

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-134-140



# Проблемы прогнозирования риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

С.В. Игнатьев, А.В. Лянгузов, Е.С. Фокина, Н.А. Зорина, К.А. Воробьев

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, 72

**Контакты:** Сергей Викторович Игнатьев [feb74@yandex.ru](mailto:feb74@yandex.ru)

В последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости злокачественными лимфомами, которые относятся к числу онкологических заболеваний с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Развитие ВТЭО приводит к вынужденным перерывам программной терапии, росту летальности и значительному увеличению расходов на лечение. Применение антикоагулянтов является эффективным методом профилактики ВТЭО. Несмотря на большое количество исследований, посвященных этой проблеме, вопросы стратификации риска ВТЭО и установления показаний к антикоагулянтной терапии при лимфомах до конца не решены. В статье представлены обзор литературы и собственные клинические наблюдения, касающиеся оценки риска ВТЭО и их реализации у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Показано, что существующие системы оценки (шкалы) риска ВТЭО у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями далеки от совершенства и зачастую не совпадают с клиническими проявлениями. Поиск дополнительных критериев, характеризующих состояние системы гемостаза, может повысить прогностическую ценность этих шкал, оптимизировать профилактическую антикоагулянтную терапию и привести к снижению частоты развития ВТЭО у этой категории пациентов.

**Ключевые слова:** лимфопролиферативное заболевание, оценка риска тромбоэмболических осложнений, гиперкоагуляция

**Для цитирования:** Игнатьев С.В., Лянгузов А.В., Фокина Е.С. и др. Проблемы прогнозирования риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Онкогематология 2022;17(2):134–40. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-134-140.

## Issue of predicting the risk of thromboembolic complications in patients with lymphoproliferative diseases

S.V. Ignatiev, A.V. Lyanguzov, E.S. Fokina, N.A. Zorina, K.A. Vorobiev

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 610027, Russia

**Contacts:** Sergey Viktorovich Ignatiev [feb74@yandex.ru](mailto:feb74@yandex.ru)

The incidence of malignant lymphomas has been increasing in recent years worldwide. These diseases are often accompanied by venous thromboembolic complications (VTEC). The development of VTEC leads to interrupting of therapy, increasing mortality and significant rising of treatment costs. Anticoagulants are effective in VTEC prophylaxis. Prescribing of anticoagulant therapy is based on VTEC different risk scales, which are far from perfect. The search of additional features for hemostasis assessment can increase the prognostic value of these scales. The optimization of VTEC risk scales can improve efficacy of anticoagulant therapy and decrease an incidence of thrombotic events in patient with malignant lymphomas. The article presents a literature review and own clinical observations regarding the VTEC risk assessment in patients with lymphoproliferative diseases.

**Key words:** lymphoproliferative disease, thrombotic risk assessment, hypercoagulation

**For citation:** Ignatiev S.V., Lyanguzov A.V., Fokina E.S. et al. Issue of predicting the risk of thromboembolic complications in patients with lymphoproliferative diseases. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(2):134–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-134-140.

## Введение

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости злокачественными лимфомами во всем мире, наиболее характерный для экономически развитых стран [1]. Несмотря на разнообразие нозологических форм, все лимфомы относятся к числу онкологических заболеваний с высоким риском венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [2]. Агрессивное течение лимфомы, III и IV стадии заболевания, поражение центральной нервной системы [3, 4], цитостатическая терапия, наличие В-симптомов, индекс массы тела, превышающий 30, являются факторами, наиболее часто predisposing к развитию ВТЭО у этой группы пациентов [5]. Отмечено увеличение риска развития ВТЭО после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), которая все чаще применяется при рецидивирующем или рефрактерном течении лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ). Это может быть связано с повреждениями эндотелия и развитием реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов аллогенной ТГСК [6, 7]. Неуклонный рост частоты развития ВТЭО среди госпитализированных пациентов с онкологическими заболеваниями ведет к вынужденным перерывам программного лечения, росту летальности и значительному увеличению расходов на лечение [8, 9].

Эффективным методом предотвращения ВТЭО у пациентов с неопластическими процессами является профилактическое назначение антикоагулянтной терапии, что связано со значительным риском развития тяжелых кровотечений [10, 11]. Выделение группы высокого риска ВТЭО с последующим назначением профилактической антикоагулянтной терапии позволяет персонализированно подходить к ведению онкогематологических больных [12].

В онкологии и онкогематологии используются различные системы определения риска ВТЭО [13–15], наиболее распространенная из них — шкала Khorana [2]. Системы оценки риска ВТЭО у пациентов с ЛПЗ включают шкалу оценки ВТЭО у больных множественной миеломой, принимающих талидомид или леналидомид [16], шкалу ThroLy [17]. Несмотря на применение таких систем оценки, данные литературы свидетельствуют о том, что проблема профилактики ВТЭО у пациентов с ЛПЗ не решена.

Новые подходы и дополнительные критерии могут обеспечить более точную стратификацию риска ВТЭО, своевременное назначение профилактической антикоагулянтной терапии и снижение расходов на лечение у этой категории пациентов.

Представляем клинические наблюдения пациентов с ЛПЗ, получавших лечение в гематологической клинике Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови ФМБА России.

## Клинический случай 1

**Пациентка Б., 69 лет, с диагнозом:** анпластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная (CD20<sup>+</sup>), стадия IVB, поздний рецидив с поражением внутригрудных лимфатических узлов, легочной ткани, печени, костного мозга; ишемическая болезнь сердца; стенокардия напряжения, II функциональный класс; суправентрикулярная экстрасистолия; хроническая сердечная недостаточность, II функциональный класс.

Факторы риска ВТЭО, учитываемые различными оценочными шкалами, включали ЛПЗ, анемию, экстранодальное поражение (объемное образование корня левого легкого), вовлечение органов средостения, протокол химиотерапии RGD (ритуксимаб, гемцитабин, дексаметазон). Выявлены признаки гиперкоагуляционного состояния — увеличение концентрации D-димера до 1,3 мкг/мл, фибриногена до 4,74 г/л в коагулограмме, а также увеличение стационарной ( $V_{st}$ ) с 32,1 мкм/мин (норма 20–29 мкм/мин), начальной ( $V_i$ ) скорости роста сгустка — 64,4 мкм/мин (норма 38–56 мкм/мин), размера сгустка (CS) — 1327 мкм (норма 800–1200 мкм) и его плотности (D) — 33875 усл. ед. (норма 15000–32000 усл. ед.) по данным тромбодинамики.

Несмотря на выявленные факторы риска и признаки гиперкоагуляции, оценка по шкале Khorana соответствовала умеренному риску (2 балла), по шкале Vienna (модель А) — умеренному риску (2 балла), профилактика ВТЭО не назначалась. Шкала ThroLy на момент госпитализации в клинической практике не использовалась, проведенная ретроспективно на основании этой шкалы оценка выявила высокий риск ВТЭО (4 балла).

На 6-е сутки цитостатической терапии у пациентки наблюдались отек и увеличение объема левого плеча и предплечья. Тромбоз левой подключичной и внутренней яремной вены слева верифицирован дуплексным ультразвуковым исследованием. Длительное проведение антикоагулянтной терапии и наличие сопутствующей соматической патологии не позволили продолжить терапию спасения.

## Клинический случай 2

**Пациент П., 24 лет, был госпитализирован для проведения 4-го курса химиотерапии BEACOPP-14** (доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, прокарбазин, преднизолон, винкристин, блеомицин). Диагноз: лимфома Ходжкина, стадия IIIA, вариант нодулярного склероза, с поражением периферических и внутригрудных лимфатических узлов, селезенки.

Установленные факторы риска ВТЭО включали ЛПЗ, вовлечение средостения, химиотерапию (протокол BEACOPP-14) и применение глюкокортикоидов. На гиперкоагуляцию указывали увеличение концентрации D-димера (0,8 мкг/л), гиперфибриногенемия (4,49 г/л) и данные тромбодинамики:  $V_{st}$  — 34,7 мкм/мин,  $V_i$  — 61,2 мкм/мин, CS — 1357 мкм.

Рассчитанный риск ВТЭО составил: по шкале Khorana — умеренный (1 балл), по шкале Vienna — умеренный (1 балл),

по шкале ThroLy — умеренный (3 балла). Антикоагулянтная терапия не назначена. На 7-е сутки курса химиотерапии у пациента развился тромбоз сагиттального, поперечного венозных синусов и кортикальных вен, сопровождавшийся выраженными головными болями, не купированными приемом анальгетиков. Диагноз верифицирован с помощью компьютерной томографии.

Курс химиотерапии был прерван, назначены антикоагулянтные препараты. Пациент переведен в региональный сосудистый центр, где проводилась интенсивная терапия развившегося тромбоза. Программное лечение возобновлено только через 5 мес и потребовало изменения его схемы.

### Клинический случай 3

**Пациент III.**, 33 лет, с диагнозом: лимфома Ходжкина, стадия IIA, вариант нодулярного склероза, с поражением лимфатических узлов шеи и средостения, непрерывно рецидивирующее течение, аутологичная ТГСК от 13.10.2016, рецидив 3; ремиссия 4 после 6 курсов химиотерапии GVD (гемцитабин, винорельбин, доксорубин).

Пациенту проведена аллогенная родственная HLA-идентичная ТГСК, которая на 12-е сутки посттрансплантационного периода осложнилась кожной формой реакции «трансплантат против хозяина».

Выявленные факторы риска ВТЭО включали наличие ЛПЗ. Признаки гиперкоагуляции: гиперфибриногенемия (5,04 г/л) и увеличение концентрации D-димера (1,0 мкг/мл). Оцененный риск ВТЭО составил: по шкале Khorana — умеренный (1 балл), по шкале Vienna — умеренный (1 балл), по шкале ThroLy — умеренный (1 балл). Антикоагулянтная терапия не проводилась.

На 22-е сутки после аллогенной ТГСК развился острый илеофemorальный тромбоз справа, сопровождавшийся отеком и синюшностью кожных покровов правой нижней конечности. Диагноз верифицирован дуплексным ультразвуковым сканированием. Развитие осложнения потребовало госпитализации и длительной антикоагулянтной терапии.

### Обсуждение

Известно, что в первый год лечения агрессивных форм ЛПЗ частота ВТЭО достигает 10–15 %, а при вовлечении в опухолевый процесс центральной нервной системы или средостения становится еще выше [8]. Для стратификации риска ВТЭО у онкологических больных в настоящее время используются различные шкалы, которые представлены в таблице.

Результаты исследований последних лет показали, что факторы риска ВТЭО при лимфомах отличаются от таковых у пациентов с солидными опухолями [18–20]. Так, рутинное определение риска по шкале Khorana, рекомендованной к использованию при онкологических заболеваниях, имеет низкую прогностическую ценность у больных лимфомами, так как доля пациентов с ЛПЗ при разработке этой модели

составила только 12,6 % [2]. К недостаткам этой шкалы необходимо отнести исключение из исследования пациентов, получающих цитостатическую и гормональную терапию, с инфекционными осложнениями и реципиентов костного мозга [21]. Применение шкалы Khorana не позволило дифференцировать риск ВТЭО у лиц, страдающих диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина, получающих химиотерапию в амбулаторных условиях [8]. В исследовании R.M. Santi и соавт. также установлено несоответствие прогноза и реализации ВТЭО при использовании этой шкалы при ЛПЗ с умеренным и высоким рисками развития ВТЭО. Определено, что ВТЭО чаще возникали у пациентов группы среднего риска, чем высокого [22]. Сходные данные получены в многоцентровых открытых рандомизированных исследованиях SAVE-ONCO и FRAGMATIC, посвященных профилактике тромбозов и выживаемости при солидных опухолях [23, 24]. Таким образом, шкалу Khorana нельзя применять для оценки риска ВТЭО у пациентов с онкогематологической патологией.

В 2016 г. D. Antic и соавт. разработали для больных лимфомами шкалу ThroLy, в которой учитывали наличие таких факторов, как предшествующие тромбозы, острый инфаркт миокарда и инсульт, ограничение двигательной активности (шкала ECOG), ожирение (индекс массы тела  $>30 \text{ кг/м}^2$ ), экстранодальная локализация опухоли, вовлечение средостения в опухолевый процесс, снижение количества нейтрофилов  $<1 \times 10^9/\text{л}$  и концентрации гемоглобина  $<100 \text{ г/л}$ . Прогностическая ценность шкалы составила 25 %, чувствительность — 75 %, что значительно превысило показатели шкалы Khorana (7 и 40 % соответственно) [17]. Несмотря на это, шкала ThroLy до настоящего времени не получила широкого распространения и не прошла независимую валидацию [25]. J. Rupa-Matysek и соавт. показали, что оценка риска ВТЭО по этой шкале не является достаточно точной при лимфомах, а вопрос о ее прогностической ценности до настоящего времени остается открытым [26].

Ретроспективное применение шкалы Padua, используемой у пациентов нехирургических стационаров [13], выявило в 2 из представленных клинических случаев высокий риск ВТЭО. Однако валидация этой шкалы при ЛПЗ не проводилась, что может обуславливать гипердиагностику риска ВТЭО (высокий риск устанавливается уже на основании факта проведения химиотерапии в последние 6 мес в сочетании с применением глюкокортикоидов).

Одним из главных недостатков существующих систем оценки риска ВТЭО является то, что в них не учитываются коагуляционные нарушения, а вопрос о необходимости профилактики тромбозов при наличии гиперкоагуляции не регламентируется [27]. Исключение — модификация системы Khorana — шкала Vienna (модель A<sub>u</sub>), включающая оценку концентрации D-димеров ( $\geq 1,44 \text{ мкг/мл}$ ) и P-селектина ( $\geq 53,1 \text{ нг/мл}$ )

Шкалы оценки риска венозных тромбозных осложнений у онкологических больных  
Risk assessment scales for venous thromboembolic complications in cancer patients

| Фактор риска<br>Risk factor  | Khorana                       | Vienna                        | Padua | ThroLy |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------|--------|
| Возраст<br>Age   | —                             | —                             | +     | —      |
| Индекс массы тела (ожирение)<br>Body mass index (obesity)  | +                             | +                             | +     | +      |
| Тромбозные события в анамнезе<br>History of thromboembolic events  | —                             | —                             | +     | +      |
| Сопутствующие заболевания (острая/хроническая сердечная и дыхательная недостаточность, нефротический синдром и др.)<br>Concomitant diseases (acute/chronic heart and respiratory failure, nephrotic syndrome, etc.)  | —                             | —                             | +     | +      |
| Активность опухолевого процесса<br>Tumor process activity  | Неприменимо<br>Not applicable | Неприменимо<br>Not applicable | +     | +      |
| Использование определенных химиопрепаратов (леналидомид, талидомид, L-аспарагиназа, дазатиниб, нилотиниб, доксорубин и др.)/глюкокортикоидов<br>Use of certain chemotherapy drugs (lenalidomide, thalidomide, L-asparaginase, dasatinib, nilotinib, doxorubicin, etc.)/glucocorticoids | —/—                           | —/—                           | +/+   | —      |
| Показатели гемограммы (анемия, тромбоцитоз, лейкоцитоз, нейтропения, эритроцитоз)<br>Peripheral blood parameters (anemia, thrombocytosis, leukocytosis, neutropenia, erythrocytosis)   | +                             | +                             | —     | +      |
| Гиперкоагуляционные нарушения (концентрация D-димера $\geq 1,44$ мкг/мл и Р-селектина $\geq 53,1$ мг/мл)<br>Hypercoagulable state (D-dimer concentration more than 1.44 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and P-selectin more than 53.1 $\text{mg}/\text{mL}$ )                                  | —                             | +                             | —     | —      |
| Постельный режим или ограничение двигательной активности более 3 дней<br>Reduced mobility  | —                             | —                             | +     | +      |
| Хирургические вмешательства и/или травмы ( $\leq 1$ мес назад)<br>Recent surgery and/or trauma ( $\leq 1$ month)   | —                             | —                             | +     | —      |

[28]. Однако значение этих маркеров в прогнозе ВТЭО в последнее время ставится под сомнение. Так, С. Кеган и соавт. доказали возможность развития ВТЭО и при нормальных значениях D-димеров [29]. Е. Ramasciotti и соавт. подтвердили диагностическую роль Р-селектина у онкологических больных с ВТЭО [30], а В. Setiawan и соавт. опровергли его значимость [31].

Отечественный алгоритм профилактики тромботических осложнений при проведении химиотерапии онкогематологических заболеваний заключается в комплексном подходе к оценке риска развития ВТЭО. Данный алгоритм учитывает анамнестические, физикальные и лабораторные данные пациентов, а также результаты инструментальных исследований. Важная роль отводится выявлению признаков тромбофилии и коагулологических нарушений [12]. Однако, несмотря на неоспоримые преимущества, алгоритм не лишен недостатков. В него не включены такие важные аспекты, как нозологическая принадлежность гемобластозов, возраст, масса тела, двигательная ак-

тивность пациента, наличие центрального венозного катетера и др. Критерии назначения профилактической терапии ВТЭО на основании этого алгоритма до конца не определены.

Клиническая практика показывает, что гиперкоагуляционные изменения у пациентов с ЛПЗ, характерные для тромбофилии, такие как дефицит естественных антикоагулянтов, мутации генов (F2:20210 G>A, F5:1691 G>A) и др., выявляются уже после развития ВТЭО. По данным литературы, не существует единого мнения о необходимости скрининга коагуляционных показателей у этой категории пациентов, а значение того или иного параметра коагуляции для риска развития ВТЭО дискутируется. Исследования коагулограмм у всех пациентов ЛПЗ затратны и экономически необоснованны. Получены данные, свидетельствующие о наличии у пациентов с ЛПЗ гиперкоагуляционных сдвигов при отсутствии отклонений скрининговых показателей коагулограммы [32, 33].

Широкое использование в последние годы интегральных тестов оценки гемостаза, позволяющее проводить



комплексное исследование процессов гемокоагуляции, может быть оправданным и для стратификации риска ВТЭО. По данным Н.П. Сошитовой и соавт., метод пространственной регистрации роста сгустка (тромбодинамика) чувствителен к тромботическим событиям и высокому риску ВТЭО [34]. Этот метод моделирует процессы тромбообразования, происходящие в сосудах, поскольку учитывает не только биохимические реакции, но и процессы диффузии [35]. Его эффективность при оценке протромботического статуса доказана в исследованиях у гематологических и кардиологических пациентов [36].

Другими перспективными направлениями прогнозирования тромботических событий могут служить исследование микровезикуляции [37] с количественной оценкой микровезикул, а также оценка изменений системы фактора Виллебранда и фермента ADAMTS13. J.I. Zwicker показал, что у онкологических пациентов с наличием микровезикул, несущих тканевый фактор, ВТЭО развивались в 7 раз чаще, чем без них. Автор предположил, что их повышенное содержание может быть биомаркером для идентификации пациентов, которым необходима первичная профилактика ВТЭО [38].

Фактор Виллебранда и фермент ADAMTS13, который отвечает за его расщепление, играют ключевую роль в тромбоцитарном и плазменном гемостазе, принимают участие в ангиогенезе и процессах иммунотромбоза [39]. В клинических исследованиях выявлена взаимосвязь между активностью фактора Виллебранда и ВТЭО как у соматических, так и у онкологических пациентов [40]. М. Périn и соавт. установили, что учет патологических сдвигов в системе фактор Виллебранда/ADAMTS-13 значительно увеличивает прогностическую ценность шкалы Khogana при прогнозировании риска ВТЭО [41].

### Заключение

Таким образом, существующие системы оценки риска ВТЭО у пациентов с лимфомами, получающими химиотерапию, далеки от совершенства. Включение дополнительных критериев, характеризующих гемостатический потенциал (глобальные тесты гемостаза, микровезикуляцию и др.), может повысить прогностическую ценность шкал, оптимизировать профилактическую антикоагулянтную терапию и привести к снижению частоты развития ВТЭО у этой категории пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Huh J. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. *Korean J Hematol* 2012;47(2):92–104. DOI: 10.5045/kjh.2012.47.2.92.
- Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902–7. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116327.
- Mohren M., Markmann I., Jentsch-Ullrich K. et al. Increased risk of thromboembolism in patients with malignant lymphoma: a single-centre analysis. *Br J Cancer* 2005;92(8):1349–51. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602504.
- Borg I.H., Bendtsen M.D., Bøgsted M. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;57(12):2771–6. DOI: 10.1080/10428194.2016.1185782.
- Sanfilippo K.M., Wang T.F., Gage B.F. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Thromb Res* 2016;143:86–90. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.05.008.
- Kekre N., Kim H.T., Ho V.T. et al. Venous thromboembolism is associated with graft-versus-host disease and increased non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2017;102(7):1185–91. DOI: 10.3324/haematol.2017.164012.7.
- Gangaraju R., Chen Y., Hageman L. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma surviving blood or marrow transplantation. *Cancer* 2019;125(24):4498–508. DOI: 10.1002/cncr.32488.
- Hohaus S., Bartolomei F., Cuccaro A. et al. Venous thromboembolism in lymphoma: risk stratification and antithrombotic prophylaxis. *Cancers (Basel)* 2020;12(5):1291. DOI: 10.3390/cancers12051291.
- Lyman G.H., Culakova E., Poniewierski M.S., Kuderer N.M. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):S112–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.028.
- Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484–8. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0108.
- Chen D.Y., Tseng C.N., Hsieh M.J. et al. Comparison between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and low-molecular-weight heparin in Asian individuals with cancer-associated venous thromboembolism. *JAMA Netw Open* 2021;4(2):e2036304. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36304.
- Васильев С.А., Марголин О.В., Моисеева Т.Н. и др. Профилактика тромботических нарушений при проведении химиотерапии. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Ред.: В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. С. 1181–1189. [Vasiliev S.A., Margolin O.V., Moiseeva T.N. et al. Prevention of thrombotic disorders during chemotherapy. In book: Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 1181–1189. (In Russ.)].
- Barbar S., Noventa F., Rossetto V. et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8(11):2450–7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
- Le Gal G., Righini M., Roy P.M. et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144(3):165–71. DOI: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004.
- Caprini J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005;51(2–3):70–8. DOI:10.1016/j.disamonth.2005.02.003.
- Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22(2):414–23. DOI:10.1038/sj.leu.2405062.
- Antic D., Milic N., Nikolovski S. et al. Development and validation of multivariable predictive model

- for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol* 2016; 91(10):1014–9.  
DOI: 10.1002/ajh.24466.
18. Lim S.H., Woo S.Y., Kim S. et al. Cross-sectional study of patients with diffuse large B-Cell lymphoma: assessing the effect of host status, tumor burden, and inflammatory activity on venous thromboembolism. *Cancer Res Treat* 2016;48(1):312–21.  
DOI: 10.4143/crt.2014.266.
  19. Hohaus S., Tisi M.C., Bartolomei F. et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization. *Blood Cancer J* 2018;8(6):54.  
DOI: 10.1038/s41408-018-0096-1.
  20. Borchmann S., Müller H., Hude I. et al. Thrombosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis of three prospective randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) trials. *Ann Oncol* 2019;30(8):1329–34.  
DOI: 10.1093/annonc/mdz168.
  21. Kekre N., Connors J.M. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev* 2018;33:24–32.  
DOI: 10.1016/j.blre.2018.06.002.
  22. Santi R.M., Ceccarelli M., Catania G. et al. PO-03 – Khorana score and histotype predict the incidence of early venous thromboembolism (VTE) in Non Hodgkin Lymphoma (NHL). A pooled data analysis of twelve clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Thromb Res* 2016;140(Suppl 1):S177.  
DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30136-0.
  23. George D., Agnelli G., Fisher W. et al. Venous thromboembolism (VTE) prevention with semuloparin in cancer patients initiating chemotherapy: benefit-risk assessment by VTE risk in SAVE-ONCO. *Blood* 2011;118(21):206.  
DOI: 10.1182/blood.V118.21.206.206.
  24. Macbeth F., Noble S., Evans J. et al. Randomized phase III trial of standard therapy plus low molecular weight heparin in patients with lung cancer: FRAGMATIC trial. *J Clin Oncol* 2016;34(5):488–94.  
DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0268.
  25. Rupa-Matysek J., Gil L., Kaźmierczak M. et al. Prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies: validation of the Khorana Risk Score. *Med Oncol* 2017;35(1):5.  
DOI: 10.1007/s12032-017-1065-4.
  26. Rupa-Matysek J., Brzeźniakiewicz-Janus K., Gil L. et al. Evaluation of the ThroLy score for the prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies in clinical practice. *Cancer Med* 2018;7(7):2868–75.  
DOI: 10.1002/cam4.1540.
  27. Loreto M.F., Martinis D.E., Corsi M.P. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. *Pathol Oncol Res* 2000;6(4):302–12.  
DOI: 10.1007/BF03187336.
  28. Ay C., Dunkler D., Marosi C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116(24):5377–82.  
DOI: 10.1182/blood-2010-02-270116.
  29. Kearon C., Spencer F.A., O’Keeffe D. et al. D-dimer optimal duration study investigators. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;162(1):27–34.  
DOI: 10.7326/M14-1275.
  30. Ramacciotti E., Blackburn S., Hawley A.E. et al. Evaluation of soluble P-selectin as a marker for the diagnosis of deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17(4):425–31.  
DOI: 10.1177/1076029611405032.
  31. Setiawan B., Permatadewi C.O., de Samakto B. et al. Von Willebrand factor: antigen and ADAMTS-13 level, but not soluble P-selectin, are risk factors for the first asymptomatic deep vein thrombosis in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb J* 2020;18(1):33.  
DOI: 10.1186/s12959-020-00247-6.
  32. Игнатьев С.В., Зотина Е.Н., Фокина Е.С. и др. Прокоагулянтный статус у больных неходжкинскими лимфомами. Тромбоз, гемостаз и реология 2018;3(75):35–40. [Ignatiev S.V., Zotina E.N., Fokina E.S. et al. Procoagulative state in patients with non-Hodgkin’s lymphomas. *Tromboz, gemostaz i reologia = Thrombosis, Hemostasis and Rheology* 2018;3(75):35–40. (In Russ.)]. DOI: 10.25555/THR.2018.3.0849.
  33. Грачева М.А., Баландина А.Н., Атауллаханов Ф.И., Ройтман Е.В. Сравнение ответов интегральных и скрининговых тестов оценки системы гемостаза на различные коагуляционные состояния в моделях *in vitro*. Тромбоз, гемостаз и реология 2016;4(68):64–71. [Gracheva M.A., Balandina A.N., Ataulakhanov F.I., Roitman E.V. Comparison of responses of integrated and screening tests for hemostasis assessment to various coagulation states in models *in vitro*. *Tromboz, gemostaz i reologia = Thrombosis, Hemostasis and Rheology* 2016;4(68):64–71. (In Russ.)]. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328352e90e.
  34. Soshitova N.P., Karamzin S.S., Balandina A.N. et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23(6):498–507.  
DOI: 10.1097/MBC.0b013e328352e90e.
  35. Gracheva M.A., Urnova E.S., Sinauridze E.I. et al. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombo-dynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2015;56(12):3418–25.  
DOI: 10.3109/10428194.2015.1041385.
  36. Lipets E., Vlasova O., Urnova E. et al. Circulating contact-pathway-activating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients. *PloS One* 2014;9(1):e87692.
  37. Игнатьев С.В., Лянгузов А.В. Функциональная роль микровезикул в норме и при патологии. Клиническая физиология кровообращения 2019;16(4):261–6. [Ignatiev S.V., Lyanguzov A.V. The functional role of microvesicles in health and disease. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Blood Circulation* 2019;16(4):261–6. (In Russ.)]. DOI: 10.24022/1814-69102019-16-4-261-266.
  38. Zwicker J.I. Predictive value of tissue factor bearing microparticles in cancer associated thrombosis. *Thromb Res* 2010;125(Suppl 2):S89–91.  
DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70022-0.
  39. Лянгузов А.В., Сергунина О.Ю., Игнатьев С.В. и др. Роль фактора фон Виллебранда в развитии системного воспаления, коагулопатии и органных дисфункций. Тромбоз, гемостаз и реология 2021;3:4–11. [Lyanguzov A.V., Sergunina O.Yu., Ignatiev S.V. et al. The role of von Willebrand factor in the development of systemic inflammation, coagulopathy and organ dysfunctions. *Tromboz, gemostaz i reologia = Thrombosis, Hemostasis and Rheology* 2021;3:4–11. (In Russ.)]. DOI: 10.25555/THR.2021.3.0979.
  40. Smith N.L., Rice K.M., Bovill E.G. et al. Genetic variation associated with plasma von Willebrand factor levels and the risk of incident venous thrombosis. *Blood* 2011;117(22):6007–11.  
DOI: 10.1182/blood-2010-10-315473.
  41. Pépin M., Kleinjan A., Hajage D. et al. ADAMTS-13 and von Willebrand factor predict venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2016;14(2):306–15.  
DOI: 10.1111/jth.13205.

**Вклад авторов**

С.В. Игнатьев, А.В. Лянгузов: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;  
Е.С. Фокина, Н.А. Зорина: курация пациентов, подготовка данных для описания клинических случаев, написание статьи;  
К.А. Воробьев: анализ данных литературы, написание статьи.

**Authors' contributions**

S.V. Ignatiev, A.V. Lyanguzov: review of publications on the article's topic, article writing;  
E.S. Fokina, N.A. Zorina: patient curation, provision of clinical cases data, article writing;  
K.A. Vorobiev: review of publications on the article's topic, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

С.В. Игнатьев / S.V. Ignatiev: <https://orcid.org/0000-0002-8457-2967>  
А.В. Лянгузов / A.V. Lyanguzov: <https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>  
Е.С. Фокина / E.S. Fokina: <https://orcid.org/0000-0002-6801-6418>  
Н.А. Зорина / N.A. Zorina: <https://orcid.org/0000-0003-1948-209X>  
К.А. Воробьев / K.A. Vorobiev: <https://orcid.org/0000-0002-4386-5835>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.