

**Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with hematological malignancies***O.V. Somonova, A.V. Madzhuga, A.L. Elizarova, I.I. Matveeva, L.P. Kononenko***SUMMARY**

Venous thromboembolism is a frequent complication associated with increased mortality in patients with cancer. The main factor in the pathogenesis of thrombotic complications in hematological malignancies is changes in the hemostatic system caused by tumor itself as well as methods of treatment. Antineoplastic therapy is an independent risk factor of venous and arterial thrombotic complications in these patients. The use of low-molecular-weight heparin is an effective and appropriate way of prophylactics of thrombotic complications, it prevents fatal pulmonary embolism.

**Keywords:** hematological malignancies, haemostasis, thrombosis, low-molecular-weight heparin.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: [Somonova@mail.ru](mailto:Somonova@mail.ru)

Принято в печать: 2 мая 2012 г.

**Профилактика и лечение тромботических осложнений в онкогематологии***О.В. Соимова, А.В. Маджуга, А.Л. Елизарова, И.И. Матвеева, Л.П. Кононенко***РЕФЕРАТ**

Основную роль в патогенезе тромботических осложнений у онкогематологических больных играют изменения в системе гемостаза, обусловленные как самой опухолью, так и противоопухолевым лечением. Противоопухолевая химиотерапия может быть независимым фактором риска развития венозных и артериальных тромбозомболических осложнений у этой категории больных. Применение низкомолекулярных гепаринов — эффективный и адекватный способ профилактики и лечения тромботических осложнений.

Профилактика и лечение тромботических осложнений считается важной составляющей успешной сопроводительной терапии, улучшающей качество жизни онкогематологических больных.

Цель работы — изучить влияние низкомолекулярных гепаринов (Клексана, Фраксипарина и Фрагмина) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений у онкогематологических больных, наблюдавшихся в отделении химиотерапии гемобластозов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

**Ключевые слова:**

онкогематология, система гемостаза, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины.

**ВВЕДЕНИЕ**

Тромбозомболические осложнения часто развиваются у больных с различными злокачественными новообразованиями, а возникновение тромбозов затрудняет противоопухолевое лечение и ухудшает показатели выживаемости. В современных исследованиях показано, что злокачественная опухоль повышает риск тромбоза глубоких вен верхних и нижних конечностей, а также тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА) в 4–7 раз [1–3]. По данным некоторых исследователей, тромбозомболические осложнения служат одной из наиболее частых причин летальности у онкологических больных [4, 5].

Особенность тромбозомболических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями заключается в том, что рас-

пространенные, мигрирующие, часто рецидивирующие тромбозы поверхностных или глубоких вен верхних и нижних конечностей плохо поддаются лечению. Значительно реже встречаются тромбозы необычной локализации: мигрирующий поверхностный тромбофлебит, синдром Бадда—Киари (тромбоз печеночных вен), тромбоз портальных вен, церебральный микроваскулярный артериальный тромбоз и артериальный тромбоз пальцев нижних и верхних конечностей, небактериальный тромботический эндокардит. Следует подчеркнуть, что летальность больных с развившимися тромбозомболическими осложнениями, особенно в первый год после установления диагноза злокачественной опухоли, в 2–3 раза выше по сравнению с пациентами без тромбозов [6]. При разных опухолях вероятность венозных тромбозов

различается. Степень предрасположенности к развитию венозных тромбозов (ВТЭО) более высокая у больных раком поджелудочной железы, яичников, опухолями мозга. В исследованиях, проведенных в последние годы, показано, что риск ВТЭО у онкогематологических больных (лимфомы, множественная миелома и др.) не уступает или даже превышает таковой у пациентов с солидными опухолями [7, 8].

Патогенетические факторы, обуславливающие развитие тромботических осложнений у онкогематологических больных, включают комплекс взаимодействий между опухолевой клеткой, организмом и системой гемостаза. Из элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, служит определяющим фактором внутрисосудистого тромбообразования у онкогематологических больных [9].

В настоящее время известно, что при онкогематологических заболеваниях имеет место активация системы гемостаза, обусловленная поступлением в кровоток из опухолевых клеток (лимфомы, плазмцитомы и т. д.) высокоактивного тканевого фактора, образующего комплекс с фактором VIIa. В свою очередь, этот комплекс активирует фактор Ха и тромбин, запускающие процесс внутрисосудистого свертывания крови. Опухолевые клетки также выделяют в кровь специфический раковый прокоагулянт, который непосредственно активирует фактор X свертывания крови [10–12].

Кроме того, в опухолевых клетках обнаружены и другие прокоагулянты, в частности прокоагулянтная активность, обладающая свойствами фактора V, которая ускоряет формирование протромбинового комплекса. В опухолевых клетках обнаружена прокоагулянтная активность со свойствами фактора XIII, усиливающая прочность сформировавшегося фибринового сгустка [13].

Нормальные ткани могут вырабатывать прокоагулянтные активности в ответ на опухоль. Провоспалительные цитокины, главным образом фактор некроза опухоли и интерлейкин-1 (ИЛ-1), секретируемые опухолевыми клетками, значительно повышают экспрессию тканевого фактора моноцитов. В настоящее время доказано, что прокоагулянтная активность моноцитов, тканевых макрофагов, миофибробластов, стромальных клеток костного мозга играет решающую роль в активации свертывания крови у больных со злокачественными новообразованиями [14, 15].

Провоспалительные цитокины, выделяемые как опухолью, так и клетками крови (моноциты и др.) путем сложных взаимодействий с тканевым фактором и тромбомодулином, усиливают прокоагулянтную и снижают антикоагулянтную и фибринолитическую активность стенки сосудов, что имеет существенное значение в формировании сосудистых тромбов [16].

Наряду с активацией прокоагулянтного звена опухолевые клетки или циркулирующие опухолевые мембраны могут непосредственно воздействовать на тромбоцитарное звено системы гемостаза. Это вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов с образованием опухолевотромбоцитарных микротромбов и микроэмболов, а также адгезивных молекул. Об активации системы гемостаза у онкологических больных свидетельствует повышенное содержание фрагментов F1+2 протромбина, комплекса тромбин + антитромбин, фибринопептида А, активированного протеина С, фактора VIII. Активация прокоагу-

лянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и ДВС-синдрома. Современные исследования свидетельствуют, что постоянная активация свертывания крови служит не только фактором риска тромбоза и ТЭЛА, но и показателем агрессивности опухоли [17–19].

Исследования системы гемостаза, проведенные нами у 430 онкогематологических пациентов, показали, что у больных еще до начала лечения повышена концентрация фибриногена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми лицами. Отмечаются изменения со стороны тромбоцитарного звена в виде усиления агрегационной способности тромбоцитов. У онкогематологических больных выявлено повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови: увеличено содержание растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) и концентрации D-димера, одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, в 4–4,5 раза. Кроме того, у больных установлено снижение уровня антитромбина III и протеина С, защищающих организм от тромбообразования. Указанные изменения свидетельствуют о развитии у онкогематологических больных гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдались у больных с распространенными стадиями заболевания [34].

К настоящему времени имеется достаточно сообщений об увеличении тромбозов при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии с включением препаратов, относящихся к классу иммуномодулирующих средств, и прежде всего талидомида и леналидомида [20, 21]. Частота смертельных тромботических осложнений при проведении противоопухолевого лечения составляет 11–20 % и зависит от класса и комбинации назначаемых препаратов и методов. Неблагоприятными с точки зрения возможного развития тромбозов представляются сочетания цитостатических агентов с гормональными средствами или иммуномодуляторами, а также комбинация противоопухолевой лучевой и химиотерапии [22–24].

В ретроспективном исследовании, проведенном А.А. Кхогана и соавт., было показано, что у больных неходжкинскими лимфомами число ВТЭО колебалось от 5 до 14,6 %. У госпитализированных пациентов с неходжкинскими лимфомами тромбозы развивались в 4,8 % случаев. Большинство этих больных получали противоопухолевую терапию, имели нейтропению, острую инфекцию или комбинацию этих факторов, повышающих риск ВТЭО. У пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой частота венозных тромбозов составила 12,8 %. В большинстве случаев тромбозы развились на протяжении первых 3 курсов химиотерапии [25].

Больные множественной миеломой, получавшие талидомид в виде монотерапии, имели менее 5 % ВТЭО. Применение талидомида в комбинации с дексаметазоном повышало риск венозных тромбозов до 10–20 % случаев. Если к комбинации талидомида с дексаметазоном добавлялся доксорубин, тромботические осложнения развивались в 20–40 % случаев [26–28]. В завершеном

S.V. Rajkumar и соавт. [29] исследовании показано, что у 12 % больных, получавших леналидомид и низкие дозы дексаметазона, наблюдались ВТЭО, а при повышении дозы дексаметазона частота тромботических осложнений увеличивалась до 26 %.

Основными механизмами активации системы гемостаза при проведении противоопухолевого лечения служат повреждение клеток эндотелия сосудов, прямая активация тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, снижение фибринолитической активности, уровня естественных антикоагулянтов вследствие гепатотоксичности и, наконец, высвобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными цитостатической терапией. Кроме того, применение иммуномодуляторов (талидомид и леналидомид) стимулирует выброс вторичных цитокинов — ИЛ-6 и ИЛ-1, что усугубляет гиперкоагуляцию [30, 31].

Таким образом, противоопухолевая терапия — независимый фактор риска венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений. Тромбоэмболические осложнения нередко бывают причиной снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли.

Для профилактики нарушений системы гемостаза и связанных с ними тромботических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями патогенетически обосновано использование гепарина и его низкомолекулярных форм. В нашем центре используются три низкомолекулярных гепарина (НМГ): эноксапарин натрия (Клексан), надропарин кальция (Фраксипарин) и далтепарин натрия (Фрагмин).

Международные рандомизированные исследования (> 40) свидетельствуют о большей эффективности НМГ по сравнению с нефракционированным гепарином, что связано с блокированием преимущественно фактора Ха свертывания крови. НМГ также обладают способностью стимулировать выход из клеток эндотелия сосудов ингибитора пути тканевого фактора, что для онкологических больных имеет особое значение. НМГ характеризуются высокой биодоступностью, т. к. не связываются с клетками и белками плазмы. Препараты вводятся 1–2 раза в сутки, что делает их удобными для использования. НМГ не вызывают тромбоцитопении, т. к. не образуют комплекса с IV фактором тромбоцитов. Помимо всех перечисленных преимуществ НМГ не требуют ежедневного лабораторного контроля показателей гемостаза и вызывают более предсказуемый антикоагулянтный эффект. В настоящее время внедряются в клиническую практику и другие антикоагулянты, в частности прямые ингибиторы факторов II и X свертывания крови (дабигатран и ривароксабан) для приема внутрь с более направленным узким спектром действия и длительным терапевтическим эффектом [32].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 180 онкогематологических больных, получавших противоопухолевое лечение. Фолликулярная лимфома была диагностирована у 45 % больных, диффузная В-крупноклеточная лимфома — у 27 %, лимфома Ходжкина — у 10 % и множественная миелома — у 18 %. Оценка состояния системы гемостаза была проведена по 12 показателям. На автоматическом анализаторе STA-R Evolution определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ),

протромбиновую активность по Quick, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность антитромбина III, протеина С, плазминогена, концентрацию D-димера, фактора Виллебранда, анти-Ха-активность. Агрегацию тромбоцитов исследовали на агрегометре Chrono-log. Концентрацию РКМФ определяли с помощью этанолового теста и ортофенантролиновой пробы. Исследования коагулограммы проводились до лечения и в динамике после каждого курса противоопухолевой терапии.

Для изучения влияния НМГ на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений пациенты были разделены на три группы:

1-я группа — 50 пациентов с гиперкоагуляцией без клинических признаков тромбоза;

2-я группа — 40 пациентов с тромбозами вен различной локализации, выявленными до начала противоопухолевого лечения;

3-я группа — 90 пациентов, не получавших медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа).

Больные 1-й и 2-й групп получали НМГ на следующих этапах противоопухолевого лечения: за 2 ч до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевого лечения (5–21-й день в зависимости от длительности цикла химиотерапии) и 1–2 дня после окончания каждого курса. При наличии тромбозов назначалась лечебная доза НМГ в стандартном режиме в течение 10–14 дней, затем дозу НМГ уменьшали или переводили больного на непрямые антикоагулянты (варфарин). Длительность первоначального лечения антикоагулянтами (преимущественно, НМГ) составляет не менее 3–6 мес. Затем следует использовать непрямые антикоагулянты (варфарин под контролем международного нормализованного отношения — в пределах 2–3) или продолжать применение НМГ (75–80 % первоначальной дозы, т. е. 150 МЕ/кг в сутки) неопределенно долго, до тех пор пока пациент получает противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска тромботических осложнений. Лечение тромбозов у онкологических больных должно быть более длительным. При сниженном числе тромбоцитов ( $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ) у онкогематологических больных дозу НМГ уменьшали; при числе тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  возникала необходимость в их отмене.

Профилактические дозы НМГ: эноксапарин натрия — 40 мг (4000 МЕ) в сутки; надропарин кальция — 0,3–0,6 мл (2800–5700 МЕ) в сутки; далтепарин натрия — 5000 МЕ в сутки.

Лечебные дозы НМГ: эноксапарин натрия — 1 мг/кг (100 МЕ/кг) каждые 12 ч (80–160 мг в сутки); надропарин кальция — 86 МЕ/кг каждые 12 ч (0,9–1,8 мл в сутки); далтепарин натрия — 100–120 МЕ/кг каждые 12 ч (10 000–15 000 МЕ в сутки). Все НМГ вводятся под кожу живота.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали, что противоопухолевая лекарственная терапия активирует систему гемостаза. У онкогематологических больных, не получавших НМГ (3-я группа), уже после 1-го курса противоопухолевого лечения наблюдалось уменьшение АЧТВ, усиление активности факторов протромбинового комплекса и повышение концентрации фибриногена. После 3–4-го курса лечения концентрация фибриногена увеличивалась в

**Таблица 1.** Влияние низкомолекулярных гепаринов на систему гемостаза у онкогематологических больных, получавших противоопухолевое лечение (n = 180)

Исследуемый показатель	Число и группа больных	До лечения	Курс терапии			
			1	3	4	7
D-димер, мкг/мл	85, контроль	1,5 ± 0,2	1,9 ± 0,2 <sup>а</sup>	2,9 ± 0,2 <sup>а</sup>	4,5 ± 0,4 <sup>а</sup>	3,9 ± 0,6 <sup>а</sup>
	95, НМГ	1,6 ± 0,2	1,4 ± 0,2	0,9 ± 0,3 <sup>а,б</sup>	0,92 ± 0,4 <sup>б</sup>	0,8 ± 0,3 <sup>а,б</sup>
Фактор Виллебранда, %	85, контроль	220,0 ± 8,0	310,0 ± 10,8 <sup>а</sup>	395,0 ± 19,1 <sup>а</sup>	490,0 ± 16,7 <sup>а</sup>	445,0 ± 16,5 <sup>а</sup>
	95, НМГ	218,0 ± 8,6	165,0 ± 8,0 <sup>а,б</sup>	180,0 ± 12,0 <sup>а,б</sup>	140,0 ± 16,0 <sup>а,б</sup>	173,0 ± 14,5 <sup>б</sup>

<sup>а</sup> Различия статистически значимы по сравнению с показателями до начала лечения.  
<sup>б</sup> Различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

1,6 раза и оставалась на высоком уровне (680 мг/дл) в течение всего периода наблюдения в дальнейшем. Во время противоопухолевой терапии отмечалось снижение уровня факторов, защищающих организм от тромбообразования: антитромбина III, протеина С и плазминогена. При исследовании функциональной активности тромбоцитов обнаружено дальнейшее усиление их агрегации. Высокая агрегация тромбоцитов сохранялась на протяжении всех 6–8 курсов противоопухолевого лечения. Выявлено повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови. К 3–4-му курсу терапии положительный этаноловый тест зарегистрирован у 89 % пациентов. Концентрация D-димера увеличивалась после каждого курса терапии, а к 4–6-му курсу превышала исходные показатели в 3 раза (табл. 1). При изучении фактора Виллебранда, который служит показателем повреждения стенки сосудов и активации системы гемостаза, обнаружено значительное его повышение во время противоопухолевого лечения (490 % после 4-го курса).

У больных, получавших антикоагулянтную профилактику тромботических осложнений (1-я группа), напротив, наблюдалось увеличение АЧТВ после каждого курса лечения, постепенное снижение активности факторов протромбинового комплекса и концентрации фибриногена.

Применение НМГ на фоне противоопухолевого лечения способствовало сохранению и восстановлению естественных ингибиторов тромбина (концентрации антитромбина III и протеина С).

Концентрация D-димера снижалась после каждого курса лечения, и к 4–5-му курсу терапии этот показатель снизился в 2 раза по сравнению с исходным уровнем и 5,6 раза по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у онкогематологических больных в период противоопухолевого лечения нарастает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. На фоне значительной активации прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза наблюдается резкое снижение антитромбиновой активности плазмы (антитромбина III и протеина С) и компонентов фибринолиза (плазминогена). Указанные изменения начинаются уже после 1-го курса лечения, усиливаясь к 3–4-му курсу, что приводит к возрастанию риска тромбозов. Почти половина (46 %) всех тромбозов развивается после 3–4 курсов противоопухолевого лечения.

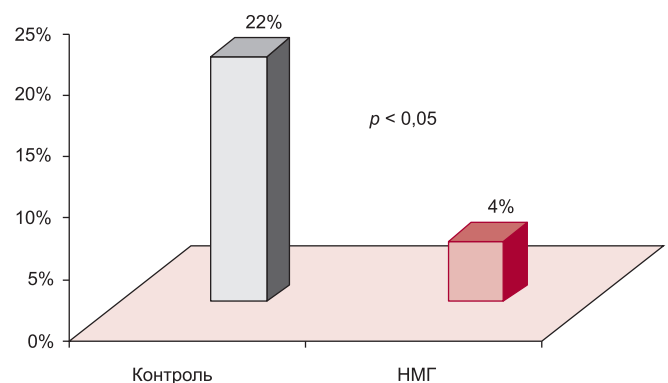
Применение НМГ на фоне противоопухолевой терапии снижает активацию прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, фактора Виллебранда, способствует восстановлению естественных ингибиторов тромбина и поддерживает защитную функцию

фибринолитической системы. В группе больных, не получавших медикаментозной профилактики, частота тромботических осложнений составила 22 % (20 больных), а в группе, получавшей НМГ, — 4 % (4 больных) (рис. 1).

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании PROTECT (2010) изучены данные 1166 амбулаторных больных с опухолями различной локализации, 2/3 пациентов получали 0,4 мл надропарина кальция от 3 дней (минимально) до 4 мес. (максимально). Было показано, что применение надропарина кальция снижает частоту тромботических осложнений на 50 %. В современных международных рекомендациях (ASCO, ACCP, ESMO 2007–2010 гг.) не предлагается рутинная профилактика тромботических осложнений у амбулаторных больных, получающих противоопухолевую терапию. В настоящее время антитромботическая профилактика рекомендуется только для больных множественной миеломой, получающих талидомид или леналидомид в комбинации с химиотерапией [33].

Мы применяли НМГ в лечебных дозах на фоне противоопухолевой терапии у больных с тромбозами вен различной локализации, выявленными до начала лечения. У больных с тромбозами имеет место более выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови. Применение НМГ у пациентов этой группы снижает активацию прокоагулянтного звена системы гемостаза и уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови. К 5–6-му курсу противоопухолевого лечения концентрация фибриногена возвращалась к нормальным значениям (370 мг/дл). Концентрация D-димера значительно уменьшалась (в 5 раз, 0,8 мкг/мл) к 7-му курсу терапии.

В то же время в этой группе больных при проведении противоопухолевого лечения сохраняется низкая антитромбиновая активность плазмы, низкий уровень плазминогена, высокая агрегация тромбоцитов и высокое содержание фактора Виллебранда, которые служат небла-



**Рис. 1.** Тромботические осложнения у онкогематологических больных, получающих противоопухолевое лечение

гоприятными прогностическими признаками и снижают эффективность лечения тромботических осложнений. Из 30 пациентов 2-й группы после противоопухолевого лечения рецидивы венозных тромбозов наблюдались у 18%. У остальных больных этой группы после применения НМГ (сначала для лечения, а затем с целью профилактики тромботических осложнений) отмечалась реканализация просвета сосуда. ТЭЛА не развилась ни в одном случае. Геморрагических осложнений, связанных с применением НМГ у онкологических больных, получающих противоопухолевое лечение, не было.

Таким образом, применение НМГ на фоне противоопухолевого лечения уменьшает активацию внутрисосудистого свертывания крови, снижает частоту венозных тромбозов и предотвращает развитие смертельных ТЭЛА, что расширяет возможности лекарственного противоопухолевого лечения и повышает качество жизни онкогематологических больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9(Suppl. 1): 316–24.
2. Nicolaidis A.N. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int. Angiol.* 2006; 25: 101–61.
3. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2007; 36: 122–30.
4. Smorenburg S.M., Hutten B.A., Prins M.N. Should patients with venous thromboembolism and cancer be treated differently? *Haemostasis* 1999; 29(Suppl.): 91–7.
5. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. Thrombosis and cancer. *American Society Clinical Oncology*, 41 Annual Meeting 2005, May 13–17. P. 748–57.
6. Arcelus J.I. Recognizing the risk of VTE in surgical patients International Surgical Thrombosis Meeting «Optimizing VTE Management in surgical patients» (abstract). Greece, 2007.
7. Falanga A., Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(29): 4848–57.
8. Eby C. Pathogenesis and management of bleeding and thrombosis in plasma cell dyscrasias. *Br. J. Haematol.* 2009; 145(2): 151–63.
9. Lip G.Y., Chin B.S., Blann A.D. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 26–34.
10. Amin C., Mackman N., Key N.C. Microparticles and cancer. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2008; 36: 177–83.
11. Yokota N., Koizume S., Miyagi E. et al. Self-production of tissue factor coagulation factor VII complex by cancer cells. *Br. J. Cancer* 2009. In press.
12. Chand H.S., Ness A., Kisiel W. Identification of a novel human tissue factor splice variant that is upregulated in tumor cells. *Int. J. Cancer* 2006; 118: 1713–20.
13. Komrokji R.S., Uppal N.P., Khorana A.A. et al. Venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2006; 47: 1029–33.
14. Landorfi R., Gennaro L., Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculations. *Leukemia* 2008; 22: 2020–8.
15. Neegard H.F., Iversen P.O., Ostenstad B. et al. Hypercoagulability in patients with hematological neoplasia: no apparent initiation by tissue factor. *Thromb. Haemost.* 2008; 99: 1040–8.
16. Wada H., Sase T., Yamaguchi M. Hypercoagulant status in malignant lymphoma. *Exp. Oncol.* 2005; 27(3): 179–85.
17. Buller H.R., van Doormaal F.F., van Sluis G.L. et al. Cancer and thrombosis: from molecular mechanism to clinical presentations. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5(Suppl. 1): 246–54.
18. Petralia G.A., Lemoine N.R., Kakkar A.K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2005; 2: 356–63.
19. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110: 1723–9.
20. Connolly G.C., Khorana A.A. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb. Res.* 2010; 125(Suppl. 2): S1–S8.
21. Bloom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindier M.J. et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66329 cancer patients: results of a record linkage study. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 529–35.
22. Yeit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Archint. Med.* 2000; 160: 809–15.
23. Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. International Myeloma Working G. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 414–23.
24. Nalluri S.R., Chu D., Keresztes R. et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *J. Am. Med. Assoc.* 2008; 300: 2277–85.
25. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110(10): 2339–46.
26. Rajkumar S., Ryman S., Geerts M. et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4219–23.
27. Zandary M., Anaisse E., Barlogie B. et al. Increased risk of deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614–5.
28. Agnelli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thromb. Res.* 2010; 125(Suppl. 2): S17–S20.
29. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009 Oct. 21.
30. Otten H.M., Mathijssen J., Ten C.H. et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch. Inter. Med.* 2004; 164: 190–4.
31. Cohen A.T., Nandini B., Wills J.O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand? - A focus on cancer patients. *Thromb. Res.* 2010; 125(Suppl. 2): S21–S29.
32. Bauer K.A. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9(Suppl. 1): 13–9.
33. Mandala M., Labianca R. Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. *ESMO Clinical Recommendations for prevention and management.* *Thromb. Res.* 2010; 125(Suppl. 2): S117–S119.
34. Сомонова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л., Зубрихина Г.Н. Тромботические осложнения и их профилактика в онкологии. Новые возможности лекарственного лечения онкологических больных. Мат-лы школы по онкологии (химиотерапия опухолей). XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2007: 135–7.