

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

Никитин К.И., Кондратьева А.Р., Красникова О.В., Немирова С.В., Пискунова М.С.,
Кондрашина О.В., Кольтюкова Н.В., Гордецов А.С., Чеботарева Е.В., Павлова А.Н.

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, e-mail: lala-g@yandex.ru

Цель данного обзора: изучить имеющуюся на данный момент научную литературу, касающуюся современных прогностических маркеров венозной тромбоземболии, и сделать вывод о степени их изученности и эффективности, поскольку в настоящее время не существует маркера в крови, с помощью которого было бы возможно предсказать развитие венозной тромбоземболии у пациента. Авторами проведен анализ актуальной информации о прогностическом потенциале D-димера, микрочастиц, C-реактивного белка, фактора VIII, растворимого P-селектина, ингибитора активации плазминогена 1-го типа, фактора фон Виллебранда в базах данных PubMed, Google Scholar, UpToDate, MedScape. Для данной статьи поиск литературы был проведен с 1991 по 2023 годы. В рамках данного исследования были проанализированы 521 научная работа, в итоговый список литературы вошли 53 научные работы. Наиболее изученным является измерение концентрации в крови D-димера, однако существует потребность в изучении его чувствительности. Кроме того, требуется более подробное исследование измерения концентраций C-реактивного белка, фактора фон Виллебранда, ингибитора активации плазминогена 1-го типа, фактора VIII, растворимого P-селектина, микрочастиц как маркеров венозной тромбоземболии. В рамках данного обзора авторами была выявлена необходимость в стандартизации методов измерения уровней биомаркеров в крови, установления единых алгоритмов и пороговых значений для применения в клинической практике, а также в проведении дополнительных проспективных исследований рассмотренных биомаркеров для внедрения их в клиническую практику.

Ключевые слова: венозная тромбоземболия, тромбоз глубоких вен, тромбоземболия легочной артерии, прогностические маркеры венозной тромбоземболии.

MODERN PROGNOSTIC MARKERS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM

Nikitin K.I., Kondratyeva A.R., Krasnikova O.V., Nemirova S.V., Piskunova M.S.,
Kondrashina O.V., Koltjukova N.V., Gordetsov A.S., Chebotareva E.V., Pavlova A.N.

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, e-mail: lala-g@yandex.ru

The objective of this review is to examine the currently available scientific literature on modern prognostic markers of venous thromboembolism and to draw a conclusion on the degree of their study and effectiveness, since there is currently no blood marker that could predict the development of venous thromboembolism in a patient. The authors analyzed current information on the prognostic potential of D-dimer, microparticles, C-reactive protein, factor VIII, soluble P-selectin, plasminogen activator inhibitor type 1, von Willebrand factor in the PubMed, Google Scholar, UpToDate, MedScape databases. For this article, a literature search was conducted from 1991 to 2023. As part of this study, 521 scientific papers were analyzed, the final list of references included 53 scientific papers. The most studied is the measurement of the concentration of D-dimer in the blood, but there is a need to study its sensitivity. In addition, a more detailed study is required on the measurement of concentrations of C-reactive protein, von Willebrand factor, plasminogen activator inhibitor type 1, factor VIII, soluble P-selectin, microparticles as markers of venous thromboembolism. Within the framework of this review, the authors identified the need for standardization of methods for measuring biomarker levels in the blood, the establishment of uniform algorithms and threshold values for use in clinical practice, as well as for conducting additional prospective studies of the considered biomarkers for their introduction into clinical practice.

Keywords: venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, prognostic markers of venous thromboembolism.

Введение. Венозная тромбоземболия (ВТЭ) является одним из наиболее фатальных патологических состояний и характеризуется сочетанием тромбоза глубоких вен (ТГВ) и

непосредственно тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1]. По последним данным, заболеваемость ВТЭ в мире составляет в среднем от 100 до 200 случаев на 100 000 человек [2], однако в действительности данный показатель может значительно увеличиваться при учете случаев острой ТЭЛА, являющейся манифестацией бессимптомного венозного тромбоза. Основные факторы риска развития ВТЭ включают госпитализацию для хирургического вмешательства, онкологические заболевания, неврологическое заболевание с парезом конечностей, травму, тромбоз поверхностных вен, а у женщин – беременность и послеродовой период, прием оральных контрацептивов и гормонотерапию [3]. Ввиду высоких показателей заболеваемости и летальности, а также значительных затрат в здравоохранении и высокой частоты рецидивов (частота повторной госпитализации по поводу ВТЭ достигает 19%) [4] ВТЭ продолжает оставаться одной из главных проблем современной медицины. Хотя были идентифицированы независимые факторы риска возникновения ВТЭ, предикторы рецидива и доступная эффективная первичная и вторичная профилактика, частота встречаемости ВТЭ остается на прежнем уровне, а в отдельных регионах продолжает неуклонно расти [2]. Поскольку симптомы маскируются и проявляются на фоне других заболеваний, отличить ВТЭ от более благоприятного состояния на основе только клинической оценки является сложной задачей [5]. В настоящее время не доступно ни одного маркера в крови, который мог бы с большой вероятностью прогнозировать диагноз ВТЭ.

Цель исследования: изучить имеющуюся на данный момент научную литературу, касающуюся современных прогностических маркеров венозной тромбоэмболии, и сделать вывод о степени их изученности и эффективности, поскольку в настоящее время не существует маркера в крови, с помощью которого было бы возможно предсказать развитие венозной тромбоэмболии у пациента.

Материалы и методы исследования

Авторами проведен анализ актуальной информации о прогностическом потенциале D-димера, микрочастиц, С-реактивного белка, фактора VIII, растворимого Р-селектина, ингибитора активации плазминогена 1-го типа, фактора фон Виллебранда в базах данных PubMed, Google Scholar, UpToDate, MedScape. Два независимых эксперта выполняли всесторонний поиск литературы с 01.2024 по 06.2024. Критерии включения статей: исследования по данной проблематике, опубликованные в период с 1991 по 2023 годы. В рамках данного исследования были проанализированы 521 научная работа, в итоговый список литературы вошли 53 научные работы. Ключевые слова для поиска работ по данной проблематике: «венозная тромбоэмболия»; «тромбоз глубоких вен»; «тромбоэмболия легочной артерии»; «прогностические маркеры венозной тромбоэмболии»; «Д-димер»; «Р-селектин»; «С-реактивный белок»; «фактор VIII»; «микрочастицы»; «фактор фон

Вилебранда»; PAI-1; venous thromboembolism; deep vein thrombosis; pulmonary embolism; prognostic markers of venous thromboembolism; D-Dimer; P-selectin; C-reactive protein; Factor VIII; microparticles; Von Willebrand factor. При написании данного обзора авторы руководствовались принципами подготовки современных обзоров путем цитирования статей по данной проблематике по протоколу PRISMA [6].

Результаты исследования и их обсуждение

D-димер. Одним из самых простых и чувствительных маркеров, используемых для верификации или исключения диагноза ВТЭ, служит уровень D-димера. D-димеры являются продуктами деградации фибрина, что позволяет выявлять их в организме преимущественно при наличии очага тромбообразования, однако уровень данного маркера может увеличиваться у пожилых людей и при некоторых онкологических, ревматологических и нефрологических заболеваниях [7]. Хотя диагностическая роль уровня D-димеров сейчас не вызывает сомнений, однако имеется очень мало данных об использовании данного маркера для прогнозирования риска развития ВТЭ [7, 8]. В последнее десятилетие было проведено несколько крупных исследований [9–11], оценивающих прогностические факторы возникновения ВТЭ у пациентов с ишемическим инсультом, в результате которых было выявлено, что относительный риск развития тромботических осложнений при повышенном уровне D-димера составляет от 1,1 до 3,5. В метаанализе, проведенном Liu Yandong et. al., была произведена оценка факторов риска ВТЭ и неблагоприятного прогноза у 4382 госпитализированных пациентов с COVID-19 и установлено, что повышение уровня D-димера $>1,0$ мкг/мл было связано с более высоким риском развития ВТЭ, а также с повышением вероятности развития летального исхода ($p<0,05$) [12]. В дополнение к этому следует отметить прогностическую значимость уровня D-димера в пределах референсных значений. По данным Patel Parth et al., у пациентов с отрицательными результатами анализа на уровень D-димера и низким уровнем предтестовой вероятности риск ВТЭ при 3-месячном наблюдении составил 0,37% (4/1094; 95% ДИ: 0,007–0,72 ОР) [13]. На основании данных, полученных в исследовании MESA, уровень D-димера показал сильную связь с риском ВТЭ, до достижения сывороточного уровня примерно 1 мкг/мл отмечалось резкое возрастание ОР, с дальнейшей более плавной тенденцией к росту [14]. Однако было выявлено, что чувствительность данного маркера существенно ниже у лиц в возрасте менее 60 лет, особенно у лиц женского пола с идиопатической эмболией. Авторами было рекомендовано использование более низкого фиксированного порога для D-димера (0,25 мг/л FEU – fibrinogen equivalent units) у пациентов моложе 60 лет, что привело к улучшению чувствительности как к проксимальному (очаг тромбообразования анатомически расположен в подколенной вене и выше), так и к

изолированному дистальному (очаг тромбообразования расположен в венах голени) ТГВ при более низкой специфичности [15].

С-реактивный белок. В последнее десятилетие появляется все больше данных о возможности использования С-реактивного белка (СРБ) как предиктора ВТЭ и непосредственно ТЭЛА. С-реактивный белок является реагентом острой фазы и широко используется в клинической практике в качестве маркера инфекции и/или воспаления, поскольку его синтез быстро и резко (до 10000 раз) увеличивается после повреждения ткани или при развитии инфекционного процесса. СРБ вырабатывается в виде гомопентамерного белка, называемого нативным СРБ (нСРБ), который может необратимо диссоциировать в очагах воспаления и инфекции на пять отдельных мономеров, называемых мономерным СРБ (мСРБ) [16]. До недавнего времени считалось, что в формировании тромбозов основную роль играет триада факторов, описанных еще Вирховым: нарушение реологии крови, повреждение сосудистой стенки и замедление кровотока, однако в ходе последних исследований была доказана роль иммунного компонента и выделено новое понятие – «иммунотромбоз» [17]. Исходя из этих данных, становятся очевидными роль С-реактивного белка в патогенезе ВТЭ и его возможная роль как раннего предиктора. Метаанализ 9 популяционных исследований с участием 81 625 участников, проведенный S.K. Kunutsor и соавторами, показал, что скорректированная оценка риска ВТЭ составила 1,14 (95% ДИ 1,08–1,19) на стандартное отклонение (SD) повышения исходного уровня СРБ [18]. В исследование ARIC, в котором приняли участие более 10 000 участников с 8-летним периодом наблюдения, было обнаружено, что более высокий исходный уровень высокочувствительного С-реактивного белка связан с повышенным риском ВТЭ. Однако в ряде более ранних исследований (LITE, LETS study, Tromso study) данная корреляция не была обнаружена, что объясняется различием в длительности исследований, используемых тест-системах, различиями в исследуемых популяциях. Учитывая противоречивые данные и умеренную связь между уровнем С-реактивного белка и риском ВТЭ, на данный момент невозможно сказать о значимой предикторной роли С-реактивного белка. Кроме того, ни в одном из приведенных исследований не проводилась оценка уровней изоформ СРБ, что требует дополнительного исследования [19].

Фактор VIII. Фактор свертывания VIII (FVIII, антигемофильный глобулин) – это незаменимый гликопротеин плазмы, участвующий в каскаде плазменного гемостаза. FVIII синтезируется в синусоидальных клетках печени, при попадании в кровь образует комплекс с фактором фон Виллебранда, совместно с которым переходит в активную форму и действует как кофактор для фактора IX, многократно ускоряя его активацию. Кроме того, активированный FVIII повышает каталитическую эффективность активированного фактора IX

в реакции активации фактора X. В дополнение к этому, высокие уровни FVIII могут увеличивать риск тромбообразования за счет снижения чувствительности к активированному протеину C, обладающему мощным антикоагулянтным эффектом [20]. В нескольких исследованиях последних лет отмечалась количественная взаимосвязь уровня циркулирующего в плазме FVIII и непосредственного увеличения риска возникновения ВТЭ [21, 22]. В исследовании, выполненном Rietveld и соавторами [23], была произведена оценка уровней циркулирующих факторов свертывания и рассчитан риск возникновения ВТЭ у 2377 обследуемых с впервые выявленной ВТЭ и у 2940 относительно здоровых пациентов. При анализе результатов было выявлено, что уровни FVIII и фактора фон Виллебранда имеют самую сильную связь из всех факторов свертывания с риском возникновения ВТЭ, и эта связь не зависит от ИМТ, основного заболевания или уровня СРБ. Кроме того, было обнаружено, что относительные риски составили 15,0 (95% ДИ 8,6–26,1) для ТЭЛА, 27,8 (95% ДИ 16,9–45,8) для ТГВ и 43,2 (95% ДИ 16,6–122,5) для ТЭЛА с ТГВ, что позволяет предположить, что уровни FVIII играют различную роль в этиологии ТЭЛА и ВТЭ. В исследовании D. Basarić и соавторов была выявлена взаимосвязь повышения уровня FVIII с возрастом: активность фактора VIII начинает повышаться уже после 40 лет и достигает средних значений 1,45 МЕ/мл, близких к пороговому значению (1,5 МЕ/мл), демонстрируя статистически значимую разницу по сравнению с лицами моложе 40 лет ($p=0,001$). Данное открытие имеет большое значение ввиду наличия корреляции, обнаруженной в более раннем исследовании [24]: риск впервые выявленной ВТЭ или рецидива ВТЭ увеличивается на 10% и 24% соответственно при каждом увеличении активности FVIII на 10 МЕ/дЛ. В некоторых исследованиях указывалась возможность использования данного фактора как прогностического маркера ВТЭ, однако его значимость и целесообразность применения остаются под вопросом и требуют дальнейших исследований.

Микрочастицы. Микрочастицы (МЧ) представляют собой небольшие пузырьки размером менее 1 микрона, полученные из различных типов клеток, включая тромбоциты, моноциты, эндотелиальные и раковые клетки [25]. МЧ образуются из мембранных пузырьков, высвобождаемых с поверхности клетки при протеолизе цитоскелета. МЧ выбрасывают в кровеносное русло множество прокоагулянтных молекул, таких как анионные фосфолипиды, тканевой фактор роста (ТФР), участвующих в «сборке» компонентов каскада гемостаза. Высокие уровни циркулирующих МЧ связаны с различными заболеваниями, повреждением сосудов, воспалением, активацией системы гемостаза и ангиогенезом [26]. Поскольку отсутствует стандартизация аналитических методов выявления МЧ, существует расхождение между результатами различных исследований, оценивающих прогностическую роль данного маркера [27]. В метаанализе C.J. Cui, в котором производилась оценка риска ВТЭ у

онкологических больных, было установлено, что риск ВТЭ выше у пациентов, у которых был высокий уровень МЧ-носителей-ТФР (ОР=1,76, 95% ДИ: 1,21–2,56), что основывалось на данных, полученных в исследованиях Bharthuar, Sartori и Zwicker [28]. В исследовании X. Zang и соавторов, в которое были включены 106 пациентов с травмой и 53 здоровых обследуемых, было выявлено, что повышение уровня циркулирующих МЧ (в особенности экспонирующих фосфатидилсерин (ФС) и гепатоцеллюлярных МЧ (ГМЧ)) независимыми прогностическими маркерами развития ВТЭ у данных пациентов (для МЧ: В=0,442, ОР=1,556, ДИ:1,299, 1,862; $p<0.0001$). Также было установлено, что при использовании печеночного прокоагулянтного индекса (ППИ), вычисленного по формуле: $ППИ = (0,442) \times \text{ФС} + \text{ГМЧ (количество/мкл)} + (-0,183) \times \text{альбумин (г/л)} + 4,644$), диагностическая способность определения уровня МЧ достигает 0,9150 ($p<0,0001$, 95% ДИ от 0,8700 до 0,9590). Чувствительность ППИ для выявления риска ВТЭ составляла 77,40%, а специфичность – 93,20%, 89,13% PPV и 80,00% NPV. Использование данного показателя требует дальнейшего исследования для определения возможности применения у других групп пациентов [29]. Также прокоагулянтная роль МЧ различного происхождения была подтверждена в исследовании О. Melnichnikova и соавторов, в котором была произведена оценка зависимости уровня циркулирующих МЧ и теста генерации тромбина у пациентов с глиомой и здоровых обследуемых. В группе пациентов с глиомой отмечались статистически значимое увеличение количества МЧ тромбоцитарного и эндотелиального происхождения по сравнению с контрольной группой ($p=0,002$ и $0,0003$ соответственно), а также положительная корреляция количества МЧ тромбоцитарного происхождения и показателя теста генерации тромбина: эндогенного тромбинового потенциала ($r=0,62$; $p<0,05$) [30]. Также стоит упомянуть исследование S.S. Signorelli и соавторов, в котором также было обнаружено значимое повышение уровня МЧ у пациентов с подтвержденным ВТЭ по сравнению с контрольной группой [31]. Хотя в литературе неоднократно отмечалась прогностическая роль МЧ для предикции ВТЭ, на данный момент исследователи не могут дать четкого ответа о целесообразности применения данного маркера, данный вопрос требует дополнительных исследований [32].

Растворимый Р-селектин. Повышенные уровни растворимого Р-селектина и PAI-1 (ингибитор активации плазминогена 1-го типа) также наблюдались среди пациентов с повышенным риском тромбообразования [33]. Р-селектин – молекула клеточной адгезии, одноцепочечный гликопротеин, который содержится в альфа-гранулах тромбоцитов и тельцах Вейбеля-Паладе эндотелиальных клеток [34, 35]. После активации клеток эндотелия сосудов тельца Вейбеля-Паладе перемещаются к поверхности клетки и встраивают Р-селектин в просветную плазматическую мембрану, частично выделяясь в растворимой форме. Здесь Р-селектин связывает лейкоциты, принимая участие в их ролинге, и тромбоциты, что приводит

к локальному отложению фибрина и распространению тромбоза [36–38]. В нескольких исследованиях уровень растворимого Р-селектина был повышен у пациентов с ТГВ, и его уровень снижался в процессе терапии [39, 40]. Участие Р-селектина в тромбообразовании также доказывают исследования *in vitro* и на животных, которые показали, что ингибирование взаимодействия Р-селектина с его лигандом PSGL-1 способствует снижению массы тромба, уменьшению образования тромбов и меньшей аккумуляции лейкоцитов [41].

Уровень растворимого Р-селектина более 90 нг/мл в комбинации с результатом 2 балла и более по шкале Уэллса со специфичностью 96% предсказывал диагноз ТГВ, а по снижению уровня Р-селектина менее 60 нг/мл при результате по шкале Уэллса менее 2 баллов подтверждали отсутствие ТГВ с чувствительностью 99% и специфичностью 33% [39]. По результатам другого исследования была также показана эффективность комбинации повышения уровня Р-селектина выше 90 нг/мл и использования шкалы Уэллса в подтверждении диагноза ТГВ, но при этом сделан вывод о большей эффективности использования D-димера как фактора, исключающего наличие заболевания, чем Р-селектина [40]. Поскольку уровень растворимого Р-селектина в плазме крови отличается у мужчин и женщин, Samantha Swamy и соавторы исследовали, кроме связи между уровнями Р-селектина в плазме и риском будущих ВТЭ в целом, также и уровень маркера у мужчин и женщин отдельно в гнездовом исследовании «случай-контроль». При анализе 415 случаев и 843 контролей была выявлена ассоциация между повышенным уровнем растворимого Р-селектина в группе 4-го квартиля ($>44,3$ нг/мл) и увеличением риска ВТЭ у женщин, но не у мужчин, для которых более высокие уровни Р-селектина, по-видимому, были связаны с более низким риском ВТЭ. Однако не прослеживалась корреляция увеличения концентрации маркера и повышения риска ВТЭ в общей популяции, хотя авторы заявляют о необходимости проведения дополнительных исследований для подтверждения полученных результатов [35].

РАI-1 (ингибитор активации плазминогена 1). Ингибитор активации плазминогена 1 (РАI-1) – ингибитор сериновой протеазы, выполняющий функцию регулятора фибринолиза и нарушающий процесс превращения плазминогена в плазмин [42]. Увеличивая время лизиса кровяного сгустка, РАI-1, по-видимому, повышает вероятность тромбообразования и развития венозной тромбоэмболии [43].

Исследования этой гипотезы начались еще в конце XX века, и результаты оказались противоречивы. Ridker и соавторы, Lowe и соавторы, Crowther и соавторы, Aaron R. Folsom и соавторы не нашли ассоциации между уровнями РАI-1 и других молекул, участвующих в процессе фибринолиза, и риском развития или рецидива ВТЭ [43–45], тогда как по результатам исследования Schulman и Wiman авторы сделали противоположный вывод [46]. Meltzer и соавторы в результате анализа фибринолитической активности и уровней маркеров ослабления

фибринолиза, в том числе PAI-1, в крови 770 больных с ВТЭ и 743 пациентов контрольной группы обнаружили связь повышенного уровня PAI-1 как одного из показателей гипофибринолиза с вероятностью венозной тромбоэмболии [47].

Для оценки эффективности измерения концентрации ингибитора активации плазминогена 1 у прооперированных пациентов с травматическим переломом нижней конечности для предикции ТГВ Jie Cheng и соавторы произвели ретроспективный анализ клинических данных 63 пациентов, разделенных на группы в зависимости от наличия ТГВ и его отсутствия. В результате исследования было выявлено значительное повышение уровня PAI-1, так же как и уровней фибриногена и D-димера, у пациентов с ТГВ; был сделан вывод о значимости мониторинга уровней этих маркеров в крови для предикции послеоперационного тромбоза [48].

При ожирении наблюдаются хронический воспалительный процесс и ослабленный фибринолиз, что связано с измененной экспрессией цитокинов, гормонов и биоактивных молекул в жировой ткани, получивших собирательное понятие «адипокины». Одним из адипокинов является и ингибитор активации плазминогена 1. Разделение пациентов в зависимости от концентрации PAI-1 на тертили в исследовании F. Tobias и соавторов позволило охарактеризовать фенотипы пациентов в каждой группе с учетом ИМТ. Авторы при анализе 383 случаев ВТЭ и 782 пациентов группы контроля показали, что уровень PAI-1 ассоциирован с повышением риска ВТЭ и повышением риска тромбоза у пациентов с ожирением. Кроме того, как и в прошлых исследованиях, была показана зависимость повышения уровня PAI-1 от наличия артериальных сердечно-сосудистых заболеваний [42].

Так, учитывая противоречивые результаты проанализированных исследований, консенсус в вопросе эффективности измерения уровня PAI-1 как предиктивного маркера тромбоза или ВТЭ пока не достигнут, необходимы дополнительные исследования для того, чтобы доказать целесообразность его использования.

Фактор фон Виллебранда. Фактор фон Виллебранда (von Willebrand Factor, vWF) – основной компонент системы гемостаза, гликопротеин, который синтезируется в эндотелиальных клетках и мегакариocyтах. Молекулы фактора прикрепляются к местам повреждения на поверхности артериол и капилляров и разворачиваются. На развернутой молекуле фактора фон Виллебранда обнажаются участки, взаимодействующие с рецепторами на мембране тромбоцитов. После связывания с нитями гликопротеина тромбоциты активируются, и к ним дополнительно прикрепляются циркулирующие в сосудах тромбоциты, что приводит к тромбообразованию [49]. Кроме того, vWF защищает фактор VIII от разрушения, поэтому их концентрации в крови взаимосвязаны [50].

Ассоциация уровня vWF в плазме крови с риском тромботических осложнений была обнаружена в нескольких исследованиях «случай-контроль». Достоверно значимое отличие концентрации фактора описали Sweta Rajpal и соавторы: среди пациентов с ВТЭ его средний уровень составил 177,3 МЕ/дл, тогда как в группе контроля этот показатель достиг лишь 129,7 МЕ/дл ($p<0,001$) [50]. В результате анализа концентрации vWF в крови 30 пациентов с ВТЭ и 30 здоровых людей было также выявлено его значительное повышение в опытной группе ($p<0,0001$) [51]. Подобные выводы были сделаны и в нескольких других исследованиях «группа-контроль» [18, 52]. Однако для подтверждения корреляции между уровнем фактора фон Виллебранда и риском ВТЭ были необходимы проспективные исследования.

Проспективное исследование, проведенное Magnus S. Edvardsen и соавторами, включило в себя оценку уровня vWF с распределением на квартили с учетом характеристик и анамнеза пациентов и наличия спровоцированных или неспровоцированных ТГВ или ВТЭ среди 414 пациентов и 843 участников группы контроля. По полученным данным анализ подгрупп показал, что повышенные уровни vWF в плазме были связаны с повышенным риском неспровоцированных ВТЭ и ТГВ, тогда как для спровоцированных ВТЭ и ТЭЛА не наблюдалось никакой связи. После корректировки по возрасту и полу у участников из верхнего квартиля отношение шансов ВТЭО было в 1,5 раза выше, чем у участников из нижнего квартиля ($p<0,001$) [53].

Заключение. Таким образом, поиск предиктивного высокоспецифичного и высокочувствительного биомаркера ВТЭ и ТГВ все еще остается необходимым и актуальным направлением для научного сообщества. Из рассмотренных выше биомаркеров принятым к использованию и наиболее изученным маркером является концентрация в крови D-димера, однако его чувствительность в некоторых клинических ситуациях остается сомнительной. Остальные биомаркеры: концентрации СРБ, фактора VIII, vWF, растворимого Р-селектина, PAI-1, а также циркулирующих МЧ – требуют более подробного изучения в проспективных клинических исследованиях с большими выборками, тем не менее, существующие исследования указывают на их высокий предиктивный потенциал. Кроме того, очевидна необходимость стандартизации методов измерения уровней биомаркеров в крови, установления единых алгоритмов и пороговых значений для применения в клинической практике. Разработка новых методов прогнозирования развития тромбоза глубоких вен и венозной тромбоэмболии позволит начать профилактику на ранних этапах и снизить смертность от указанных состояний.

Список литературы

1. Nicklas J.M., Gordon A.E., Henke P.K. Resolution of Deep Venous Thrombosis: Proposed Immune Paradigms // International Journal of Molecular Sciences. 2020. Vol. 21. Is. 6. P. 2080. DOI: 10.3390/ijms21062080.
2. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Das S.R., Delling F.N., Djousse L., Elkind M.S.V., Ferguson J.F., Fornage M., Jordan L.C., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Kwan T.W., et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2019 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation. 2019. Vol. 139. Is. 10. P. e56-e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
3. Tøndel B.G., Morelli V.M., Hansen J.B., Braekkan S.K. Risk factors and predictors for venous thromboembolism in people with ischemic stroke: A systematic review // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2022. Vol. 20. Is. 10. P. 2173-2186. DOI: 10.1111/jth.15813.
4. Willich S.N., Chuang L.H., van Hout B., Gumbs P., Jimenez D., Kroep S., Bauersachs R., Monreal M., Agnelli G., Cohen A. Pulmonary embolism in Europe — Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work // Thrombosis Research. 2018. Vol. 170. P. 181-91. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.02.009.
5. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., Huisman M.V., Humbert M., Jennings C.S., Jiménez D., Kucher N., Lang I.M., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Ní Áinle F., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., et al. ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // European Heart Journal. 2020. Vol. 41. Is. 4. P. 543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.
6. Белобородов В.А., Воробьев В.А., Семинский И.Ж. Порядок выполнения систематического обзора и мета-анализа по протоколу PRISMA // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. 2023. № 12. С. 5-9.
7. Kong X.L., Zhang X., Zhang S.J., Zhang L. Plasma level of D-dimer is an independent diagnostic biomarker for deep venous thrombosis in patients with ischemic stroke // Current Neurovascular Research. 2016. Vol. 13. Is. 2. P. 100-106. DOI: 10.2174/1567202613666160316154349.
8. Li S.Y., Feng L., Xiao M.J., Chen S.Y., He J.C., Wang Z. Derivation and validation of a clinical prediction scale for isolated distal deep venous thrombosis in patients after acute ischemic stroke // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2017. Vol. 26. Is. 10. P. 2087-2092. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.027.
9. Wang Y., Shi Y., Dong Y., Dong Q., Ye T., Fang K. Clinical risk factors of asymptomatic deep venous thrombosis in patients with acute stroke // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2019. Vol. 25. P. 1076029619868534. DOI: 10.1177/1076029619868534.

10. Yin D., Shao P., Liu Y. Elevated lipoprotein (a) levels predict deep vein thrombosis in acute ischemic stroke patients // *NeuroReport*. 2016. Vol. 27. Is. 1. P. 39-44. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000496.
11. Balogun I.O., Roberts L.N., Patel R., Pathansali R., Kalra L., Arya R. Clinical and laboratory predictors of deep vein thrombosis after acute stroke // *Thrombosis Research*. 2016. Vol. 142. P. 33-39. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.04.002.
12. Liu Y., Cai J., Wang C., Jin J., Qu L. A systematic review and meta-analysis of incidence, prognosis, and laboratory indicators of venous thromboembolism in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2021. Vol. 9. Is. 5. P. 1099-1111. DOI: 10.1016/j.jvsv.2021.01.012.
13. Patel P., Patel P., Bhatt M., Braun C., Begum H., Nieuwlaat R., Khatib R., Martins C.C., Zhang Y., Etxeandia-Ikobaltzeta I., Varghese J., Alturkmani H., Bahaj W., Baig M., Kehar R., Mustafa A., Ponnappureddy R., Sethi A., Thomas M., Wooldridge D., Lim W., Bates S.M., Lang E., Le G. G., Haramati L.B., Kline J., Righini M., Wiercioch W., Schünemann H., Mustafa R.A. Systematic review and meta-analysis of outcomes in patients with suspected pulmonary embolism // *Blood Advances*. 2021. Vol. 5. Is. 8. P. 2237-2244. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002398.
14. Evensen L.H., Folsom A.R., Pankow J.S., Hansen J.B., Allison M.A., Cushman M., Lutsey P.L. Hemostatic factors, inflammatory markers, and risk of incident venous thromboembolism: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021. Vol. 19. Is. 7. P. 1718-1728. DOI: 10.1111/jth.15315.
15. Prochaska J.H., Frank B., Nagler M., Lamparter H., Weißer G., Schulz A., Eggebrecht L., Göbel S., Arnold N., Panova-Noeva M., Hermanns I., Pinto A., Konstantinides S., Ten Cate H., Lackner K.J., Münzel T., Espinola-Klein C., Wild P.S. Age-related diagnostic value of D-dimer testing and the role of inflammation in patients with suspected deep vein thrombosis // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. Is. 1. P. 4591. DOI: 10.1038/s41598-017-04843-x.
16. Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Покровский С.Н. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26. №6. С. 128-134. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4138.
17. von Bruhl M.L., Stark K., Steinhart A., Chandraratne S., Konrad I., Lorenz M. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo // *Journal of Experimental Medicine*. 2012. Vol. 209. Is. 4. P. 819-835. DOI: 10.1084/jem.20112322.
18. Kunutsor S.K., Seidu S., Blom A.W., Khunti K., Laukkanen J.A. Serum c-reactive protein increases the risk of venous thromboembolism: A prospective study and meta-analysis of published prospective evidence // *European Journal of Epidemiology*. 2017. Vol. 32. Is. 8. P. 657–667. DOI: 10.1007/s10654-017-0277-4.

19. Dix C., Zeller J., Stevens H., Eisenhardt S.U., Shing K.S.C.T., Nero T.L., Morton C.J., Parker M.W., Peter K., McFadyen J.D. C-reactive protein, immunothrombosis and venous thromboembolism // *Frontiers in immunology*. 2022. Vol. 13. P. 1002652. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1002652.
20. Turner N.A., Moake J.L. Factor VIII Is Synthesized in Human Endothelial Cells, Packaged in Weibel-Palade Bodies and Secreted Bound to ULVWF Strings // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10. P. e0140740. DOI: 10.1371/journal.pone.0140740.
21. Bouwens E.A., Mourik M.J., van den Biggelaar M., Eikenboom J.C., Voorberg J., Valentijn K.M., Mertens K. Factor VIII alters tubular organization and functional properties of von Willebrand factor stored in Weibel-Palade bodies // *Blood*. 2011. Vol. 118. Is. 22. P. 5947-56. DOI: 10.1182/blood-2011-05-355354.
22. Rietveld I.M., Lijfering W.M., le Cessie S., Bos M.H.A., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Cannegieter S.C. High Levels of Coagulation Factors and Venous Thrombosis Risk: Strongest Association for Factor VIII and von Willebrand Factor // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019. Vol. 17. P. 99–109. DOI: 10.1111/jth.14343.
23. Gkana A., Papadopoulou A., Mermiri M., Beltsios E., Chatzis D., Malli F., Adamou A., Gourgoulialis K., Mavrovounis G., Pantazopoulos I. Contemporary Biomarkers in Pulmonary Embolism Diagnosis: Moving beyond D-Dimers // *Journal of Personalized Medicine*. 2022. Vol. 12. Is. 10. P. 1604. DOI: 10.3390/jpm12101604.
24. Basaric D., Saracevic M., Bosnic V., Vlatkovic A., Tomic B., Kovac M. Factor VIII Activity in Relation to the Type of Thrombosis and Patient's Risk Factors for Thrombosis, Age, and Comorbidity // *The Eurasian Journal of Medicine*. 2023. Vol. 55. Is. 1. P. 9-13. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2023.22072.
25. Anghel L., Sascău R., Radu R., Stătescu C. From Classical Laboratory Parameters to Novel Biomarkers for the Diagnosis of Venous Thrombosis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. Is. 6. P. 1920. DOI: 10.3390/ijms21061920.
26. Campello E., Spiezia L., Radu C.M., Simioni P. Microparticles as biomarkers of venous thromboembolic events // *Biomarkers in Medicine*. 2016. Vol. 10. Is. 7. P. 743–755.
27. Gezelius, E., Flou Kristensen, A., Bendahl, P. O., Hisada, Y., Risom Kristensen, S., Ek, L., Bergman, B., Wallberg, M., Falkmer, U., Mackman, N., Pedersen, S., Belting, M. Coagulation biomarkers and prediction of venous thromboembolism and survival in small cell lung cancer: A sub-study of RASTEN—A randomized trial with low molecular weight heparin // *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13. Is. 11. P. e0207387. DOI: 10.1371/journal.pone.0207387

28. Cui C.J., Wang G.J., Yang S., Huang S.K., Qiao R., Cui W. Tissue Factor-bearing MPs and the risk of venous thrombosis in cancer patients: A meta-analysis // *Scientific Reports*. 2018. 8. Is. 1. P. 1675. DOI: 10.1038/s41598-018-19889-8.
29. Zang X., Su Y., Zhang W., Cao X., Li C., Lu S., Zhao H., Chen Y., Liang C., Wu J. Hepatocyte-derived Microparticles as Novel Biomarkers for the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis in Trauma Patients // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2023. Vol. 29. P. 10760296231153400. DOI: 10.1177/10760296231153400.
30. Melnichnikova O., Zhilenkova Y., Sirotkina O., Zolotova E., Pishchulov K., Tastanbekov M., Paltsev A., Simakova M. Circulating Small Extracellular Vesicles Profiling and Thrombin Generation as Potential Markers of Thrombotic Risk in Glioma Patients // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9. P. 789937. DOI: 10.3389/fcvm.2022.789937.
31. Signorelli S.S., Oliveri Conti G., Fiore M., Cangiano F., Zuccarello P., Gaudio A., Ferrante M. Platelet-Derived Microparticles (MPs) and Thrombin Generation Velocity in Deep Vein Thrombosis (DVT): Results of a Case-Control Study // *Vascular Health and Risk Management*. 2020. Vol. 16. P. 489-495. DOI: 10.2147/VHRM.S236286.
32. Wang M., Fu Y., Xu L., Xiao L., Yue Y., Liu S., Huang Q., Li S., Li Y. Diagnostic value of platelet-derived microparticles in pulmonary thromboembolism: A population-based study // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018. Vol. 16. Is. 4. P. 3099-3106. DOI: 10.3892/etm.2018.6579.
33. Hisada Y., Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis // *Blood*. 2017. Vol. 130. Is. 13. P. 1499-1506. DOI: 10.1182/blood-2017-03-743211.
34. Павлов О.В., Чепанов С.В., Селютин А.В., Сельков С.А. Тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия: иммунорегуляторная роль и патофизиологическое значение // *Медицинская иммунология*. 2022. Т. 24. №5. С. 871-888. DOI: 10.15789/1563-0625-PLI-2511.
35. Swamy S., Ueland T., Hansen J.B., Snir O., Brækkan S.K. Plasma levels of P-selectin and future risk of incident venous thromboembolism // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023. Vol. 21. Is. 9. P. 2451-2460. DOI: 10.1016/j.jtha.2023.04.038.
36. Anghel L., Sascău R., Radu R., Stătescu C. From Classical Laboratory Parameters to Novel Biomarkers for the Diagnosis of Venous Thrombosis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. Is. 6. P. 1920. DOI: 10.3390/ijms21061920.
37. Borgel D., Bianchini E., Lasne D., Pascreau T., Saller F. Inflammation in deep vein thrombosis: a therapeutic target? // *Hematology*. 2019. Vol. 24. Is. 1. P. 742-750. DOI: 10.1080/16078454.2019.1687144.

38. Schutzman L.M., Rigor R.R., Khosravi N., Galante J.M., Brown I.E. P-Selectin Is Critical for De Novo Pulmonary Arterial Thrombosis Following Blunt Thoracic Trauma // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2019. Vol. 86. Is. 4. P. 583-591. DOI: 10.1097/TA.0000000000002166.
39. Ramacciotti E., Blackburn S., Hawley A.E., Vandy F., Ballard-Lipka N., Stabler C., Baker N., Guire K.E., Rectenwald J.E., Henke P.K., Myers D.D. Jr, Wakefield T.W. Evaluation of soluble P-selectin as a marker for the diagnosis of deep venous thrombosis // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011 Vol. 17. Is. 4. P. 425-431. DOI: 10.1177/1076029611405032.
40. Vandy F.C., Stabler C., Eliassen A.M., Hawley A.E., Guire K.E., Myers D.D., Henke P.K., Wakefield T.W. Soluble P-selectin for the diagnosis of lower extremity deep venous thrombosis // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2013. Vol. 1. Is. 2. P. 117-1125. DOI: 10.1016/j.jvsv.2012.09.001.
41. Wong D.J., Park D.D., Park S.S., Haller C.A., Chen J., Dai E., Liu L., Mandhapat A.R., Eradi P., Dhakal B., Wever W.J., Hanes M., Sun L., Cummings R.D., Chaikof E.L. A PSGL-1 glycomimetic reduces thrombus burden without affecting hemostasis // *Blood*. 2021. Vol. 138. Is. 13. P. 1182-1193. DOI: 10.1182/blood.2020009428.
42. Frischmuth T., Hindberg K., Aukrust P., Ueland T., Braekkan S.K., Hansen J.B., Morelli V.M.. Elevated plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 are associated with risk of future incident venous thromboembolism // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022. Vol. 20. Is 7. P. 1618-1626. DOI: 10.1111/jth.15701.
43. Folsom A.R., Cushman M., Heckbert S.R., Rosamond W.D., Aleksic N. Prospective study of fibrinolytic markers and venous thromboembolism // *Journal of Clinical Epidemiology*. 2003. Vol. 56. Is. 6. Is. 598-603. DOI: 10.1016/s0895-4356(03)00052-0.
44. Ridker P.M., Vaughan D.E., Stampfer M.J., Manson J.E., Shen C., Newcomer L.M., Goldhaber S.Z., Hennekens C.H. Baseline fibrinolytic state and the risk of future venous thrombosis. A prospective study of endogenous tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor // *Circulation*. 1992. Vol. 85. Is. 5. P. 1822-1827. DOI: 10.1161/01.cir.85.5.1822.
45. Lowe G.D., Haverkate F., Thompson S.G., Turner R.M., Bertina R.M., Turpie A.G., Mannucci P.M. Prediction of deep vein thrombosis after elective hip replacement surgery by preoperative clinical and haemostatic variables: the ECAT DVT Study. European Concerted Action on Thrombosis // *Thrombosis and Haemostasis*. 1999. Vol. 81. Is. 6. P. 879-86. PMID: 10404761.
46. Crowther M.A., Roberts J., Roberts R., Johnston M., Stevens P., Skingley P., Patrassi G.M., Sartori M.T., Hirsh J., Prandoni P., Weitz J.I., Gent M., Ginsberg J.S. Fibrinolytic variables in patients with recurrent venous thrombosis: a prospective cohort study // *Thrombosis and Haemostasis*. 2001. Vol. 85. Is. 3. P. 390-394. PMID: 11307802.

47. Meltzer M.E., Lisman T., de Groot P.G., Meijers J.C., le Cessie S., Doggen C.J., Rosendaal F.R. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1 // *Blood*. 2010. Vol. 116. Is. 1. Is. 113-121. DOI: 10.1182/blood-2010-02-267740.
48. Cheng J., Fu Z., Zhu J., Zhou L., Song W. The predictive value of plasminogen activator inhibitor-1, fibrinogen, and D-dimer for deep venous thrombosis following surgery for traumatic lower limb fracture // *Annals of Palliative Medicine*. 2020. Vol. 9. Is. 5. P. 3385-3392. DOI: 10.21037/apm-20-1604.
49. Avdonin P.P., Tsvetaeva N., Goncharov N., Rybakova Yu., Trufanov S., Tsitrina A., Avdonin P.V. Von Willebrand Factor in Health and Disease // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. 2021. Vol. 15. P. 201–218. DOI: 10.1134/S1990747821040036.
50. Rajpal S., Ahluwalia J., Kumar N., Malhotra P., Uppal V. Elevated Von Willebrand Factor Antigen Levels are an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism: First Report from North India // *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2019. Vol. 35. Is. 3. P. 489-495. DOI: 10.1007/s12288-019-01092-y.
51. Karakaya B., Tombak A., Serin M.S., Tiftik N. Change in plasma a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type-1 repeats-13 and von Willebrand factor levels in venous thromboembolic patients // *Hematology*. 2016. Vol. 21. Is. 5. P. 295-299. DOI: 10.1080/10245332.2015.1125079.
52. Payne A.B., Miller C.H., Hooper W.C., Lally C., Austin H.D. High factor VIII, von Willebrand factor, and fibrinogen levels and risk of venous thromboembolism in blacks and whites // *Ethnicity and Disease*. 2014. Vol. 24. Is. 2. P. 169-174. PMID: 24804362.
53. Edvardsen M.S., Hindberg K., Hansen E.S., Morelli V.M., Ueland T., Aukrust P., Brækkan S.K., Evensen L.H., Hansen J.B. Plasma levels of von Willebrand factor and future risk of incident venous thromboembolism // *Blood Advances*. 2021. Vol. 5. Is. 1. P. 224-232. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003135.