

НЕЙРОХИРУРГИЯ/NEUROSURGERY

DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2025.4.2>

МОНИТОРИНГ МИКРОТРОМБОТИЧЕСКОГО РИСКА ПРИ ГЛИАЛЬНЫХ И МЕНИНГОТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Научная статья

Стуров В.Г.<sup>1,\*</sup>, Прохоров О.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0001-8243-247X;

<sup>2</sup> ORCID : 0009-0004-0336-2688;

<sup>1,2</sup> Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я. Л. Цивьяна, Новосибирск, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (sturov[at]mail.ru)

**Аннотация**

Опухоли головного мозга являются одним из преобладающих факторов риска развития венозных тромбозных осложнений (ВТЭО). В частности, при глиомах нарушения системы гемостаза обусловлены ведущей ролью тканевого фактора и депрессией клеточной активации системы фибринолиза. В то же время оценка коагуляционного статуса при менингиомах практически не проводилась.

Цель исследования: оценки коагуляции у пациентов с глиомами и менингиомами головного мозга для прогноза микротромботического риска.

Материалы и методы: у 43 пациентов с глиомой и 54 пациентов с менингиомой головного мозга проведена оценка параметров гемостаза. Ретроспективно анализировалась основная информация о пациентах, характеристика новообразований по МРТ, сопутствующие заболевания и гистология опухолей, результаты лабораторных анализов крови до операции. Наличие тромбоза подтверждалось дуплексным сканированием вен нижних конечностей до и после хирургического лечения.

Частота развития ВТЭО среди пациентов с новообразованиями головного мозга составила 23,7%, в том числе: с глиомами – 25,6%, менингиомами – 22,2%. Значимыми факторами тромботического риска у пациентов с глиомой являются: понижение МНО, АЧТВ, фибриногена ( $p < 0,01$ ) и тромбоцитов ( $p < 0,05$ ), и повышение протромбина по Квику, D-димера ( $p < 0,01$ ) и лейкоцитов ( $p < 0,05$ ), увеличение возраста ( $p < 0,001$ ), сопутствующая артериальная гипертензия и IDH-wildtype фенотип ( $p < 0,05$ ). У больных с менингиомой – повышение D-димера ( $p < 0,01$ ), увеличение возраста и сопутствующие ожирение ( $p < 0,05$ ). При проведении корреляционного анализа Спирмена в группе с глиомами было показано, что повышение уровня D-димера коррелирует с увеличением Ki67 ( $R=0,532$ ,  $p < 0,01$ ) и степенью Grade ( $R=0,406$ ,  $p < 0,05$ ), и увеличение количества лейкоцитов положительно коррелирует с объемом новообразования ( $R=0,561$ ,  $p < 0,001$ ), Grade ( $R = 0,428$ ,  $p=0,01$ ) и Ki67 ( $R=0,397$ ,  $p < 0,05$ ).

Повышенный риск развития ВТЭО связан с гиперкоагуляцией у пациентов с глиомами и менингиомами головного мозга. Увеличение D-димера и лейкоцитов коррелирует с прогрессированием глиом.

**Ключевые слова:** гиперкоагуляционный статус, венозные тромбозные осложнения, опухоль головного мозга, глиома, менингиома, D-димеры.

MONITORING OF MICROTHROMBOTIC RISK IN GLIAL AND MENINGOTHELIAL BRAIN TUMOURS

Research article

Sturov V.G.<sup>1,\*</sup>, Prokhorov O.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0001-8243-247X;

<sup>2</sup> ORCID : 0009-0004-0336-2688;

<sup>1,2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk, Russian Federation

\* Corresponding author (sturov[at]mail.ru)

**Abstract**

Brain tumors are one of the predominant risk factors for the development of venous thromboembolic complications (VTEO). In particular, in gliomas, disorders of the hemostasis system are due to the leading role of tissue factor and depression of cellular activation of the fibrinolysis system. At the same time, there was practically no assessment of the coagulation status in meningiomas.

Objective of the study: to evaluate coagulation in patients with gliomas and meningiomas of the brain for the prediction of microthrombotic risk.

Materials and methods: hemostasis parameters were evaluated in 43 patients with glioma and 54 patients with meningioma of the brain. The basic information about patients, the characteristics of tumors according to MRI, concomitant diseases and histology of tumors, and the results of laboratory blood tests before surgery were retrospectively analyzed. The presence of thrombosis was confirmed by duplex scanning of the veins of the lower extremities before and after surgical treatment.

The incidence of VTE among patients with brain tumors was 23,7%, including: with gliomas — 25,6%, meningiomas — 22,2%. Significant thrombotic risk factors in patients with glioma are: a decrease in INR, APTT, fibrinogen ( $p < 0,01$ ) and platelets ( $p < 0,05$ ), and an increase in prothrombin according to Quick, D-dimer ( $p < 0,01$ ) and leukocytes ( $p < 0,05$ ), age

increase ( $p < 0,001$ ), concomitant hypertension and IDH-wildtype phenotype ( $p < 0,05$ ). In patients with meningioma, an increase in D-dimer ( $p < 0,01$ ), an increase in age and concomitant obesity ( $p < 0,05$ ). Spearman's correlation analysis in the group with gliomas showed that an increase in the level of D-dimer correlated with an increase in Ki67 ( $R=0,532$ ,  $p < 0,01$ ) and Grade ( $R=0,406$ ,  $p < 0,05$ ), and an increase in the number of leukocytes positively correlated with the volume of neoplasm ( $R=0,561$ ,  $p < 0,001$ ), Grade ( $R = 0,428$ ,  $p=0,01$ ) and Ki67 ( $R=0,397$ ,  $p < 0,05$ ).

An increased risk of VTE is associated with hypercoagulation in patients with gliomas and meningiomas of the brain. An increase in the D-dimer and leukocytes correlates with the progression of gliomas.

**Keywords:** hypercoagulation, venous thromboembolic complications, brain tumor, glioma, meningioma, D-dimer.

### Введение

Развитие венозных тромбозов является распространенным осложнением в практике лечения внутричерепных объемных образований головного мозга, встречающимся до 30%, что делает исследование данной проблемы актуальным в современной нейроонкологии [1]. Примечательно, что ТЭЛА является одной из основных причин смерти нейрохирургических пациентов, особенно вследствие асимптомных тромбозов глубоких вен (ТГВ), уровень смертности которой колеблется от 9% до 50% [2]. Проблема ВТЭО в нейрохирургии стала активно обсуждаться во второй половине 20 века, начиная с исследований *M. Anderson u T. Shields* (1958) и *N. Wetzel* и соавт. (1960) [1], [3]. Как известно, любой вид новообразований, независимо от локализации, увеличивает вероятность тромбозов и венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), особенно у пациентов с опухолями головного мозга [4]. Для подтверждения этого факта можно привести результаты работы *P.D. Stein* с соавт., которые изучили частоту развития ВТЭО у больных с онкологическими заболеваниями различных органов. Результаты показали, что пациенты с опухолью головного мозга занимают второе место по частоте возникновения ВТЭО после больных раком поджелудочной железы, опередив пациентов с кроветворными опухолями, опухолями желудка, печени, и других органов [4]. Этот феномен объясняется несколькими причинами: секрецией веществ опухолью, способствующих агрегации тромбоцитов и свертыванию крови, инвазией сосудистой стенки опухолью и отдаленным выделением провоспалительных и проангиогенных цитокинов, которые стимулируют активацию эндотелиоцитов и компонентов клеточного гемостаза [5].

В работе *S. Shi* и др. выделили значимые факторы риска развития ВТЭО в нейроонкологии, которые являются: пожилой возраст, увеличение ИМТ (индекса массы тела), ускорении АЧТВ, повышение концентрации D-димера до операции, а также гистологический тип опухоли головного мозга и увеличении длительность оперативного вмешательства [6]. В ретроспективном исследовании *А.В. Бервицкого* и др. отметили, что наиболее значимыми факторами возникновения ВТЭО для пациентов с глиомами являются: возраст более 55 лет, женский пол, ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, продолжительность оперативного вмешательства более 4 часа, длительный период пребывания в отделении анестезиологии и реанимации не менее 12 часов. Для менинготелиальных опухолей являлись значимыми факторами следующие: мужской пол, ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, продолжительность оперативного вмешательства более 45 минут, длительный период пребывания в отделении анестезиологии и реанимации не менее 12 часов [7].

Протромботическое состояние у нейроонкологических пациентов преимущественно возникает посредством экспрессии тканевого фактора (ТФ) опухолевыми клетками, который непосредственно активируют каскад свертывания крови [8]. Наибольший вклад в изучении тромботического механизма уделен глиомам [8], [9], [11], [13]. Глиальные опухоли высвобождают внеклеточные везикулы (ВВ) с ТФ и с подопланином (PDPN), который активирует агрегацию тромбоцитов [9]. Опухоли также могут выделять ингибитор активатора плазминогена 1 (РА11), который ингибирует фибринолиз [10]. Воздействие глиомы на лейкоциты может приводить к высвобождению нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) [11] и инициировать экспрессию ТФ на моноцитах [12] (рис. 1).

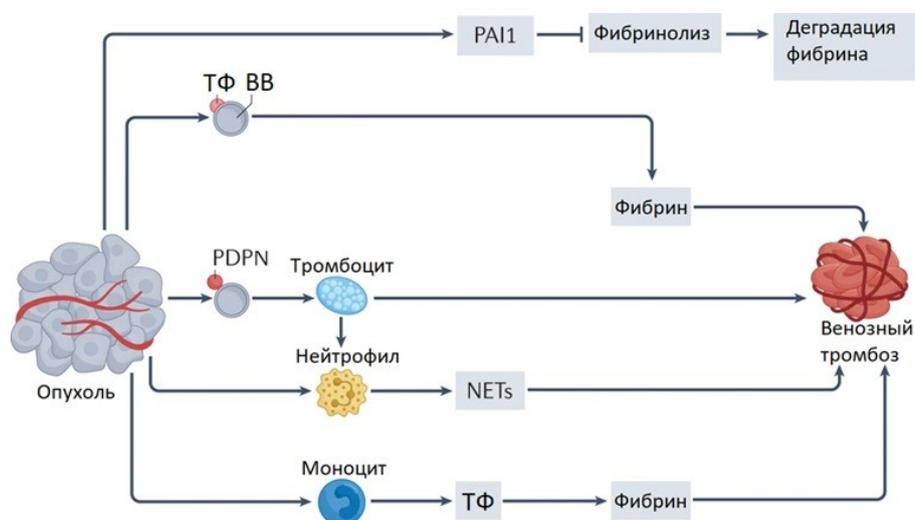


Рисунок 1 - Потенциальные механизмы тромбоза, связанного с глиомами  
DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2025.4.2.1>

Примечание: ТФ – тканевой фактор; ВВ – внеклеточные везикулы; PDPN – подоплаин; PAI1 – ингибитор активатора пламиногена 1; NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки

Традиционно распространенными профилактическими мерами для пациентов, перенесшие краниотомию по поводу внутричерепных образований в медицинском учреждении, являются механические: компрессионные чулки и перемежающаяся пневмокомпрессия во время операции и при нахождении в отделении реанимации. Однако эти устройства массивные, могут препятствовать передвижению и до конца не обеспечивают удовлетворительной защиты против тромбоэмболических осложнений [13].

Периоперационная антикоагулянтная профилактика венозной тромбоэмболии у нейроонкологических пациентов не получила широкого распространения из-за опасения внутричерепного кровотечения. Однако существует ряд публикаций, демонстрирующих безопасность профилактики ВТЭО с помощью низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), после нейрохирургических операций [14], [15]. Несколько ретроспективных исследований показали, что риск ВМК при приеме ПОАК такой же или меньше, чем при использовании НМГ [14]. Поэтому вопрос о целесообразности и сроках проведения профилактики с помощью антикоагулянтов в нейрохирургии остается открытым, дискуссионным и нуждается в дальнейших исследованиях.

Предоперационная диагностика коагуляционного гемостаза позволит дополнительно оценить вероятность возникновения риска ВТЭО у пациентов с интракраниальными опухолями головного мозга и приблизить нейрохирургов и врачей смежных специальностей к обоснованию назначения персонализированной тромбопрофилактики, что имеет несомненное практическое значение в нейроонкологии. Существуют немногочисленные исследования коагуляционного профиля глиом [16], [17], [18], в то же время подробного изучения коагуляционного статуса при менингиомах практически не проводилась.

Цель настоящего исследования: проведение профильной оценки коагуляции у пациентов с глиомами и менингиомами головного мозга для прогноза тромботического риска.

### Материалы и методы

В данном клиническом исследовании оценивались коагуляционный профиль, общий анализ крови (ОАК) и анамнестические данные у пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями головного мозга и доброкачественными новообразованиями мозговых оболочек, поступивших в отделение нейроонкологии ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России г. Новосибирска. Критериями включения были пациенты в возрасте от 18 до 75 лет, перенесшие операцию по поводу глиомы или менингиомы головного мозга. Критериями исключения были: возраст моложе 18 и старше 75 лет, рецидивы опухолей головного мозга, другая первичная опухоль или доказанный метастаз, наличие хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса по классификации NYHA, аутоиммунные заболевания, беременность, доказанные гематогенные тромбофилии высокого риска (дефициты AT-3, протеинов C/S, гомозиготы в генах FV-Leiden, протромбина G20210A) декомпенсированная печеночная или почечная недостаточность, фибрилляция предсердий; острое нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда давностью менее 6 мес, прием комбинированных оральных контрацептивов, регулярный прием антикоагулянтов и антиагрегантов, пролонгированная кортикостероидная терапия.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ФЦН» (г. Новосибирск) (протокол №124 от 25.09.2023 г.), и каждый образец крови собирался после получения информированного подписанного согласия.

Ретроспективно анализировалась основная информация о пациентах, включая возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), характеристика новообразований по МРТ (объем опухоли рассчитывался по упрощенной формуле для расчета объема эллипсоида), сопутствующие заболевания. Наличие ТГВ подтверждалось дуплексным сканированием вен нижних конечностей до и после хирургического лечения. Забор крови осуществлялся до начала хирургического лечения системой Vacutainer в вакуумные пробирки, содержащие 3,2% цитрата натрия и ЭДТА. Количественный анализ образцов на концентрацию гемоглобина (Hb), количество эритроцитов, лейкоцитов и гематокрит проводили с помощью автоматического анализатора Sysmex XS 1000i (Sysmex, Кобе, Япония). Для проведения коагуляционных исследований АЧТВ, МНО, протромбин по Квику, фибриноген, D-димер, AT III использовали коагулометр «Sysmex CA-560» (Sysmex, Кобе, Япония).

Диагноз опухоли подтверждался по результатам гистологического и иммуногистохимического обследования операционного материала с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения 2021 г. [19]. Маркеры глиом IDH1(R132H) (Мутация R132H изоцитратдегидрогеназы 1) и Ki67 (биомаркер пролиферации) определялись иммуногистохимическим методом.

Все полученные данные обрабатывались с помощью программного пакета для статистической обработки IBM SPSSStatistics27 (StatSoft, Inc., США). Анализ нормальности распределения выборки осуществлялся с использованием критерия Колмогорова–Смирнова, и получено, что распределение ненормально. Поэтому использовался U-критерий Манна-Уитни для оценки различий по всем параметрам между группами пациентов с глиомами и менингиомами. Дискретные данные анализировали с использованием точным двусторонним критерием Фишера. Непрерывные переменные выражались в виде медианных значений и квартилей Q1-Q3. Дискретные переменные представляли в виде числа и процента. Были рассчитаны скорректированные отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Корреляционную связь оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимые различия считались при значениях  $p < 0,05$ .

### Основные результаты

В данном исследовании 97 пациентов с опухолями головного мозга соответствовали критериям включения-исключения. За период нахождения в стационаре ТГВ был диагностирован у 23 пациентов (23,7%), который был

установлен до хирургического лечения в 30,4% случаев, после — в 69,6%. Наиболее распространенными сопутствующими патологиями были артериальная гипертензия — 61,9%, варикозная болезнь нижних конечностей — 43,3%, ожирение — 38,1%.

Статистическое сравнение проводилось с и без ВТЭО между 11 (25,6%) и 32 пациентами в группе с глиомами, и, 12(22,2%) и 42 в группе с менигиомами.

В когорте с глиомами средний возраст на момент госпитализации составлял  $50 \pm 14$  лет. Из 43 пациентов было 23 (53,5%) мужчин и 20 (46,5%) женщин. Медиана объема глиомы по данным МРТ составила 48,510 [22,433; 69,270] см<sup>3</sup>. Медиана ИМТ у пациентов составила 27 [25;30] кг/м<sup>2</sup>, а частота выраженного неврологического дефицита в виде пареза — 18,6%. С помощью иммуногистологического исследования были верифицированы 11 астроцитом (25,6%), 9 олигодендроглиом (20,9%) и 23 глиобластом (53, 5%), часть которых соответствовали Grade 2 и составили 25,6%, Grade 3 — 7,0%, Grade 4 — 67,4%.

По лабораторным данным в отношении глиом с ВТЭО были выявлены значимо пониженные значения МНО, АЧТВ, фибриногена ( $p < 0,01$ ) и тромбоцитов ( $p < 0,05$ ), и повышенные — протромбина по Квику и D-димера ( $p < 0,01$ ), лейкоцитов ( $p < 0,05$ ) (табл. 1), (рис. 2).

Таблица 1 - Сравнение лабораторных показателей пациентов с глиомами без и с ВТЭО

DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2025.4.2.2>

Исследуемые параметры	Группа без ВТЭО, Ме [Q1; Q3]	Группа с ВТЭО, Ме [Q1; Q3]	р-значение
n	32	11	
Протромбин по Квику, %	92,7 [82,5; 109,6]	117,1 [104,5; 121,8]	0,004*
МНО, отн. ед.	1,03 [0,95; 1,09]	0,92 [0,90; 0,97]	0,005*
АЧТВ, с	30,6 [27,6; 33,3]	24,5 [23,0; 28,0]	0,002*
Фибриноген, г/л	2,65 [2,28; 3,16]	1,86 [1,41; 2,46]	0,007*
D-димер, мг/л	0,37 [0,10; 0,75]	1,58 [0,75; 3,64]	0,004*
Антитромбин III, %	107 [99; 114]	106 [94; 118]	1,000
Гемоглобин, г/л	137 [127; 151]	143 [133; 162]	0,302
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,9 [4,3; 5,1]	4,7 [4,4; 5,5]	0,546
Лейкоциты, $10^9/л$	9,2 [7,1; 11,5]	11,7 [10,6; 14,7]	0,046*
Тромбоциты, $10^9/л$	285 [235; 342]	215 [180; 272]	0,026*
Гематокрит, %	41 [37; 44]	41 [40; 46]	0,546

Примечание: \* — статистически значимое различие; МНО - международное нормализованное отношение; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

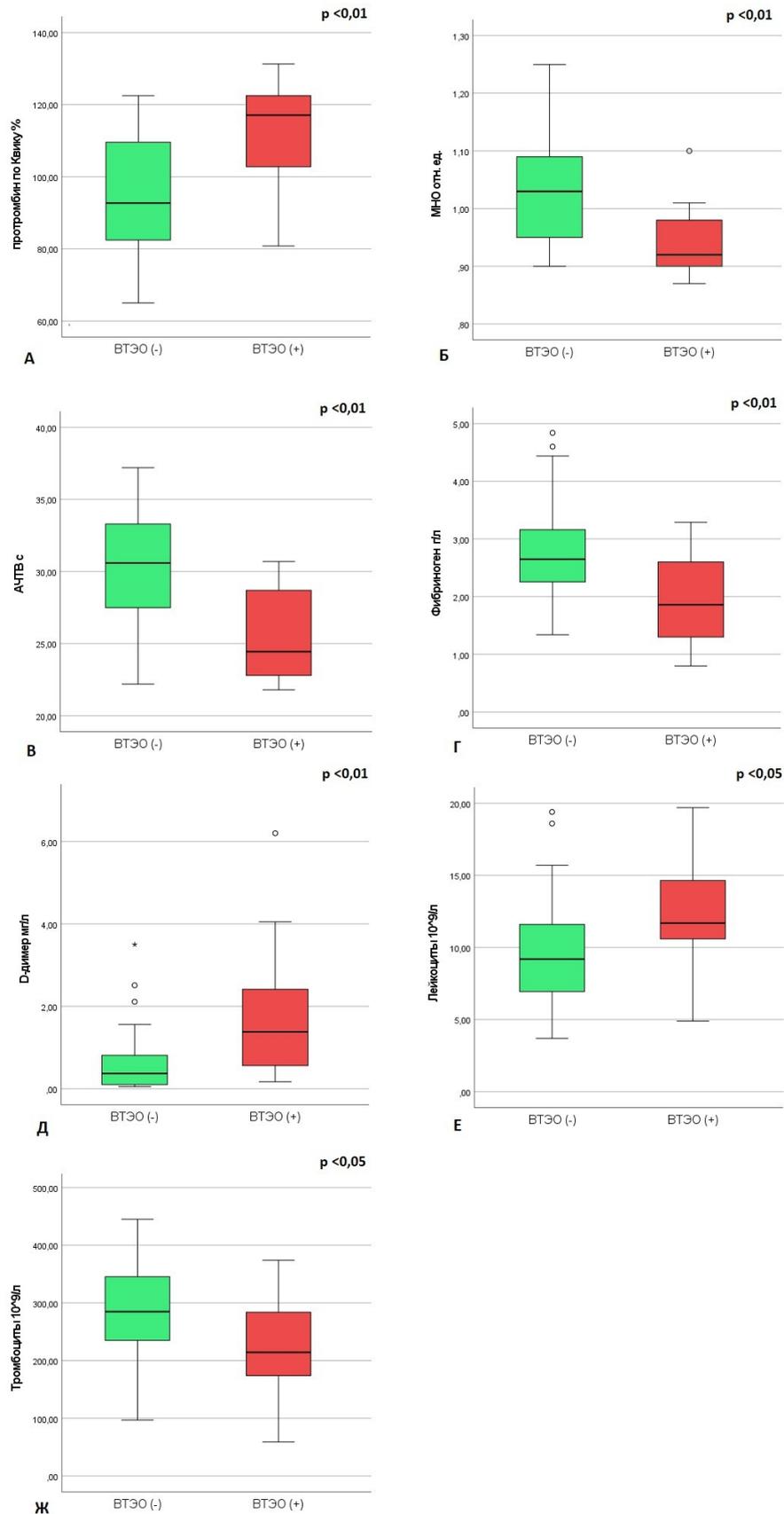


Рисунок 2 - Уровни в плазме:

А – протромбина по Квику; Б – МНО; В – АЧТВ; Г – фибриногена; Д – D-димера; Е – лейкоцитов; Ж – тромбоцитов у пациентов с глиомами без/с ВТЭО

DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2025.4.2.3>

Значимые изменения у пациентов с тромбозом подтверждают состояние гиперкоагуляции при глиомах, с активацией внутреннего и внешнего механизма свертывания крови, а повышение D-димера демонстрирует интенсивное образование тромбов. Лейкоцитоз указывают на воспалительные процессы в организме, которые

способствуют к активации свертывания крови. Понижение уровней тромбоцитов и фибриногена в крови вероятно связаны с их потреблением.

Сравнивая клинические данные в группе глиом без/с ВТЭО выявлено, что пациенты старше 60 лет продемонстрировали наибольшую статистическую связь с ВТЭО ( $p < 0,001$ ). Также артериальная гипертензия и фенотип IDH-wildtype оказались категориальными факторами, связанными с ВТЭО ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 2 - Частота встречаемости специфических факторов риска ВТЭО у пациентов с глиомами

DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2025.4.2.4>

Факторы риска	Группа без ВТЭО		Группа с ВТЭО		ОШ (95% ДИ)	p-значение
n	32		11			
Ассоциированные с пациентом						
-	n	%	n	%	-	
<44 лет	14	32,6	0	0	0	<0,001*
45–59 лет	14	32,6	3	7,0	0,482 (0,108-2,160)	
>60 лет	4	9,3	8	18,6	18,667 (3,442-101,231)	
Мужчины	19	44,2	4	9,3	2,558 (0,620-10,546)	0,192
Женщины	13	30,2	7	16,3	0,391 (0,095-1,612)	
Артериальная гипертензия	15	34,9	9	20,9	5,100 (0,948-27,424)	0,047*
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	10	23,3	5	11,6	1,833 (0,451-7,454)	0,399
Ожирение	10	23,3	3	7,0	0,825 (0,180-3,783)	0,957

Факторы риска	Группа без ВТЭО		Группа с ВТЭО		ОШ (95% ДИ)	р-значение
п	32		11			
Парез конечностей	6	14,0	2	4,7	0,963 (0,164-5,658)	0,967
Ассоциированные с опухолью						
Grade 2	10	23,3	1	2,3	0,220 (0,025-1,961)	0,068
Grade 3	3	7,0	0	0	0	
Grade 4	19	44,2	10	23,3	6,842 (0,779-60,126)	
Астроцитомы	9	20,9	2	4,7	0,568 (0,102-3,156)	0,075
Олигодендроглиомы	9	20,9	0	0	0	
Глиобластомы	14	32,6	9	20,9	5,786 (1,074-31,164)	
IDH-wildtype	14	32,6	9	20,9	5,786 (1,074-31,164)	0,031*

Примечание: \* — статистически значимое различие; IDH-wildtype– Изоцитратдегидрогеназа дикого типа

Также экспрессия Ki67 у глиом, был значительно выше у пациентов с тромботическими явлениями ( $p < 0,05$ ).

В когорте с менингиомами средний возраст на момент госпитализации составлял  $53 \pm 12$  года. Из 54 пациентов было 12 (22,2%) мужчин и 42 (77,8%) женщин. Медиана объема менингиом по МРТ — 21,955 [9,806; 56,976] см<sup>3</sup>. Медиана ИМТ — 28 [24; 32] кг/м<sup>2</sup>, а частота выраженного неврологического дефицита в виде пареза — 7,4%. Были верифицированы 2 ангиоматозных менингиом (3,7%), 8 фибробластических менингиом (14,8%), 10 менинготелиальных менингиом (18,5%), 19 переходных менингиом (35,2%), 15 атипичных менингиом (27,8%), часть которых соответствовали Grade 1 и составили 72,2%, Grade 2 — 27,8%.

Статистически значимо наблюдался дооперационный повышенный уровень D-димера в группе с ВТЭО ( $p < 0,01$ ) (табл. 3), (рис. 3).

Таблица 3 - Сравнение лабораторных показателей пациентов с менингиомами без и с ВТЭО

DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2025.4.2.5>

Исследуемые параметры	Группа без ВТЭО, Ме [Q1; Q3]	Группа с ВТЭО, Ме [Q1; Q3]	р-значение
п	42	12	
протромбин по Квику, %	96,5 [88,2; 107,2]	106,1 [95,6; 112,6]	0,109
МНО, отн. ед.	1,01 [0,96; 1,07]	0,97 [0,93; 1,02]	0,122
АЧТВ, с	31,5 [28,8; 34,4]	28,8 [26,7; 31,4]	0,081
Фибриноген, г/л	2,46 [2,14; 2,87]	2,16 [2,09; 2,89]	0,430
D-димер, мг/л	0,35 [0,15; 0,48]	0,56 [0,43; 1,79]	0,009*
Антитромбин III, %	103 [100; 114]	110 [105; 124]	0,060
Гемоглобин, г/л	130 [123; 141]	124 [121; 128]	0,274
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,5 [4,2; 4,8]	4,3 [3,9; 4,8]	0,222
Лейкоциты, $10^9/л$	6,5 [6,0; 7,5]	7,4 [6,8; 7,7]	0,087
Тромбоциты, $10^9/л$	265 [242; 299]	240 [210; 278]	0,139
Гематокрит, %	39 [36; 41]	36 [35; 40]	0,232

Примечание: \* — статистически значимое различие; МНО - международное нормализованное отношение; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

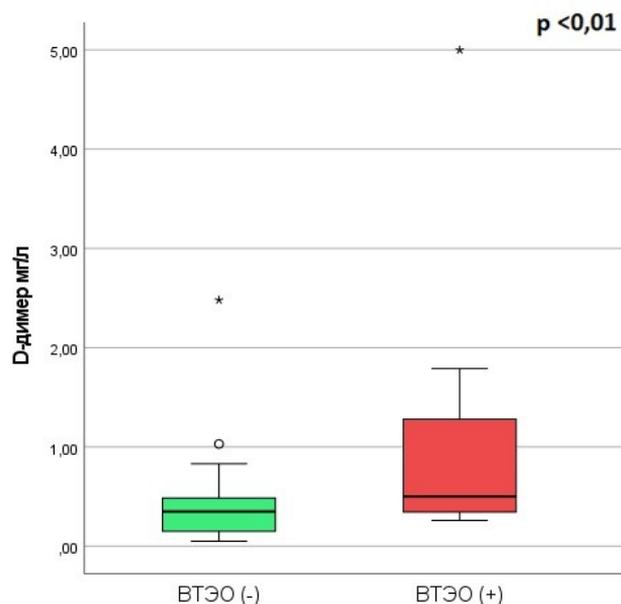


Рисунок 3 - Уровни в плазме D-димера у пациентов с менингиомами без/с ВТЭО

DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2025.4.2.6>

Значительными категориальными факторами риска развития ВТЭО у пациентов с менингиомами оказались увеличение возраста после 60 лет и сопутствующее ожирение ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Таблица 4 - Частота встречаемости специфических факторов риска ВТЭО у пациентов с менингиомами

DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2025.4.2.7>

Факторы риска	Группа без ВТЭО		Группа с ВТЭО		ОШ (95% ДИ)	p-значение
	n	42	12			
Ассоциированные с пациентом						
-	n	%	n	%	-	
<44 лет	15	27,8	2	3,7	0,360(0,070-1,864)	0,027*
45–59 лет	13	24,1	1	1,9	0,203(0,024-1,740)	
>60 лет	14	25,9	9	16,7	6,000(1,400-25,724)	
Мужчины	10	18,5	2	3,7	0,640 (0,120-3,420)	0,603
Женщины	32	59,3	10	18,5	1,563 (0,292-8,351)	
Артериальная гипертензия	26	48,1	10	18,5	3,077 (0,596-15,878)	0,169
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	20	37,0	7	13,0	1,540 (0,421-5,637)	0,517

Факторы риска	Группа без ВТЭО		Группа с ВТЭО		ОШ (95% ДИ)	р-значение
	п	42	12			
Ожирение	16	29,6	9	16,7	4,875 (1,146-20,731)	0,025*
Парез конечностей	4	7,4	0	0	0	0,271
Ассоциированные с опухолью						
Grade 1	32	59,3	8	14,8	0,625 (0,155-2,521)	0,511
Grade 2	10	18,5	4	7,4	1,600 (0,397-6,453)	
Атипичные менингиомы	11	20,4	4	7,4	1,409 (0,353-5,620)	0,922
Менингеальные менингиомы	10	18,5	0	0	0	
Переходные менингиомы	12	22,2	7	13,0	3,500 (0,927-13,216)	
Фибробластические менингиомы	7	13,0	1	1,9	0,455 (0,050-4,111)	
Ангиоматозные менингиомы	2	3,7	0	0	0	

Примечание: \* — статистически значимое различие

При проведении корреляционного анализа Спирмена в группе с глиомами наблюдалась положительная корреляция между значениями D-димера и Ki67 ( $R = 0,532, p < 0,001$ ) и степенью Grade ( $R = 0,406, p < 0,05$ ), тем самым подтверждается, что при прогрессировании опухоли увеличивается активность тромбообразования. Также количество лейкоцитов положительно коррелирует с объемом новообразования ( $R = 0,561, p < 0,001$ ), Grade ( $R = 0,428, p = 0,01$ ) и Ki67 ( $R = 0,397, p < 0,05$ ), что обозначает связь увеличения размеров и степени злокачественности опухоли с усилением воспалительного процесса (рис. 4).

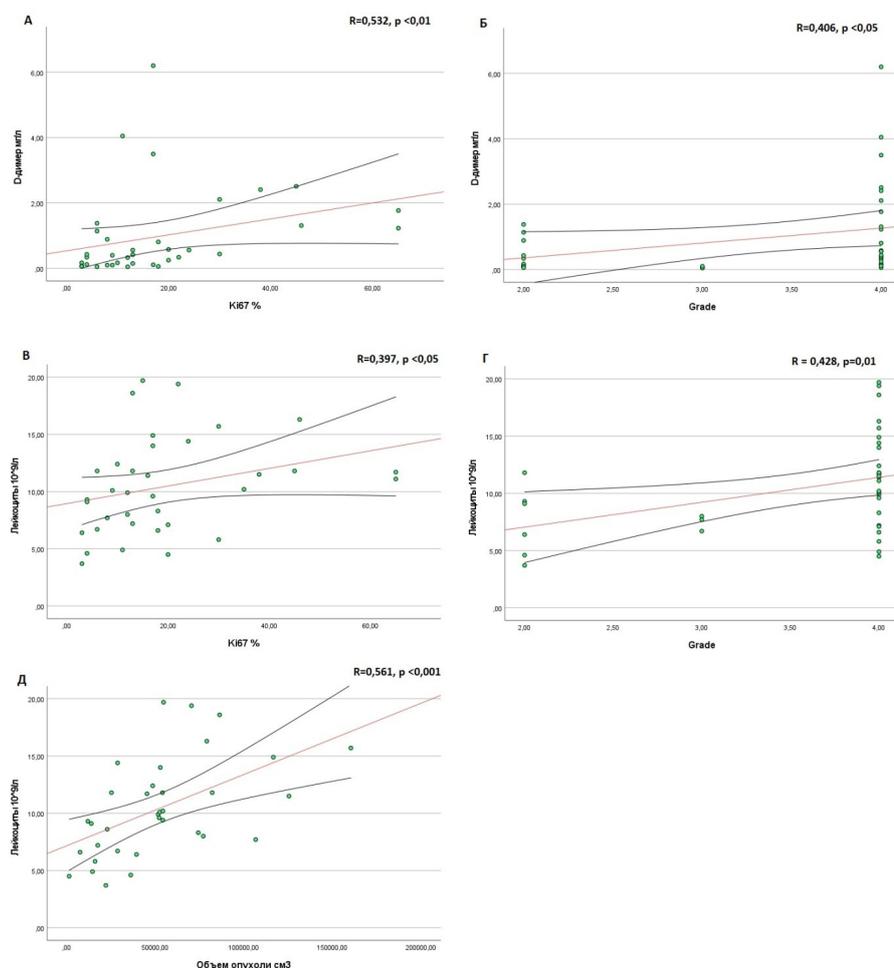


Рисунок 4 - Корреляционная зависимость (по Спирмену) между лабораторными показателями и данными глиомы: А – корреляция между D-димером и Ki67; Б – между D-димером и Grade глиомы; В – между лейкоцитами и Ki67; Г – между лейкоцитами Grade глиомы; Д – между лейкоцитами и объемом глиомы  
DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2025.4.2.8>

При использовании теста Спирмена в группе с менингиомами значимых корреляций не обнаружено.

Также было проведено сравнение между группами с глиомами и менингиомами, где статистически значимые различия были по АЧТВ ( $p < 0,05$ ), Hb ( $p < 0,01$ ), эритроцитам ( $p < 0,05$ ), лейкоцитам ( $p < 0,001$ ) и гематокриту ( $p < 0,05$ ) (табл. 5).

Таблица 5 - Сравнение показателей пациентов с глиомами с менингиомами

DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2025.4.2.9>

Исследуемые параметры	Глиомы, Me [Q1; Q3]	Менингиомы, Me [Q1; Q3]	p-значение
n	43	54	
Протромбин по Квику, %	98,5 [89,0; 114,5]	98,5 [90,9; 109,6]	0,925
МНО, отн. ед.	1,00 [0,93; 1,06]	1,00 [0,95; 1,05]	0,919

Исследуемые параметры	Глиомы, Me [Q1; Q3]	Менингиомы, Me [Q1; Q3]	p-значение
n	43	54	
АЧТВ, с	29,1 [25,9; 32,9]	30,5 [28,1; 33,8]	0,046*
Фибриноген, г/л	2,6 [2,1; 3,1]	2,36 [2,11; 2,88]	0,635
D-димер, мг/л	0,44 [0,14; 1,33]	0,39 [0,19; 0,50]	0,389
Антитромбин III, %	107 [97; 115]	105 [100; 116]	0,883
Гемоглобин, г/л	138 [128; 153]	129 [122; 140]	0,004*
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,8 [4,3; 5,2]	4,5 [4,2; 4,8]	0,034*
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	9,8 [7,3; 11,8]	6,6 [6,2; 7,5]	<0,001*
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	272 [220; 326]	262 [229; 296]	0,683
Гематокрит (Ht), %	41 [37; 45]	39 [36; 41]	0,012*

Примечание: \* — статистически значимое различие; МНО - международное нормализованное отношение; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

Снижение предоперационного АЧТВ по сравнению с менингиомами, вероятно, обусловлено повышением концентрации факторов свертывания крови в плазме. Повышение эритроцитов с гемоглобином может быть связан с ответом глиомы на гипоксию, стимулируя эритропоэз [20]. Также очевидно повышение лейкоцитов характерно для глиом, в связи с более активным воспалительным ответом [21]. В совокупности повышенный кровяной пул увеличивает вязкость крови, чем способствует тромбообразованию.

### Обсуждение

У пациентов со злокачественными новообразованиями часто наблюдается нарушение равновесия между коагуляцией и фибринолизом, с тенденцией к гиперкоагуляции. Это явление связано с тромбозом, который является второй по распространенности причиной смерти среди таких пациентов. Опухоль способствует активации свертывающей системы, что ведет к образованию тромбов. В то же время активация свертывающей системы может также способствовать росту и прогрессированию опухоли. Некоторые исследования показали, что компоненты свертывающей системы могут стимулировать пролиферацию и метастазирование опухолевых клеток, что приводит к усилению процесса опухолевого роста. Таким образом, существует взаимосвязь между тромбозом и онкологическим процессом, которая может негативно повлиять на исход заболевания [16].

В нашем исследовании мы показали, что у пациентов с глиальными опухолями и тромбозом были выявлены значимые понижения МНО в 1,1 раз, АЧТВ в 1,2 раза, фибриногена в 1,4 раза ( $p < 0,01$ ) и тромбоцитов в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), и повышение — протромбина по Квику в 1,3 раз, и D-димера в 4,3 раз ( $p < 0,01$ ), лейкоцитов в 1,3 раз ( $p < 0,05$ ). Также значимо возраст после 60 лет увеличивал риска ВТЭО 18,7 в раз ( $p < 0,001$ ), артериальная гипертензия в 5,1 рази фенотип глиом IDH-wildtype в 5,8 раз ВТЭО ( $p < 0,05$ ). У пациентов с менингиомой и тромбозом значимо был повышен D-димера в 1,6 раз ( $p < 0,01$ ). Ожирение и увеличение возраста после 60 лет увеличивали риск ВТЭО соответственно в 4,9 раз и в 6 раз ( $p < 0,05$ ). Сравнивая гемостазиограмму и ОАК пациентов с глиомами, по сравнению с менингиомами, установлено уменьшение АЧТВ ( $p < 0,05$ ), увеличение значений Hb ( $p < 0,01$ ), эритроцитов ( $p < 0,05$ ), лейкоцитов ( $p < 0,001$ ) и гематокрита ( $p < 0,05$ ). Изменение показателей коагулограммы в сторону гиперкоагуляции и образование тромбов связаны с избыточной продукцией прокоагулянтных факторов опухолью, ключевую роль в котором играет ТФ. В работе Yerrabothala S. и др. показали, что дооперационный пик ТФ в плазме был выше у пациентов с менингиомами и глиомами, но в большей степени при последней. Также суперэкспрессия ТФ коррелирует с агрессивностью глиом [8]. Не менее важным прокоагулянтом глиальных опухолей является подоплатин, который индуцирует агрегацию тромбоцитов, посредством активации С-лектинового рецептора типа 2 (CLEC-2). В исследовании J. Riedl и др. была обнаружена корреляция экспрессии подоплатина с высоким уровнем D-димера и низким числом тромбоцитов в крови. Получается, что уменьшение количества тромбоцитов может играть значимую роль в развитии ВТЭО, поскольку глиомы высокой степени злокачественности ассоциированы с развитием тромбоза, опосредованного подоплатином. Объяснение тому почему же происходит снижение тромбоцитов в крови при глиомах, предположительно связано с их потреблением в процессе агрегации, вызванной подоплатином, что в последствии приводит к образованию внутриопухолевых внутрисосудистых скоплений тромбоцитов [9].

Глиомы с IDH диким типом (IDH-wildtype), к которым относятся глиобластомы, обладают наибольшим риском ВТЭО, чем мутантные фенотипы IDH1 или IDH2. D. Unruh и др. изучили взаимосвязь между мутантами по IDH1/2 и сниженной экспрессией ТФ (из-за гиперметилирования промотора гена F3), кальций-зависимым ингибированием агрегации тромбоцитов, посредством секреции D-2-гидроксиглутарата и отсутствием микротромбов в опухолях [22].

Важно отметить, что лейкоцитоз ассоциируется с ВТЭО у пациентов с опухолями. Активация нейтрофилов сопровождается активацией свертывания крови и формированием тромбоцитарно-нейтрофильных микроагрегатов. Нейтрофилы способны усиливать тромбоз путем высвобождения нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) — сети волокон хроматина с антимикробными пептидами. Помимо этого, активированные нейтрофилы выделяют протеазы, которые расщепляют ингибитор пути тканевого фактора, тем самым увеличивают активность ТФ [11], [21].

Хотя и существует множество исследований, раскрывающих aberrantный гемостаз глиом [8], [12], [16], [22], однако, причины тромбообразования при менингиомах остаются практически неизвестными. Возможным кандидатом,

инициирующим гиперкоагуляционный статус, может быть фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). VEGF, экспрессируемая менингиомой в ответ на гипоксию, является ключевой молекулой при развитии перитуморального отека, которая увеличивает проницаемость сосудов вокруг опухоли [23], что последовательно приводит к эндотелиальной дисфункции и возможно к VEGF-индуцированной экспрессии ТФ [24]. Также немаловажен и тот факт, что менингиомы обладают чувствительностью к половым гормонам, при этом 70% этих опухолей экспрессируют рецепторы прогестерона, а 30% — рецепторы эстрогена [25]. Важно отметить, что увеличение уровня половых гормонов в организме, которое может происходить при приеме комбинированных оральных контрацептивов, прогестинов, менопаузальной гормональной терапии (МГТ), во время беременности или при ожирении, не только не способствует росту опухоли, но и, вероятно, может инициировать развитие гиперкоагуляционного состояния [26].

Понимание тромбозов, связанных с опухолями имеет важное значение для разработки стратегий профилактики и лечения пациентов с неоплазиями. Одним из подходов является использование антикоагулянтной терапии, однако она сопряжена с увеличением риска внутричерепных кровотечений, поэтому важно идентифицировать пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений для проведения эффективной тромбопрофилактики. А.В. Бервицкий и др. в своем исследовании показали, что ранее (в течении первых 24 часов) применение НМГ, с целью профилактики ВТЭО после нейрохирургического лечения не приводило к росту внутричерепным кровоизлияниям, но могло увеличивать тяжесть случившегося геморагического осложнения [15].

В данном исследовании учитывались в основном предоперационные факторы развития ВТЭО, ассоциированные с пациентом и опухолью. Очевидно, что лечение, связанное с опухолями головного мозга, а именно применение глюкокортикостероидов, краниотомия, химиотерапия и радиотерапия значительно увеличивают риск ВТЭО [7], [17]. Посчитав сколько каждый фактор риска, связанный с пациентом и опухолью, и лечением вносит вклад развития тромбоэмболических событий поможет в создании стратифицированных шкал для показания к назначению антикоагулянтной профилактике.

### Заключение

Повышенный риск развития ВТЭО связан с гиперкоагуляцией у пациентов с глиомами и менингиомами головного мозга. Значимыми факторами тромботического риска у пациентов с глиомой являются повышение концентрации протромбина, уменьшение МНО, АЧТВ, фибриногена и тромбоцитов, повышение уровней, D-димеров и лейкоцитов до операции, увеличение возраста, сопутствующая артериальная гипертензия, IDH-wildtype, с менингиомой — степень тромбинемии по уровню D-димеров, увеличение возраста и сопутствующее ожирение. Увеличение D-димера и лейкоцитов коррелирует с прогрессированием глиом. Выявлены статистически значимые различия между группами с глиомами и менингиомами по уровню АЧТВ, Нб, эритроцитов, лейкоцитов и гематокриту. Для выделения нейрохирургических пациентов с высоким риском ВТЭО необходимо создать индивидуальные шкалы оценки риска венозного тромбоза, которые будут учитывать особенности развития ВТЭО при интракраниальных опухолях, что позволит нейрохирургам проводить адекватную антитромботическую профилактику на пред-, пери- и постоперационном периодах.

### Благодарности

Авторы выражают признательность к.м.н., заведующему онкологического отделения А. В. Калиновскому и заведующей отделением лабораторной диагностики ФГБУ ФЦН (г. Новосибирск) Ю. Ф. Сташкоза помощь в сборе данных и проведении лабораторной диагностики.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Acknowledgement

The authors express their gratitude to A. V. Kalinovsky, M.D., Head of the Oncology Department, and Y. F. Stashkoza, Head of the Laboratory Diagnostics Department, FSBI FSC (Novosibirsk), for their assistance in data collection and laboratory diagnostics.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. Anderson M.C. Significance of fatal pulmonary embolism in immediate postoperative period / M.C. Anderson, T.W. Shields // JAMA. — 1958. — № 167 (4). — P. 422–426. — DOI: 10.1001/jama.1958.02990210008002.
2. Chibbaro S. Evolution of prophylaxis protocols for venous thromboembolism in neurosurgery: results from a prospective comparative study on low-molecular-weight heparin, elastic stockings, and intermittent pneumatic compression devices / S. Chibbaro [et al.] // World neurosurgery. — 2018. — № 109. — P. 510–516. — DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.012.
3. Wetzel N. Pulmonary embolism as a cause of death in the neurosurgical patient / N. Wetzel, M.C. Anderson, T.W. Shields // Journal of Neurosurgery. — 1960. — № 17. — P. 664–668. — DOI: 10.3171/jns.1960.17.4.0664.
4. Stein P.D. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer / P.D. Stein, A. Beemath, F.A. Meyers [et al.] // Am J Med. — 2006. — № 119 (1). — P. 60–68. — DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.06.058.
5. Бокерия Л.А. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) / Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко // Флебология. — 2015. — № 2 (4). — 2 с.

6. Shi S. Preoperative and intraoperative predictors of deep venous thrombosis in adult patients undergoing craniotomy for brain tumors: A Chinese single-center, retrospective study / S. Shi [et al.] // *Thrombosis Research*. — 2020. — № 196. — P. 245–250. — DOI: 10.1016/j.thromres.2020.09.005.
7. Бервицкий А.В. Частота и факторы риска развития венозных тромбоемболических осложнений у пациентов после удаления различных видов опухолей головного мозга / А.В. Бервицкий, Г.И. Мойсак, В.Э. Гужин [и др.] // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. — 2021. — № 85 (3). — С. 63–77. — DOI: 10.17116/neiro20218503163.
8. Yerrabothala S. Systemic coagulation is activated in patients with meningioma and glioblastoma / S. Yerrabothala [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. — 2021. — № 155. — P. 173–180. — DOI: 10.1007/s11060-021-03865-w.
9. Riedl J. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism / J. Riedl [et al.] // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. — 2017. — № 129 (13). — P. 1831–1839. — DOI: 10.1182/blood-2016-06-720714.
10. Sciacca F.L. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma / F.L. Sciacca [et al.] // *Clinical cancer research*. — 2004. — № 10 (4). — P. 1312–1317. — DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0198.
11. Wienkamp A.K. Platelets in the NETWORKS interweaving inflammation and thrombosis / A.K. Wienkamp, L. Erpenbeck, J. Rossaint // *Frontiers in Immunology*. — 2022. — № 13. — P. 953129. — DOI: 10.3389/fimmu.2022.953129.
12. Grover S.P. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis / S.P. Grover, N. Mackman // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 2018. — № 38 (4). — P. 709–725. — DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309846.
13. Kleindienst A. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery / A. Kleindienst, H.B. Harvey, E. Mater [et al.] // *Acta Neurochir (Wien)*. — 2003. — № 145 (12). — P. 1085–1091. — DOI: 10.1007/s00701-003-0142-y.
14. Diaz M. Vascular complications in patients with brain tumors / M. Diaz, D. Schiff // *Current Opinion in Oncology*. — 2022. — № 34 (6). — P. 698–704. — DOI: 10.1097/CCO.0000000000000875.
15. Бервицкий А.В. Результаты раннего назначения низкомолекулярного гепарина с целью профилактики венозных тромбоемболических осложнений после удаления опухолей головного мозга / А.В. Бервицкий, В.Э. Гужин, Г.И. Мойсак [и др.] // *Нейрохирургия*. — 2021. — № 23 (3). — С. 30–38. — DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-3-30-38.
16. Navone S.E. Significance and prognostic value of the coagulation profile in patients with glioblastoma: implications for personalized therapy / S.E. Navone [et al.] // *World neurosurgery*. — 2019. — № 121. — P. 621–629. — DOI: 10.1016/j.wneu.2018.09.177.
17. Пищулов К.А. и др. Оценка встречаемости факторов риска венозных тромбоемболических осложнений у пациентов с глиальными опухолями центральной нервной системы / К.А. Пищулов [и др.] // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. — 2023. — № 27 (2). — С. 7–18. — DOI: 10.21688/1681-3472-2023-2-7-18.
18. Thaler J. Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas / J. Thaler, C. Ay, A. Kaider [et al.] // *Neuro-oncology*. — 2014. — № 16 (12). — P. 1645–1651. — DOI: 10.1093/neuroonc/nou106.
19. Louis D.N. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary / D.N. Louis, A. Perry, P. Wesseling [et al.] // *Neurooncology*. — 2021. — № 23 (8). — P. 1231–1251. — DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
20. Torregrossa F. Role of erythropoietin in cerebral glioma: an innovative target in neuro-oncology / F. Torregrossa, M. Aguenouz, D. La Torre [et al.] // *World Neurosurgery*. — 2019. — № 131. — P. 346–355. — DOI: 10.1016/j.wneu.2019.06.221.
21. Khorana A.A. Cancer-associated venous thromboembolism / A.A. Khorana, N. Mackman, A. Falanga [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. — 2022. — № 8 (1). — 11 p. — DOI: 10.1038/s41572-022-00336-y.
22. Unruh D. Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas / D. Unruh, S.R. Schwarze, L. Khoury [et al.] // *Acta neuropathologica*. — 2016. — № 132. — P. 917–930. — DOI: 10.1007/s00401-016-1620-7.
23. Fiani B. Peritumoral edema in meningiomas: pathophysiology, predictors, and principles for treatment / B. Fiani, R. Jarrah, A.R. Bhandarkar [et al.] // *Clinical and Translational Oncology*. — 2023. — № 25 (4). — P. 866–872. — DOI: 10.1007/s12094-022-03009-0.
24. Shen B.Q. Vascular endothelial growth factor KDR receptor signaling potentiates tumor necrosis factor-induced tissue factor expression in endothelial cells / B.Q. Shen, D.Y. Lee, K.M. Cortopassi [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. — 2001. — № 276 (7). — P. 5281–5286. — DOI: 10.1074/jbc.M007969200.
25. Blitshteyn S. Is there an association between meningioma and hormone replacement therapy? / S. Blitshteyn, J.E. Crook, K.A. Jaeckle // *Journal of Clinical Oncology*. — 2008. — № 26 (2). — P. 279–282. — DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2133.
26. Hage M. Estrogen and progesterone therapy and meningiomas / M. Hage, O. Plesa, I. Lemaire [et al.] // *Endocrinology*. — 2022. — № 163 (2). — P. bqab259 p. — DOI: 10.1210/endo/bqab259.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Anderson M.C. Significance of fatal pulmonary embolism in immediate postoperative period / M.C. Anderson, T.W. Shields // *JAMA*. — 1958. — № 167 (4). — P. 422–426. — DOI: 10.1001/jama.1958.02990210008002.
2. Chibbaro S. Evolution of prophylaxis protocols for venous thromboembolism in neurosurgery: results from a prospective comparative study on low-molecular-weight heparin, elastic stockings, and intermittent pneumatic compression devices / S. Chibbaro [et al.] // *World neurosurgery*. — 2018. — № 109. — P. 510–516. — DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.012.
3. Wetzel N. Pulmonary embolism as a cause of death in the neurosurgical patient / N. Wetzel, M.C. Anderson, T.W. Shields // *Journal of Neurosurgery*. — 1960. — № 17. — P. 664–668. — DOI: 10.3171/jns.1960.17.4.0664.

4. Stein P.D. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer / P.D. Stein, A. Beemath, F.A. Meyers [et al.] // *Am J Med.* — 2006. — № 119 (1). — P. 60–68. — DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.06.058.
5. Bokerija L.A. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij (VTJeO) [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO)] / L.A. Bokerija, I.I. Zatevahin, A.I. Kirienko // *Flebologija [Phlebology]*. — 2015. — № 2 (4). — 2 p. [in Russian]
6. Shi S. Preoperative and intraoperative predictors of deep venous thrombosis in adult patients undergoing craniotomy for brain tumors: A Chinese single-center, retrospective study / S. Shi [et al.] // *Thrombosis Research.* — 2020. — № 196. — P. 245–250. — DOI: 10.1016/j.thromres.2020.09.005.
7. Bervickij A.V. Chastota i faktory riska razvitiya venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij u pacientov posle udalenija razlichnyh vidov opuholej golovnogogo mozga [The frequency and risk factors of venous thromboembolic complications in patients after removal of various types of brain tumors] / A.V. Bervickij, G.I. Mojsak, V.Je. Guzhin [et al.] // *Voprosy neirohirurgii im. N.N. Burdenko [Questions of N.N. Burdenko Neurosurgery]*. — 2021. — № 85 (3). — P. 63–77. — DOI: 10.17116/neiro20218503163. [in Russian]
8. Yerrabothala S. Systemic coagulation is activated in patients with meningioma and glioblastoma / S. Yerrabothala [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology.* — 2021. — № 155. — P. 173–180. — DOI: 10.1007/s11060-021-03865-w.
9. Riedl J. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism / J. Riedl [et al.] // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* — 2017. — № 129 (13). — P. 1831–1839. — DOI: 10.1182/blood-2016-06-720714.
10. Sciacca F.L. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma / F.L. Sciacca [et al.] // *Clinical cancer research.* — 2004. — № 10 (4). — P. 1312–1317. — DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0198.
11. Wienkamp A.K. Platelets in the NETworks interweaving inflammation and thrombosis / A.K. Wienkamp, L. Erpenbeck, J. Rossaint // *Frontiers in Immunology.* — 2022. — № 13. — P. 953129. — DOI: 10.3389/fimmu.2022.953129.
12. Grover S.P. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis / S.P. Grover, N. Mackman // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* — 2018. — № 38 (4). — P. 709–725. — DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309846.
13. Kleindienst A. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery / A. Kleindienst, H.B. Harvey, E. Mater [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* — 2003. — № 145 (12). — P. 1085–1091. — DOI: 10.1007/s00701-003-0142-y.
14. Diaz M. Vascular complications in patients with brain tumors / M. Diaz, D. Schiff // *Current Opinion in Oncology.* — 2022. — № 34 (6). — P. 698–704. — DOI: 10.1097/CCO.0000000000000875.
15. Bervickij A.V. Rezul'taty rannego naznachenija nizkomolekuljarnogo geparina s cel'ju profilaktiki venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij posle udalenija opuholej golovnogogo mozga [The results of early administration of low-molecular-weight heparin for the prevention of venous thromboembolic complications after removal of brain tumors] / A.V. Bervickij, V.Je. Guzhin, G.I. Mojsak [et al.] // *Neirohirurgija [Neurosurgery]*. — 2021. — № 23 (3). — P. 30–38. — DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-3-30-38. [in Russian]
16. Navone S.E. Significance and prognostic value of the coagulation profile in patients with glioblastoma: implications for personalized therapy / S.E. Navone [et al.] // *World neurosurgery.* — 2019. — № 121. — P. 621–629. — DOI: 10.1016/j.wneu.2018.09.177.
17. Pishhulov K.A. i dr. Ocenka vstrechaemosti faktorov riska venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij u pacientov s glial'nymi opuholjami central'noj nervnoj sistemy [Assessment of the occurrence of risk factors for venous thromboembolic complications in patients with glial tumors of the central nervous system] / K.A. Pishhulov [et al.] // *Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija [Pathology of blood circulation and cardiac surgery]*. — 2023. — № 27 (2). — P. 7–18. — DOI: 10.21688/1681-3472-2023-2-7-18. [in Russian]
18. Thaler J. Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas / J. Thaler, C. Ay, A. Kaider [et al.] // *Neuro-oncology.* — 2014. — № 16 (12). — P. 1645–1651. — DOI: 10.1093/neuroonc/nou106.
19. Louis D.N. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary / D.N. Louis, A. Perry, P. Wesseling [et al.] // *Neurooncology.* — 2021. — № 23 (8). — P. 1231–1251. — DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
20. Torregrossa F. Role of erythropoietin in cerebral glioma: an innovative target in neuro-oncology / F. Torregrossa, M. Aguenouz, D. La Torre [et al.] // *World Neurosurgery.* — 2019. — № 131. — P. 346–355. — DOI: 10.1016/j.wneu.2019.06.221.
21. Khorana A.A. Cancer-associated venous thromboembolism / A.A. Khorana, N. Mackman, A. Falanga [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers.* — 2022. — № 8 (1). — 11 p. — DOI: 10.1038/s41572-022-00336-y.
22. Unruh D. Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas / D. Unruh, S.R. Schwarze, L. Khoury [et al.] // *Actaneuropathologica.* — 2016. — № 132. — P. 917–930. — DOI: 10.1007/s00401-016-1620-7.
23. Fiani B. Peritumoral edema in meningiomas: pathophysiology, predictors, and principles for treatment / B. Fiani, R. Jarrah, A.R. Bhandarkar [et al.] // *Clinical and Translational Oncology.* — 2023. — № 25 (4). — P. 866–872. — DOI: 10.1007/s12094-022-03009-0.
24. Shen B.Q. Vascular endothelial growth factor KDR receptor signaling potentiates tumor necrosis factor-induced tissue factor expression in endothelial cells / B.Q. Shen, D.Y. Lee, K.M. Cortopassi [et al.] // *Journal of Biological Chemistry.* — 2001. — № 276 (7). — P. 5281–5286. — DOI: 10.1074/jbc.M007969200.
25. Blitshteyn S. Is there an association between meningioma and hormone replacement therapy? / S. Blitshteyn, J.E. Crook, K.A. Jaeckle // *Journal of Clinical Oncology.* — 2008. — № 26 (2). — P. 279–282. — DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2133.

26. Hage M. Estrogen and progesterone therapy and meningiomas / M. Hage, O. Plesa, I. Lemaire [et al.] // *Endocrinology*. — 2022. — № 163 (2). — bqab259 p. — DOI: 10.1210/endo/bqab259.