iafrate A.J., Bendapudi P.K., Connors J.M. Impact of ALK rearrangement on venous and arterial thrombotic risk in NSCLC. *J. Thorac. Oncol.*, 2020; 15 (9): 1497–1506. doi: 10.1016/j.jtho.2020.04.033
49. Rak J., Milsom C., May L., Klement P., Yu J. Tissue factor in cancer and angiogenesis: the molecular link between genetic tumor progression, tumor neovascularization, and cancer coagulopathy. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2006; 32 (1): 54–70. doi: 10.1055/s-2006-933341
50. Vavlukis M., Kotlar I., Chaparoska E., Antova E., Kedev S. Diffuse arterial thrombosis as a first manifestation of occult malignancy. *Case Rep. Med.*, 2016; 2016: 1658392. doi: 10.1155/2016/1658392
51. Selvik H.A., Thomassen L., Bjerkreim A.T., Næss H. Cancer-associated stroke: The Bergen NORSTROKE study. *Cerebrovasc. Dis. Extra*, 2015; 5 (3): 107–113. doi: 10.1159/000440730
52. Qureshi A.I., Malik A.A., Saeed O., Adil M.M., Rodriguez G.J., Suri M.F. Incident cancer in a cohort of 3,247 cancer diagnosis free ischemic stroke patients. *Cerebrovasc. Dis.*, 2015; 39 (5-6): 262–268. doi: 10.1159/000375154
53. Haugnes H.S., Wethal T., Aass N., Dahl O., Klepp O., Langberg C.W., Wilsaard T., Bremnes R.M., Fosse S.D. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28 (30): 4649–4657. doi: 10.1200/JCO.2010.29.9362
54. Ueki Y., Vögeli B., Karagiannis A., Zanchin T., Zanchin C., Rhyner D., Otsuka T., Praz F., Siontis G.C.M., Moro C., Stortecky S., Billinger M., Valgimigli M., Pilgrim T., Windecker S., Suter T., Räber L. Ischemia and bleeding in cancer patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC CardioOncol.*, 2019; 1 (2): 145–155. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.001
55. Potts J.E., Iliescu C.A., Lopez Mattei J.C., Martinez S.C., Holmvang L., Ludman P., de Belder M.A., Kwok C.S., Rashid M., Fischman D.L., Mamas M.A. Percutaneous coronary intervention in cancer patients: a report of the prevalence and outcomes in the United States. *Eur. Heart J.*, 2019; 40 (22): 1790–1800. doi: 10.1093/eurheartj/ehy769
56. Lyon A.R., Lopez-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Cordoba R., Cosyns B., Cutter D.J., de Azambuja E., de Boer R.A., Dent S.F., Farmakis D., Gevaert S.A., Gorog D.A., Herrmann J., Lenihan D., Moslehi J., Moura B., Salinger S.S., Stephens R., Suter T.M., Szmit S., Tamargo J., Thavandiranathan P., Tocchetti C.G., van der Meer P., van der Pal H.J.H. ESC Scientific Document Group. 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-On-
- cology Society (IC-OS). *Eur. Heart J.*, 2022; 43 (41): 4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244
57. Gross C.M., Posch M.G., Geier C., Olthoff H., Krämer J., Dechend R., Dietz R., Ozelik C. Subacute coronary stent thrombosis in cancer patients. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008; 51 (12): 1232–1233. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.061
58. Bianco M., D'ascenzo F., Raposeiras Roubin S., Kinnaird T., Peyracchia M., Ariza-Solé A., Cerato E., Manzano-Fernández S., Gravinese C., Templin C., Destefanis P., Velicki L., Luciano A., Xanthopoulou I., Rinaldi M., Rognoni A., Varbella F., Boccuzzi G., Omedè P., Montabone A., Bernardi A., Taha S., Rossini R., Durante A., Gili S., Magnani G., Autelli M., Grosso A., Blanco P.F., Giustetto C., Garay A., Quadri G., Queija B.C., Srdanovic I., Paz R.C., Fernández M.C., Pousa I.M., Gallo D., Morbiducci U., Dominguez-Rodriguez A., Lopez-Cuenca A., Cequier A., Alexopoulos D., Iiguez-Romo A., Pozzi R., Assi E.A., Valgimigli M. Comparative external validation of the PRECISE-DAPT and PARIS risk scores in 4424 acute coronary syndrome patients treated with prasugrel or ticagrelor. *Int. J. Cardiol.*, 2020; 301: 200–206. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.11.132
59. Bharadwaj A., Potts J., Mohamed M.O., Parwani P., Swamy P., Lopez-Mattei J.C., Rashid M., Kwok C.S., Fischman D.L., Vassiliou V.S., Freeman Ph., Michos E.D., Mamas M.A. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (23): 2183–2193. doi: 10.1093/eurheartj/ehz851
60. Duarte C.W., Lindner V., Francis S.A., Schoormans D. Visualization of cancer and cardiovascular disease co-occurrence with network methods. *JCO Clin. Cancer Inform.*, 2017; 1: 1–12. doi: 10.1200/CCI.16.00071
61. Milazzo V., Cosentino N., Campodonico J., Lucci C., Cardinale D., Cipolla C.M., Marenzi G. Characteristics, management, and outcomes of acute coronary syndrome patients with cancer. *J. Clin. Med.*, 2020; 9 (11): 3642. doi: 10.3390/jcm9113642
62. Ederhy S., Cohen A., Boccara F., Puymirat E., Aissaoui N., Elbaz M., Bonnefoy-Cudraz E., Druelles P., Andrieu S., Angoulvant D., Furber A., Ferrières J., Schiele F., Cottin Y., Simon T., Danchin N. FAST-MI investigators. In-hospital outcomes and 5-year mortality following an acute myocardial infarction in patients with a history of cancer: Results from the French registry on Acute ST-elevation or non-ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI) 2005 cohort. *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2019; 112 (11): 657–669. doi: 10.1016/j.acvd.2019.06.012
63. Gevaert S.A., Halvorsen S., Sinnaeve P.R., Samboila A., Gulati G., Lancellotti P., van der Meer P., Lyon A.R., Farmakis D., Lee G., Boriani G., Wechalekar A., Okines A., Asteggiano R. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology-Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases.

- Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*, 2021; 10 (8): 947–959. doi: 10.1093/ehjacc/zuab056
64. Pushparaji B., Donisan T., Balanescu D.V., Park J.K., Monlezun D.J., Ali A., Inanc I.H., Caballero J., Cilingiroglu M., Marmagkiolis K., Iliescu C. Coronary revascularization in patients with cancer. *Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med.*, 2023; 25 (6): 143–158. doi: 10.1007/s11936-023-00982-9
 65. Yusuf S.W., Daraban N., Abbasi N., Lei X., Durand J.B., Daher I.N. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin. Cardiol.*, 2012; 35 (7): 443–450. doi: 10.1002/clc.22007
 66. Pothineni N.V., Shah N.N., Rochlani Y., Saad M., Kovelamudi S., Marmagkiolis K., Bhatti S., Cilingiroglu M., Aronow W.S., Hakeem A. Temporal trends and outcomes of acute myocardial infarction in patients with cancer. *Ann. Transl. Med.*, 2017; 5 (24): 482. doi: 10.21037/atm.2017.11.29
 67. Roule V., Verdier L., Blanchart K., Ardouin P., Lemaitre A., Bignon M., Sabatier R., Alexandre J., Beygui F. Systematic review and meta-analysis of the prognostic impact of cancer among patients with acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2020; 20 (1): 38. doi: 10.1186/s12872-020-01352-0
 68. Iliescu C.A., Grines C.L., Herrmann J., Yang E.H., Cilingiroglu M., Charitakis K., Hakeem A., Toutouzas K.P., Leeser M.A., Marmagkiolis K. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the cardiological society of india, and sociedad Latino Americana de Cardiologia intervencionista). *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2016; 87 (5): E202–223. doi: 10.1002/ccd.26379

Сведения об авторах:

Денис Владимирович Козлов, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, Москва, Россия, ORCID: 0009-0008-7674-9751, e-mail: kozlovden@mail.ru

Алексей Иванович Загорюлько, канд. мед. наук, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ассистент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения, Москва, Россия, ORCID: 0009-0000-9735-8073, e-mail: alexrus80@yandex.ru

Григорий Павлович Нистратов, канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, Москва, Россия, ORCID: 0009-0008-7473-6471, e-mail: hypokrat-g@mail.ru

Станислав Павлович Рыков, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0000-8486-3505, e-mail: stanislav.rykov@yandex.ru

Information about the authors:

Denis V. Kozlov, candidate of medical sciences, cardiovascular surgeon, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0008-7674-9751, e-mail: kozlovden@mail.ru

Alexey I. Zagorulk, candidate of medical sciences, head of the department of X-ray endovascular methods of diagnosis and treatment No. 2, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0000-9735-8073, e-mail: alexrus80@yandex.ru

Grigory P. Nistratov, candidate of medical sciences, doctor of department of X-ray endovascular methods of diagnosis and treatment No. 2, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0008-7473-6471, e-mail: hypokrat-g@mail.ru

Stanislav P. Rykov, doctor at the department of X-ray endovascular methods of diagnosis and treatment No. 2, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0000-8486-3505, e-mail: stanislav.rykov@yandex.ru

Статья поступила 23.02.2025

После доработки 27.02.2025

Принята к печати 16.03.2025

Received 23.02.2025

Revision received 27.02.2025

Accepted 16.03.2025

